



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 679208 A5

⑤① Int. Cl.⁵: A 61 K 31/645

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑫① Gesuchsnummer: 1539/90

⑫② Anmeldungsdatum: 10.04.1990

⑫③ Priorität(en): 14.04.1989 AT EP89106657

⑫④ Patent erteilt: 15.01.1992

⑫⑤ Patentschrift veröffentlicht: 15.01.1992

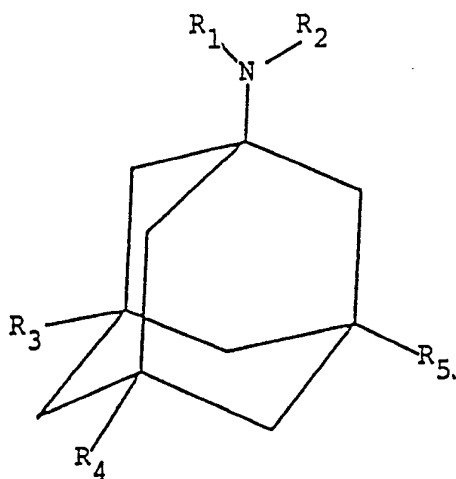
⑫⑦ Inhaber:
Merz & Co. GmbH & Co., Frankfurt a.M. (DE)

⑫⑦② Erfinder:
Bormann, Joachim, Dr., Frankfurt a.M. 1 (DE)
Gold, Markus R., Dr., Nauheim (DE)
Schatton, Wolfgang, Dr., Eschborn (DE)

⑫⑦④ Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

⑫④ **Adamantan-Derivate zur Herstellung eines Medikamentes zur Prävention und Behandlung der cerebralen Ischämie.**

⑫⑦⑤ Verwendung von Adamantan-Derivaten der allgemeinen Formel

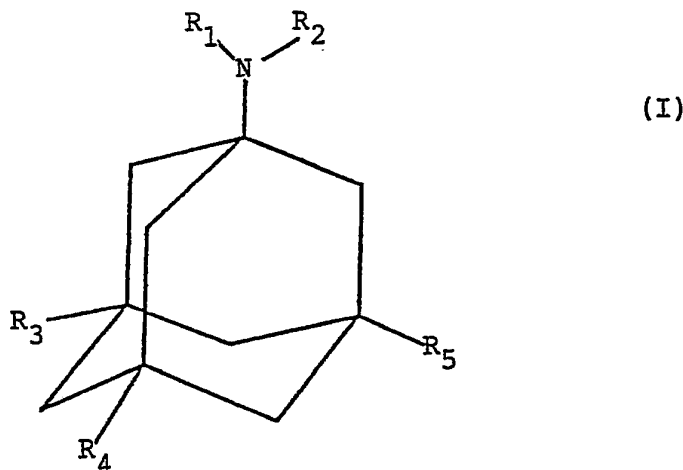


(I)

worin R₁ und R₂ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen bedeuten oder zusammengekommen mit N eine heterozyklische Gruppe mit 5 oder 6 C-Atomen darstellen; R₃ und R₄ jeweils gleich oder verschieden sind und ausgewählt sind aus Wasserstoff, einem geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen, einem Cycloalkylrest mit 5 oder 6 C-Atomen und einem Phenylrest; und worin R₅ Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten C₁-C₆-Alkylrest darstellt; sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze, zur Herstellung eines Medikamentes zur Prävention und Behandlung der cerebralen Ischämie.

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Adamantanderivaten der allgemeinen Formel



worin R₁ und R₂ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen bedeuten oder zusammengekommen mit N eine heterozyklische Gruppe mit 5 oder 6 C-Atomen darstellen; R₃ und R₄ jeweils gleich oder verschieden sind und ausgewählt sind aus Wasserstoff, einem geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen, einem Cycloalkylrest mit 5 oder 6 C-Atomen und einem Phenylrest; und worin R₅ Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten C₁-C₆-Alkylrest darstellt, sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze für die Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung der cerebralen Ischämie. Hierbei bedeuten verzweigte oder geradkettige C₁-C₆-Alkylreste Methyl, Ethyl, iso- und n-Propyl, n- und iso-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl und Isomere hiervon.

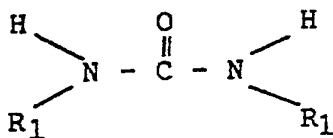
Gewisse 1-Amino-adamantane der Formel (I) sind an sich bekannt. So ist z.B. 1-Amino-3,5-dimethyl-adamantan Gegenstand der DE-PS 2 219 256 sowie der DE-PS 2 856 393.

Einige 3,5-disubstituierte 1-Amino-adamantane der Formel (I) sind in der US-PS 4 122 193 beschrieben. 1-Amino-3-ethyl-adamantan ist in der DE-PS 2 232 735 beschrieben.

Allgemein werden Verbindungen der Formel (I) hergestellt durch Alkylierung von Halogen-adamantanen, vorzugsweise Brom- oder Chlor-adamantanen. Nachfolgende weitere Halogenierung und Alkylierung liefert die einzelnen di- bzw. trisubstituierten Adamantane.

Die Einführung der Aminofunktion erfolgt entweder durch Oxidation mit Chromtrioxid und Bromierung mit HBr oder Bromierung mit Brom und Umsetzung mit Formamid und anschliessender Hydrolyse. Die Alkylierung der Aminofunktion kann nach allgemein bekannten Methoden durchgeführt werden. So lässt sich beispielsweise die Methylierung durch Reaktion mit Chlorameisensäuremethylester und nachfolgende Reduktion durchführen. Die Ethylgruppe kann durch Reduktion des entsprechenden Acetamids eingeführt werden.

Die Aminierung auch gemäss der US-PS 4 122 193 durch Umsetzung des entsprechenden 1-Halogen-3,5- oder -7-substituierten Adamantans mit einem Harnstoffderivat der Formel

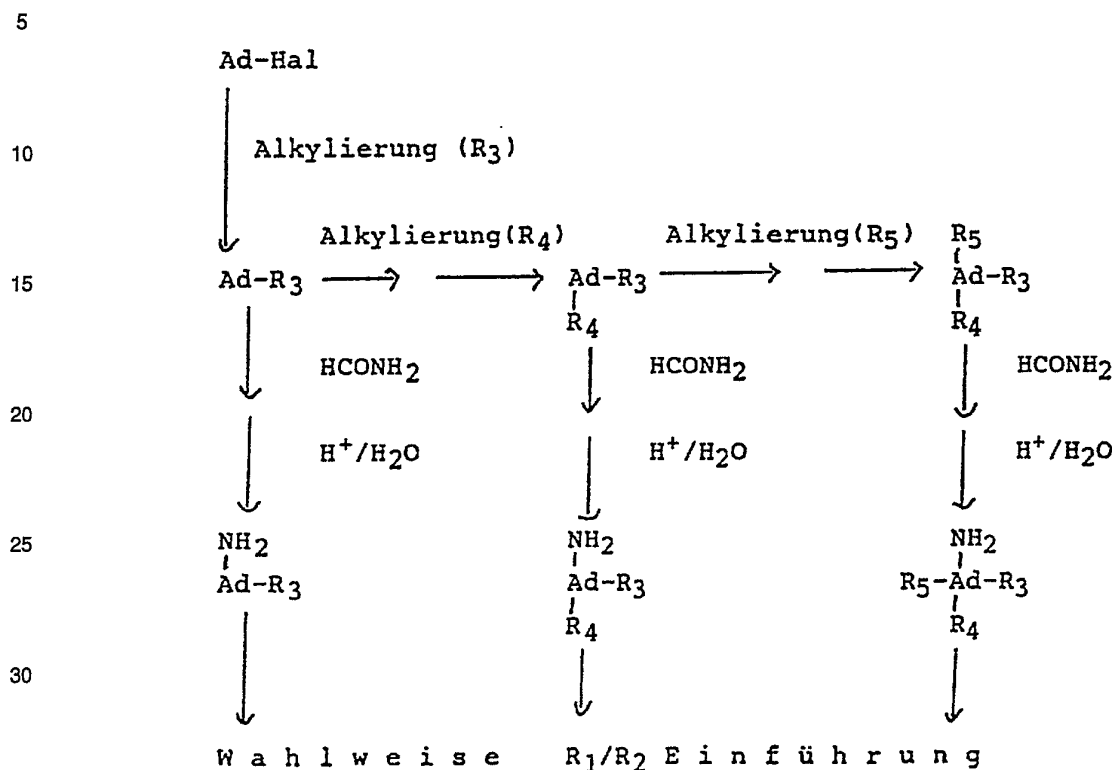


erfolgen, worin R₁ Wasserstoff oder eine Alkylgruppe bedeutet. Die Herstellung der Verbindungen gemäss Formel (I) ist im nachfolgenden Reaktionsschema dargestellt:

Reaktionsschema

Ad = Adamantylrest

Hal = Cl, Br



Die Alkylierung der Halogen-adamantane kann z.B. durch Friedel-Crafts-Reaktion (Einführung des Phenylrestes) bzw. durch Reaktion mit Vinylidenchlorid, anschliessender Reduktion und geeigneter Wittig-Reaktion der Aldehyde und deren Hydrierung oder durch Einschub von Ethylen und nachfolgender Alkylierung mit den entsprechenden Cupraten oder durch Einschub von Ethylen und Reduktion der Halogen-Alkyl-Adamantane oder durch Acylierung mit CO₂ und Reduktion der Carbonsäuren in an sich bekannter Weise erfolgen.

Die aus den obengenannten Patentschriften bekannten Verbindungen gemäss Formel (I) werden bislang als Mittel zur Behandlung von Morbus Parkinson und parkinsonähnlichen Erkrankungen verwendet. Ihre Wirkungsweise wird auf eine dopaminerge Beeinflussung des ZNS zurückgeführt, vermittelt entweder durch vermehrte Freisetzung oder durch Aufnahmehemmung der Transmittersubstanz Dopamin. Dadurch wird das Ungleichgewicht im Dopamin/Acetylcholinsystem aufgehoben.

Im Gegensatz zu dieser Art von Erkrankungen liegt bei der cerebralen Ischämie eine pathophysiologische Situation vor, in der die neuronalen Erregungsmechanismen aus dem Gleichgewicht geraten. Dabei führt der exzessive Einstrom von Calcium durch NMDA-Rezeptorkanäle letztlich zur Zerstörung von Nervenzellen bestimmter Hirnareale (Rothmann & Olney, Trends Neurosci 10, 1987, 299 ff).

Für die Behandlung bzw. Behebung dieser pathologischen Situation scheint daher ein bezüglich der NMDA-Rezeptorkanäle antagonistisches Eingreifen erforderlich (Kemp et al., Trends Pharmacol., Sci. 8, 1987, 414ff).

Ein solches Eingreifen kann beispielsweise mit substituierten Fluor- und Hydroxyderivaten von Di-benzo-[a, d]-cyclohepten-5,10-imin erfolgen, die in der EP-A 0 264 183 beschrieben sind.

Diese heterocyclisch-aromatischen Verbindungen sind lipophiler Art und weisen NMDA-Rezeptorkanal-antagonistische sowie antikonvulsive Eigenschaften auf. Sie werden nach einem relativ aufwendigen Verfahren hergestellt, wobei Enantiomerenmischungen anfallen, die in die einzelnen optischen Antipoden aufgetrennt werden können.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, chemisch einfach zugängliche Verbindungen mit einer NMDA-Rezeptorkanal-antagonistischen und einer antikonvulsiven Wirkung bereitzustellen zur Verwendung bei der Prävention und Behandlung der cerebralen Ischämie.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäss gelöst durch die Verwendung der 1-Amino-adamantane der Formel (I), überraschend wurde gefunden, dass bei Verwendung dieser Verbindungen die Schädigung

oder die Weiterschädigung von Nervenzellen, z.B. deren Degeneration und Verlust, nach einer Ischämie verhindert werden kann. Die Adamantanderivate der Formel (I) eignen sich daher zur Prävention und zur Therapie cerebraler Ischämien nach Schlaganfall, Herzoperationen, Herzstillstand, Subarachnoidalblutungen, transients cerebralischemischer Attacken, perinataler Asphyxie, Anoxie, Hypoglykämie, Apnoe und Morbus Alzheimer. Die eingesetzte Dosis ist eine die cerebrale Ischämie lindernde oder verhütende Substanzmenge.

Beispiele von hergestellten und erfindungsgemäss verwendeten Verbindungen sind:

- 1-Amino-adamantan
- 1-Amino-3-phenyl-adamantan
- 10 1-Amino-methyl-adamantan
- 1-Amino-3,5-dimethyl-adamantan (Testverb. Nr. 1)
- 1-Amino-3-ethyl-adamantan (Testverbindung Nr. 2)
- 1-Amino-3-isopropyl-adamantan (Testverbindung Nr. 3)
- 1-Amino-3-n-butyl-adamantan
- 15 1-Amino-3,5-diethyl-adamantan (Testverbindung Nr. 4)
- 1-Amino-3,5-diisopropyl-adamantan
- 1-Amino-3,5-di-n-butyl-adamantan
- 1-Amino-3-methyl-5-ethyl-adamantan
- 1-N-Methylamino-3,5-dimethyl-adamantan (Testverb. Nr. 5)
- 20 1-N-Ethyl-amino-3,5-dimethyl-adamantan (Testverb. Nr. 6)
- 1-N-Isopropyl-amino-3,5-dimethyl-adamantan
- 1-N, N-Dimethyl-amino-3,5-dimethyl-adamantan
- 1-N-Methyl-N-isopropyl-amino-3-methyl-5-ethyl-adamantan
- 1-Amino-3-butyl-5-phenyl-adamantan
- 25 1-Amino-3-pentyl-adamantan
- 1-Amino-3,5-dipentyl-adamantan
- 1-Amino-3-pentyl-5-hexyl-adamantan
- 1-Amino-3-pentyl-5-cyclohexyl-adamantan
- 1-Amino-3-pentyl-5-phenyl-adamantan
- 30 1-Amino-3-hexyl-adamantan
- 1-Amino-3,5-dihexyl-adamantan
- 1-Amino-3-hexyl-5-cyclohexyl-adamantan
- 1-Amino-3-hexyl-5-phenyl-adamantan
- 1-Amino-3-cyclohexyl-adamantan (Testverbindung Nr. 7)
- 35 1-Amino-3,5-dicyclohexyl-adamantan
- 1-Amino-3-cyclohexyl-5-phenyl-adamantan
- 1-Amino-3,5-diphenyl-adamantan
- 1-Amino-3,5,7-trimethyl-adamantan
- 1-Amino-3,5-dimethyl-7-ethyl-adamantan (Testverb. Nr. 8)
- 40 1-Amino-3,5-diethyl-7-methyl-adamantan,
- 1-N-Pyrrolidino- und 1-N-Piperidino-Derivate von Adamantan,
- 1-Amino-3-methyl-5-propyl-adamantan
- 1-Amino-3-methyl-5-butyl-adamantan
- 1-Amino-3-methyl-5-pentyl-adamantan
- 45 1-Amino-3-methyl-5-hexyl-adamantan
- 1-Amino-3-methyl-5-cyclohexyl-adamantan
- 1-Amino-3-methyl-5-phenyl-adamantan
- 1-Amino-3-ethyl-5-propyl-adamantan
- 1-Amino-3-ethyl-5-butyl-adamantan
- 50 1-Amino-3-ethyl-5-pentyl-adamantan
- 1-Amino-3-ethyl-5-hexyl-adamantan
- 1-Amino-3-ethyl-5-cyclohexyl-adamantan
- 1-Amino-3-ethyl-5-phenyl-adamantan
- 1-Amino-3-propyl-5-butyl-adamantan
- 55 1-Amino-3-propyl-5-pentyl-adamantan
- 1-Amino-3-propyl-5-hexyl-adamantan
- 1-Amino-3-propyl-5-cyclohexyl-adamantan
- 1-Amino-3-propyl-5-phenyl-adamantan
- 1-Amino-3-butyl-5-pentyl-adamantan
- 60 1-Amino-3-butyl-5-hexyl-adamantan
- 1-Amino-3-butyl-5-cyclohexyl-adamantan

ihre N-Methyl, N,N-Dimethyl, N-Ethyl, N-Propyl-derivate sowie deren Säureadditionsverbindungen.

Bevorzugte Verbindungen der Formel (I) sind jene, worin R₁ und R₂ Wasserstoff bedeuten, wie z.B. 1-Amino-3-ethyl-5,7-dimethyl-adamantan, sowie Verbindungen, worin R₁, R₂, R₄ und R₅ Wasserstoff bedeuten, wie z.B. 1-Amino-3-cyclohexyl-adamantan und 1-Amino-3-ethyl-adamantan.

Weiterhin bevorzugte Verbindungen sind solche, worin R₁, R₂ und R₅ Wasserstoff bedeuten, wie z.B. 1-Amino-3-methyl-5-propyl- oder -5-butyl-adamantan, 1-Amino-3-methyl-5-hexyl- bzw. -cyclohexyl-adamantan oder 1-Amino-3-methyl-5-phenyl-adamantan.

Besonders bevorzugte Verbindungen sind 1-Amino-3,5-dimethyl-adamantan, 1-Amino-3,5-diethyl-adamantan, d.h. Verbindungen, worin R₁, R₂ und R₅ Wasserstoff bedeuten, sowie jene, worin R₁ und R₅ Wasserstoff, R₂ Methyl oder Ethyl und R₃ und R₄ jeweils Methyl bedeuten, wie z.B. 1-N-Methylamino-3,5-dimethyl-adamantan und 1-N-Ethylamino-3,5-dimethyladamantan.

Die Adamantanderivate der Formel (I) können als solche oder in Form ihrer pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze verabreicht werden. Hierzu zählen beispielsweise die Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Acetate, Succinate oder Tartrate oder Additionssalze mit Fumar-, Malein-, Zitronen- oder Phosphorsäure.

Die Verbindungen der Formel (I) werden in geeigneter Form in Mengen von etwa 0,01 bis 100 mg/kg verabreicht. Geeignete Darreichungsformen sind z.B. Kombinationen des Wirkstoffs mit üblichen pharmazeutischen Trägern und Hilfsmitteln in Form von Tabletten, Dragees und sterilen Lösungen oder Suspensionen für Injektionen. Als pharmazeutisch verträgliche Träger können z.B. Lactose, Sucrose, Sorbit, Talcum, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Gummiarabicum, Maisstärke oder Cellulose, zusammen mit Verdünnungsmitteln wie Wasser, Polyethylenglykol u.ä. verwendet werden. Feste Darreichungsformen werden nach üblichen Methoden hergestellt und können bis zu 50 mg Wirkstoff/Einheit enthalten.

Die Wirksamkeit der Verbindungen der Formel (I) wird anhand der nachfolgenden pharmakologischen Untersuchungen aufgezeigt.

A. Verdrängung der TCP-Bindung

Phencyclidin (PCP), ein bekannter NMDA-Antagonist, bindet an den mit dem NMDA-Rezeptor assoziierten Ionenkanal und blockiert den Ionentransport (Garthwaite & Garthwaite, Neurosci. Lett. 83, 1987, 241–246). Ferner gilt als nachgewiesen, dass PCP den Untergang von Nervenzellen als Folge cerebraler Ischämie bei Ratten zu verhindern vermag (Sauer et al., Neurosci. Lett. 91, 1988, 327–332).

Im folgenden wird untersucht, ob die Verbindungen der Formel (I) mit der Bindungsstelle für PCP interagieren. Hierzu wird ³H-TCP, ein Analogon von PCP, eingesetzt. Eine Membranpräparation vom Rattencortex wird mit ³H-TCP, einem Analogon von Phencyclidin (PCP), inkubiert (Quirion & Pert 1982, Eur. J. Pharmacol. 83: 155). Für Testverbindung Nr. 1: 1-Amino-3,5-dimethyladamantan wird die Wechselwirkung mit der TCP-Bindungsstelle im Konkurrenzexperiment ermittelt.

Dabei zeigt sich, dass Testverbindung Nr. 1 in der Lage ist, TCP hochwirksam aus der Bindung zu verdrängen. Der IC₅₀-Wert beträgt 89 nM. Daraus folgt, dass Testverbindung Nr. 1 an NMDA-Rezeptorkanäle bindet, und zwar dort, wo der NMDA-Antagonist PCP angreift.

B. Blockierung von NMDA-Rezeptorkanälen

Im folgenden Test wird gezeigt, dass die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel (I) ebenso wie PCP den NMDA-Rezeptorkanal blockieren.

Im patch clamp-Experiment wird der Strom durch NMDA-aktivierte Membrankanäle kultivierter Rückenmarksneurone (Maus) gemessen (Hamill et al 1981, Pflügers Arch. 312: 85–100). Dabei wird das Stromsignal der Zelle nach Gabe von 20 µM NMDA über einen Zeitraum von 20 Sekunden integriert und als Kontrollantwort (A_c) gewertet. Bei der sich anschliessenden gemeinsamen Applikation von 20 µM NMDA und 6 µM eines Adamantanderivates kann die Stärke der Substanzwirkung als relative Änderung der Kontrollantwort, A/A_c, bestimmt werden (A = Testantwort).

Die Ergebnisse sind in nachfolgender Tabelle 1 zusammengefasst:

Tabelle 1

Verbindung Nr.	1-A/A _c	n
1	0,66 ± 0,05	14
2	0,44 ± 0,08	7
3	0,58 ± 0,07	7
4	0,50 ± 0,11	5
5	0,56 ± 0,07	7
6	0,38 ± 0,05	7
7	0,25 ± 0,04	11
8	0,50 ± 0,03	6
PCP	0,50 ± 0,04	7
MK-801	0,60 ± 0,05	22

Werte sind angegeben als Mittelwert ± S.E.M.

Wie hieraus ersichtlich ist, sind die Amino-adamantanderivate der Formel (I) in der Lage, den NMDA-Rezeptorkanal zu blockieren, wie es auch für PCP (Bertolini et al., Neurosci. Lett. 84, 1988, 351–355) sowie für 5-Methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]-cyclohepten-5,10-imin (MK-801) (EP-A 0 264 183) beschrieben wurde.

C. Antikonvulsive Wirkung

4, 12, 36, 108 und 324 mg/kg der Testsubstanz werden Mäusen ip-appliziert (5 Tiere je Dosis). Der supermaximale Elektroschocktest wurde 40 Minuten nach der Substanzgabe angewendet, um den Schutz der Tiere vor Krämpfen zu untersuchen. Die geschützten Tiere werden über alle Dosierungen aufaddiert (Score; Maximum = 25 Tiere).

Die Ergebnisse sind in nachfolgender Tabelle 2 angegeben.

Tabelle 2

Verbindung Nr.	Antikonvulsive Wirkung (Score)	Mittelwert	ED ₅₀ (mg/kg)
1	18		
	16		
	16		
	15	16,3	16
2	15		
	14		
	12	13,7	30
4	16		
	16		
	11	14,3	24
5	17		
	17	17,0	13
Standards:			
PCP	19	19,0	9
MK-801	25	25,0	< 1

Die ED₅₀-Werte sind geschätzt nach Litchfield, J.T. und Wilcoxon, F., J. Pharmacol. Exp. Therap. 96, 99–113 (1949).

Wie hieraus ersichtlich ist, sind Amino-adamantanderivate der Formel (I) in der Lage, vor elektrisch induzierten Krämpfen zu schützen. Sie sind somit antikonvulsiv wirksam.

D. Korrelation zwischen Kanalblockade und antikonvulsiver Wirkung

Es wird geprüft, ob die Wirkung der getesteten Adamantanderivate 1–8 am NMDA-Rezeptorkanal (in vitro) mit der antikonvulsiven Wirkung (in vivo) im Zusammenhang steht.

5 Dazu wird ein x-y Diagramm der beiden Testparameter erstellt.

Hieraus kann entnommen werden, dass für die Adamantane der Formel (I) eine Korrelation zwischen der Blockade des NMDA-Rezeptorkanals und der antikonvulsiven Wirkung besteht.

E. Protektion vor cerebraler Ischämie

10

Bei Ratten werden beide Carotis-Arterien für 10 Minuten verschlossen und im gleichen Zeitraum der Blutdruck durch Blutentnahme auf 60–80 mm Hg abgesenkt (Smith et al. 1984, Acta Neurol. Scand. 69: 385, 401). Die Ischämie wird dann durch Öffnen der Karotiden und Reinfusion des entnommenen Blutes beendet. Sieben Tage danach werden die Gehirne der Versuchstiere histologisch auf Zellveränderungen in der CA1–CA4-Region des Hippocampus untersucht und der prozentuale Anteil von zerstörten Neuronen ermittelt. Die Wirkung von Testverbindung Nr. 1 wird nach Einmalgabe von 5 mg/kg und 20 mg/kg ip eine Stunde vor der Ischämie geprüft.

15

Die Ergebnisse sind in nachfolgender Tabelle 3 zusammengefasst:

20

Tabelle 3

Areal	Kontrolle	Testverbindung Nr. 1	
		5 mg/kg (n=5)	20 mg/kg (n=6)
CA1	80,2 ± 1,5	83,0 ± 2,2	53,1 ± 6,1**
CA3	3,6 ± 1,1	7,3 ± 1,8	2,7 ± 1,0
CA4	1,4 ± 0,4	3,7 ± 1,7	0,6 ± 0,3
Die Werte sind angegeben als Prozent der geschädigten Neuronen ± S.E.M.			
Signifikanz der Mittelwertdifferenz: **p < 0,01 (U-Test)			

25

30

Hieraus ergibt sich, dass präischämische Applikation von 20 mg/kg der Testverbindung Nr. 1 die post-ischämischen neuronalen Zellschäden im CA1-Areal des Rattenhippocampus statistisch signifikant reduziert. Unter der Behandlung werden physiologische Parameter (z.B. Blutdruck, Körpertemperatur) nicht verändert. Die Ergebnisse zeigen ferner, dass die Verbindungen gemäss Formel (I) eine neuroprotektive Wirkung bei cerebraler Ischämie haben.

35

Ein vergleichbares Resultat wird erhalten, wenn Verbindungen der anderen Beispiele verwendet werden; dies gilt besonders für die mit Testverbindung 2–8 bezeichneten Substanzen.

40

F. Protektion vor NMDA-induzierter Mortalität

Es ist bekannt, dass nach einer cerebralen Ischämie der Glutamat- und Aspartat-Gehalt im Hirn massiv ansteigt. Diese excitatorischen Aminosäuren führen zu einer Überstimulation des NMDA-Subtyp des Glutamatreceptors, was einen verzögerten neuronalen Zelltod nach sich zieht. Eine ähnliche pathophysiologische Situation tritt ein, wenn Mäusen intraperitoneal 200 mg/kg NMDA verabreicht wird. Diese hohe Dosis führt schlussendlich zu 100% Mortalität bei den Versuchstieren (Leander et al. 1984, Brain Res. 448: 115–120). Unsere Untersuchungen zeigen, dass die Adamantan-Derivate der vorliegenden Erfindung einen wirksamen Schutz vor dieser NMDA-induzierten Mortalität bieten.

50

Verbindung Nr.	Dose mg/kg	Geschützte Tiere
1	50	8/8
	25	6/8
	10	3/8
3	50	6/8
	25	4/8
4	50	7/8
	25	5/8
5	25	5/8

55

60

In Kontrolltieren, die kein Adamantan verabreicht bekamen, betrug die Mortalität acht (8) Tiere bei acht (8) Versuchstieren.

65

G. Verdrängung der [³H] MK-801 Bindung in menschlichem Hirngewebe

MK-801 wie auch TCP binden an den Ionen-Kanal, der mit dem NMDA-Rezeptor assoziiert ist. Die neuroprotektive Wirkung von nicht-kompetitiven NMDA-Antagonisten wird vermutlich über die Bindungsstelle vermittelt.

Die Aktivität der erfindungsgemäss eingesetzten Adamantan-Derivate bezüglich der MK-801 Bindungsstelle wurde untersucht. Dazu wurde Gewebe des frontalen Teils des Cortexes aus Patienten mittels Autopsie entnommen und Homogenate präpariert. Die Inhibition der spezifischen [³H] MK-801 Bindung (3 nM) durch die Testsubstanzen wurde gemessen (vgl. z.B. Kornhuber et al. 1989, Eur. J. Pharmacol. 166: 589–590).

Die Testverbindungen verdrängen MK-801 mit hoher Aktivität von seiner Bindungsstelle; dies weist auf eine spezifische Interaktion mit dem NMDA Rezeptorkanal hin und macht die neuroprotektiven Eigenschaften voraussagbar.

Verbindung Nr.	K _i nM
1	536
3	598
4	189
5	1607

wobei K_i die Inhibitionskonstante ist und nM Nanomol pro Liter bedeutet. Die Durchschnittswerte aus drei Experimenten sind angegeben ± S.E.M.

Die Inhibitionskonstante K_i entspricht ungefähr derjenigen Adamantanderivat-Konzentration in nM, die nötig ist, um 50% des spezifisch an den Rezeptor gebundenen MK-801 von der Bindungsstelle zu verdrängen. Memantin (Verbindung Nr. 1) war, im Vergleich zu dreizehn (13) anderen klinisch eingesetzten und zentral-aktiven Medikamenten, die in der oben angegebenen Publikation beschrieben sind, im Test die aktivste Verbindung.

Die Erfindung wird anhand der folgenden Beispiele erläutert, welche nicht als limitierend ausgelegt werden dürfen:

Beispiel 1Injektionslösung

Zur Herstellung einer 0,5%igen Lösung werden 0,5% Wirkstoff und 0, 8% Natriumchlorid DAB 9 in bi-distilliertem Wasser gelöst. Die Lösung wird durch ein Entkeimungsschichtenfilter filtriert, in 2-ml-Ampullen abgefüllt und 20 Minuten bei 120°C im Autoklav heiss-sterilisiert.

Beispiel 2Lösung

1% Wirkstoff wird in demineralisiertem Wasser gelöst. Die Lösung wird vor der Abfüllung filtriert.

Beispiel 3Tabletten

1 Tablette besteht aus:

Wirkstoff	10,0 mg
Milchzucker	67,5 mg
Mikrokristalliner Cellulose	18,0 mg
Talcum	4,5 mg
	100,0 mg

Die Substanzen werden gemischt und im Direkttablettiervfahren ohne Granulation zu Tabletten à 100 mg verpresst.

Beispiel 4Dragees

- 5 Es werden, wie unter Tabletten beschrieben, 6 mm Dragee-Kerne mit einem Gewicht von 100 mg hergestellt. Die Hülle wird nach dem Zuckerdragierv erfahren aufgetragen: Der Kern wird zunächst mit Dragiersuspension abgedeckt, dann mit Farbsirup gefärbt und schliesslich poliert.
Die Drageehülle besteht aus:

10	Zucker	65,0 mg
	Talcum	39,0 mg
	Calciumcarbonat	13,0 mg
15	Gummiarabicum	6,5 mg
	Maisstärke	3,7 mg
	Schellack	1,1 mg
	Polyethylenglykol 6000	0,2 mg
20	Magnesia usta	1,3 mg
	Farbstoff	0,2 mg
		130,0 mg

- 25 Gesamtdragee-Gewicht = 230 mg

Beispiel 5

- 30 Zur Herstellung einer 0,01%igen Infusionslösung werden 0,01% Wirkstoff und 5% Laevulose in bidestilliertem Wasser gelöst. Die Lösung wird durch Entkeimungsfilter filtriert, in 500 ml Infusionsflaschen abgefüllt und sterilisiert.
Das Beispiel liefert 50 mg Wirkstoff pro Einzeldosis.

Beispiel 6Synthese von 1-Amino-3-isopropyl-adamantan-Hydrochlorid (Testverbindung Nr. 3)

- 40 A. Die Darstellung von Adamantancarbonsäuremethylester(I)

1,0 Mol Adamantancarbonsäure werden in 600 ml Methanol gerührt. Unter Eiskühlung werden innerhalb 1 h 1,53 Mol Acetylchlorid zugetropft. Das Eisbad wird entfernt und das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur kommen lassen, anschliessend wird 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingengt und destilliert. (97% Ausbeute)

- 45 B. Darstellung von Isopropyl-adamantan(II)

0,5 Mol Magnesiumspäne werden in 50 ml absolutem Ether vorgelegt und 0,5 Mol Methyljodid unter Feuchtigkeitsausschluss so zugetropft, dass der Ether siedet. Anschliessend erwärmt man auf dem Wasserbad bis alles Magnesium gelöst ist.

50 Zu dieser Lösung tropft man bei Raumtemperatur eine Lösung von 0,2 Mol Adamantancarbonsäuremethylester (I) in absolutem Ether. Nach erfolgter Zugabe erhitzt man 3 h zum Rückfluss. Nach dem Abkühlen hydrolysiert man mit Eis und versetzt mit Ammoniumchloridlösung bis der Niederschlag gelöst ist. Die Etherphase wird abgetrennt, die wässrige Phase 2 x mit Ether gewaschen und die vereinigten organischen Phasen mit Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingengt. (Ausbeute 93%)

- 55 C. Darstellung von Isopropen-adamantan(III)

60 0,25 Mol Isopropyl-adamantan (II) werden in 500 ml Essigsäureanhydrid bei 160°C 12 h gerührt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch auf 1 l Eiswasser gegossen und mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird im Vakuum destilliert. (Ausbeute 66%)

65

D. Darstellung von Isopropyl-adamantan(IV)

0,074 Mol Adamantylisopropen(III) werden in 100 ml absolutem Ethanol gelöst. Man gibt 4 g Palladium (5% auf Aktivkohle) zu und hydriert 24 h bei Raumtemperatur unter Rühren. Danach wird vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. (Ausbeute 91%)

E. Darstellung von 1-Brom-3-isopropyl-adamantan(V)

0,034 Mol Isopropyl-adamantan(VI) werden mit dem zehnfachen Überschuss an Brom versetzt (0,33 Mol). Man erwärmt langsam und rührt 4 h unter Rückfluss. Anschliessend lässt man abkühlen und giesst auf Eiswasser. Das überschüssige Brom wird mit Natriumsulfit zersetzt, bis die wässrige Lösung entfärbt ist. Danach extrahiert man mit Ether, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Natriumbicarbonat-Lösung, trocknet mit Magnesiumsulfat, filtriert und engt im Vakuum ein. Der erhaltene Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. (Ausbeute 83%)

F. Darstellung von 1-N-Formyl-3-isopropyl-adamantan(VI)

0,028 Mol 1-Brom-3-isopropyl-adamantan(V) werden mit 40 ml Formamid 12 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. (Ausbeute 82%)

G. Darstellung von 1-Amino-3-isopropyl-adamantan-Hydrochlorid

0,023 Mol 1-N-Formyl-3-isopropyl-adamantan(VI) werden mit 100 ml 15%iger Salzsäure versetzt und 24 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abfiltriert und aus Isopropanol umkristallisiert. (Ausbeute 57%)

Beispiel 7Synthese von 1-Amino-3-cyclohexyl-adamantan-Hydrochlorid (Testverbindung Nr. 7)

A. Darstellung von 1-Phenyl-adamantan(I)

0,068 Mol Eisen(III)-chlorid werden in 20 ml absolutem Benzol zum Sieden erhitzt. Unter Rühren werden 0,0186 Mol 1-Brom-adamantan, in 30 ml abs. Benzol gelöst, zugetropft. Danach wird 3 h zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird nach dem Abkühlen auf Eis/Salzsäure gegossen, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase noch zwei Mal mit Benzol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, mit Calciumchlorid getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. (Ausbeute 80%)

B. Darstellung von 1-Hydroxy-3-phenyl-adamantan(II)

Zu einer Lösung aus 0,03 Mol Chromtrioxid in 20 ml Eisessig und 20 ml Essigsäureanhydrid werden bei 0°C 0,0095 Mol 1-Phenyl-adamantan zugegeben und 24 h bei 4°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann auf Wasser gegossen und drei Mal mit Pentan extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mit 20 ml 2N NaOH und 50 ml Methanol hydrolysiert. Das Methanol wird anschliessend im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Wasser verdünnt. Dann wird drei Mal mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird aus Cyclohexan umkristallisiert. (Ausbeute 50%)
Lit.: H. Stetter, M. Schwarz u. A. Hirschhorn, Chem. Ber. (1959), 92, 1629–35.

C. Darstellung von 1-Brom-3-phenyl-adamantan(III)

0,03 Mol 3-Phenyl-adamantanol(II) werden mit 100 ml 40%iger HBr in Eisessig 20 min bei 60°C und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. (Ausbeute 68%)
Lit.: W. Fischer u. C.A. Grog, Helvetica chim. Acta (1976), 59, 1953.

D. Darstellung von 1-N-Formyl-3-phenyl-adamantan(IV)

0,03 Mol 1-Brom-3-phenyl-adamantan(III) werden mit 50 ml Formamid 12 h zum Rückfluss erhitzt. Nach

dem Abkühlen giesst man das Reaktionsgemisch auf Wasser und extrahiert mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. (Ausbeute 80%)

5 E. Darstellung von 1-Amino-3-phenyl-adamantan-Hydrochlorid(V)

0,02 Mol 1-N-Formyl-3-phenyl-adamantan(IV) werden mit 100 ml 15%iger Salzsäure 24 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abfiltriert und aus Isopropanol umkristallisiert. (Ausbeute 60%)

10 F. Darstellung von 1-Amino-3-cyclohexyl-adamantan(VI)

0,011 Mol 1-Amino-3-phenyl-adamantan(V) werden in 150 ml Eisessig gelöst, mit 0,3 g Platinoxid (1% of Aktivkohle) versetzt und bei 3 bar Wasserstoffdruck in einer Parr-Apparatur bei 35°C hydriert. Anschliessend wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wird mit Methanol aufgenommen und das Produkt mit Ether ausgefällt, abgesaugt und getrocknet. (Ausbeute 70%)

Beispiel 8

20 Synthese von 1-Amino-3,5-dimethyl-7-ethyl-adamantan-Hydrochlorid (Testverbindung Nr. 8)

A. Darstellung von 1-Brom-3,5-dimethyl-adamantan(I)

0,5 Mol 1,3-Dimethyl-adamantan werden mit dem zehnfachen Überschuss an Brom versetzt (5 Mol). Man erwärmt langsam und rührt 4 h unter Rückfluss. Anschliessend lässt man abkühlen und giesst auf Eiswasser. Das überschüssige Brom wird mit Natriumsulfit zersetzt, bis die wässrige Lösung entfärbt ist. Danach extrahiert man mit Ether, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Natriumbicarbonat-Lösung, trocknet mit Magnesiumsulfat, filtriert und engt im Vakuum ein. Der erhaltene Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. (Ausbeute 83%)

30 B. Darstellung von 1-(2-Brom-ethyl)-3, 5-dimethyl-adamantan(II)

1, 4 Mol 1-Brom-3,5-dimethyl-adamantan(I) werden bei -75°C in Hexan mit 0,6 Mol Aluminiumbromid versetzt. Danach leitet man 20 bis 30 Minuten Ethylen durch die Lösung, rührt 5 min. nach und giesst das Reaktionsgemisch auf Eiswasser. Man extrahiert mit Ether, trocknet die organische Phase und engt diese ein. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. (Ausbeute 48%)

C. Darstellung von 1,3-Dimethyl-5-ethyl-adamantan(III)

40 0,5 Mol 1-(2-Brom-ethyl)-3,5-dimethyl-adamantan(II) werden in Toluol gelöst und mit 0,55 Mol Natriumbis(2-methoxy-ethoxy)-dihydro-aluminat versetzt und 3 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Hydrolysieren wird die organische Phase abgetrennt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird durch Vakuumdestillation gereinigt. (Ausbeute 86%)

45 D. Darstellung von 1-Brom-3, 5-dimethyl-7-ethyl-adamantan(IV)

0,4 Mol 1,3-Dimethyl-5-ethyl-adamantan(III) werden mit dem zehnfachen Überschuss an Brom versetzt (4 Mol). Man erwärmt langsam und rührt 4 h unter Rückfluss. Anschliessend lässt man abkühlen und giesst auf Eiswasser. Das überschüssige Brom wird mit Natriumsulfit zersetzt, bis die wässrige Lösung entfärbt ist. Danach extrahiert man mit Ether, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Natriumbicarbonat-Lösung, trocknet mit Magnesiumsulfat, filtriert und engt im Vakuum ein. Der erhaltene Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. (Ausbeute 86%)

55 E. Darstellung von 1-N-Formyl-3, 5-dimethyl-7-ethyl-adamantan(V)

0,2 Mol 1-Brom-3,5-dimethyl-7-ethyl-adamantan(IV) werden mit 150 ml Formamid 12 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. (Ausbeute 82%)

60 F. Darstellung des 1-Amino-3, 5-dimethyl-7-ethyl-adamantan-Hydrochlorids(VI)

0,2 Mol 1-N-Formyl-3,5-dimethyl-7-ethyl-adamantan(V) werden mit 100 ml 15%iger Salzsäure versetzt und 24 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abfiltriert und aus Isopropanol umkristallisiert. (Ausbeute 57%)

Beispiel 9Synthese von 1-N-Methylamino-3,5-dimethyl-adamantan
(Testverbindung Nr. 5)

- 5 0,1 Mol des entsprechend substituierten Amino-adamantans (1-Amino-3,5-dimethyl-adamantan) werden mit 0,15 Mol Chlorameisensäureethylester und Kaliumcarbonat in Aceton gelöst und 8 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird filtriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand getrocknet. Das Rohprodukt (0,05 Mol) wird mit 0,1 Mol Natrium-bis-(2-methoxy-ethoxy)-dihydroaluminat in Toluol versetzt und 3 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit verd. HCl hydrolysiert, die organische Phase getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Destillation gereinigt.

Beispiel 1015 Synthese von 1-Amino-3-ethyl-5-phenyl-adamantan

A. Darstellung von 1-Brom-3-ethyl-adamantan(I)

- 20 0,034 Mol Ethyl-adamantan werden mit dem zehnfachen Überschuss an Brom versetzt (0,33 Mol). Man erwärmt langsam und rührt 4 h unter Rückfluss. Anschliessend lässt man abkühlen und giesst auf Eiswasser. Das überschüssige Brom wird mit Natriumsulfit zersetzt, bis die wässrige Lösung entfärbt ist. Danach extrahiert man mit Ether, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Natriumbicarbonat-Lösung, trocknet mit Magnesiumsulfat, filtriert und engt im Vakuum ein. Der erhaltene Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. (Ausbeute 83%)

25 B. Darstellung von 1-Ethyl-3-phenyl-adamantan(II)

- 30 0,068 Mol Eisen(III)-chlorid werden in 20 ml absolutem Benzol zum Sieden erhitzt. Unter Rühren werden 0,0186 Mol 1-Brom-3-ethyl-adamantan(I), in 30 ml abs. Benzol gelöst, zugetropft. Danach wird 3 h zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird nach dem Abkühlen auf Eis/Salzsäure gegossen, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase noch zwei Mal mit Benzol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, mit Calciumchlorid getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. (Ausbeute 80%)

35 C. Darstellung von 1-Ethyl-3-hydroxy-5-phenyl-adamantan(III)

- 40 Zu einer Lösung aus 0,03 Mol Chromtrioxid in 20 ml Eisessig und 20 ml Essigsäureanhydrid werden bei 0°C 0,0095 Mol 1-Ethyl-3-phenyl-adamantan(II) zugegeben und 24 h bei 4°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann auf Wasser gegossen und drei Mal mit Pentan extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit 20 ml 2N NaOH und 50 ml Methanol hydrolysiert. Das Methanol wird anschliessend im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Wasser verdünnt. Dann wird drei Mal mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird aus Cyclohexan umkristallisiert. (Ausbeute 50%)

- 45 Lit.: H. Stetter, M. Schwarz u. A. Hirschhorn, Chem. Ber. (1959), 92, 1629–35

D. Darstellung von 1-Brom-3-ethyl-5-phenyl-adamantan(IV)

- 50 0,03 Mol 1-Ethyl-3-hydroxy-5-phenyl-adamantan(III) werden mit 100 ml 40%iger HBr in Eisessig 20 min. bei 60°C und 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. (Ausbeute 68%)

- 55 Lit.: W. Fischer u. C.A. Grog, Helvetica Chim. Acta (1976), 59, 1953

E. Darstellung von 1-N-Formyl-3-ethyl-5-phenyladamantan(V)

- 60 0,03 Mol 1-Ethyl-3-hydroxy-5-phenyl-adamantan(IV) werden mit 50 ml Formamid 12 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen giesst man das Reaktionsgemisch auf Wasser und extrahiert mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. (Ausbeute 80%)

F. Darstellung von 1-Amino-3-ethyl-5-phenyl-adamantan-Hydrochlorid(VI)

- 65 0,02 Mol 1-N-Formyl-3-ethyl-5-phenyl-adamantan(V) werden mit 100 ml 15%iger Salzsäure 24 h zum

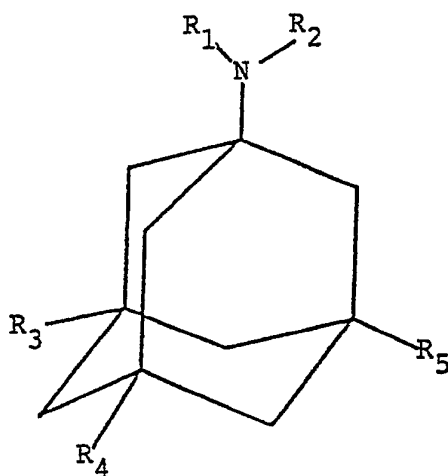
Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abfiltriert und aus Isopropanol umkristallisiert. (Ausbeute 60%)

Es konnte gezeigt werden, dass bestimmte Adamantan-Derivate, darunter einige neuartige Verbindungen, für die Herstellung eines Medikamentes zur Prävention und die Behandlung der cerebralen Ischämie eingesetzt werden können; weiter konnten pharmazeutische Zusammensetzungen, die ein solches Adamantan-Derivat enthalten, zum Gebrauch in der Prävention und der Behandlung der cerebralen Ischämie zur Verfügung gestellt werden, wobei die Menge des genannten Adamantan-Derivates in beiden Fällen eine die cerebrale Ischämie lindernde oder verhütende Dosis ist.

Verschiedene Modifikationen und äquivalente Ausführungen sind dem Fachmann erkennbar und können in den Verbindungen, Zusammensetzungen, Methoden und Prozeduren der vorliegenden Erfindung ausgeführt werden, ohne vom Inhalt oder Umfang der Erfindung abzuweichen; es muss daher verstanden werden, dass die Erfindung nur durch den vollen Umfang begrenzt ist, welcher legal den angefügten Ansprüchen zugeschrieben werden kann.

Patentansprüche

1. Verwendung eines Adamantan-Derivates der allgemeinen Formel



worin R_1 und R_2 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen bedeuten oder zusammengefasst mit N eine heterozyklische Gruppe mit 5 oder 6 C-Atomen darstellen; R_3 und R_4 jeweils gleich oder verschieden sind und ausgewählt sind aus Wasserstoff, einem geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen, einem Cycloalkylrest mit 5 oder 6 C-Atomen und einem Phenylrest; und worin R_5 Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten C_1 - C_6 -Alkylrest darstellt; sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze, zur Herstellung eines Medikamentes zur Prävention und Behandlung der cerebralen Ischämie.

2. Verwendung gemäss Anspruch 1, wobei R_1 , R_2 und R_5 Wasserstoff bedeuten.

3. Verwendung gemäss Anspruch 2, wobei R_1 , R_2 und R_5 Wasserstoff und R_3 und R_4 Methyl bedeuten.

4. Verwendung gemäss Anspruch 2, wobei R_1 , R_2 und R_5 Wasserstoff und R_3 und R_4 Ethyl bedeuten.

5. Verwendung gemäss Anspruch 1, wobei R_1 , R_2 , R_4 und R_5 Wasserstoff und R_3 Ethyl, Isopropyl oder Cyclohexyl bedeuten.

6. Verwendung gemäss Anspruch 1, wobei R_2 und R_5 Wasserstoff bedeuten.

7. Verwendung gemäss Anspruch 6, wobei R_3 und R_4 Methyl, R_2 und R_5 Wasserstoff und R_1 Methyl oder Ethyl bedeuten.

8. Verwendung gemäss Anspruch 1, worin R_1 und R_2 Wasserstoff bedeuten.

9. Verwendung gemäss Anspruch 8, worin R_1 und R_2 Wasserstoff, R_3 Ethyl und R_4 und R_5 Methyl bedeuten.

10. Verwendung gemäss einem der Ansprüche 1-9 zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention oder Behandlung von Morbus Alzheimer.

11. Verwendung gemäss Anspruch 1, wobei das Adamantan-Derivat in einer zur Linderung oder Prävention der cerebralen Ischämie wirksamen Menge eingesetzt wird.

12. Verwendung gemäss Anspruch 11, wobei das Adamantan-Derivat in einer zur Prävention der Degeneration und des Verlustes von Nerven-Zellen nach einer Ischämie wirksamen Menge eingesetzt wird.

Abbildung 1

