

- 14 J. Pitha, *J. Org. Chem.* **35**, 903 (1970).
- 15 J.A. Elvidge und N.A. Zaidi, *J. Chem. Soc. C* **1968**, 2188.
- 16 H. Brederick, G. Simchen und H. Traut, *Chem. Ber.* **100**, 3664 (1967).
- 17 Y. Inoue, N. Furutachi und K. Nakanishi, *J. Org. Chem.* **31**, 175 (1966).
- 18 D.J. Brown, E. Hoerger und S.F. Mason, *J. Chem. Soc.* **1955**, 211.
- 19 A.J. Jones, D.M. Grant, M.W. Winkley und R.K. Robins, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 4079 (1970).
- 20 J. Elguero, C. Marzin, A.R. Katritzky und P. Linda, *Advances in Heterocyclic Chemistry, Suppl.* **1**, The Tautomerism of Heterocycles, S. 129–131, Academic Press, New York–San Francisco–London 1976.
- 21 R. Stolarski, M. Remin und D. Shugar, *Z. Naturforsch. Teil C* **32**, 894 (1977).
- 22 L. Bauer, G.E. Wright, B.A. Mikrut und C.L. Bell, *J. Heterocycl. Chem.* **2**, 447 (1965).
- 23 R. Promel, A. Cardon, M. Daniel, G. Jacques und A. Vandersmissen, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 3067.
- 24 T. Nishiwaki, *Tetrahedron* **23**, 2657 (1967).
- 25 F. Pohl, *J. Prakt. Chem.* **77**, 533 (1908).

[Ph 238]

Arch. Pharm. (Weinheim) **314**, 41–43 (1980)

Antivirale Wirkstoffe, 17. Mitt.¹⁾

Oligocyclisch N-substituierte Lithocholsäureamide

Alfred Kreuzberger^{*)***)****)}

Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Saarstraße 21, 6500 Mainz,

Josef E. Herz, Rosa Elena Mantecón und Arturo Murillo

Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politecnico Nacional, Apartado Postal 14-740, México 14, D.F., México

Eingegangen am 25. Februar 1980

Von den durch Umsetzung der 3-Formyllithocholsäure mit den entsprechenden Aminen erhaltenen oligocyclisch N-substituierten Lithocholsäureamiden **1** üben insbesondere N-(2-Naphthyl)-3-formyl-lithocholsäureamid (**1b**) und N-(endo-2-Methylbicyclo[2.2.1]heptyl)lithocholsäureamid (**1c**) markante virustatische Wirkungen aus.

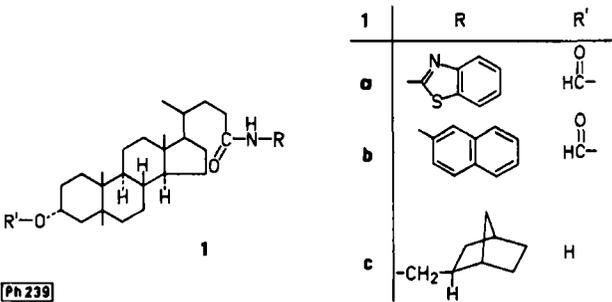
Antiviral Drugs, XVII: Oligocyclically N-Substituted Lithocholic Amides

Oligocyclically N-substituted lithocholic amides **1** are obtained by the reaction of 3-formyllithocholic acid with amines. N-(2-Naphthyl)-3-formyllithocholic amide (**1b**) and N-(endo-2-methylbicyclo[2.2.1]heptyl)lithocholic amide (**1c**) exhibit marked virustatic activity.

^{**) Herrn Prof. Dr. Joachim Knabe, Universität des Saarlandes, Saarbrücken, mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.}

In zahlreichen Untersuchungen hat gezeigt werden können, daß bestimmte N-substituierte 1-Aminoadamantanderivate markante antivirale Effekte auszulösen vermögen, wie der gegen Viren vom Typ Influenza A₂/Bethesda wirksame N-(1-Adamantyl)-N'-methylthioharnstoff²⁾ oder das gegen Newcastle Disease-Virus effektive N-(1-Adamantyl)zimtsäureamid³⁾. Bei dem Versuch, das Steroid- mit dem Adamantansystem zu kombinieren, stach insbesondere das N-(1-Adamantyl)-3-formyllithocholsäureamid durch seine Wirksamkeit gegen Vaccinia Elstree-Virus hervor⁴⁾. In Anlehnung an Befunde, denen zufolge sich antivirale Wirksamkeit nicht auf das Adamantansystem beschränkt, sondern sich auch auf andere oligocyclische Systeme erstreckt^{5,6)}, ergab sich als weitere Arbeitskonzeption die Verknüpfung des Lithocholsäureamidsystems mit geeignet erscheinenden mehrcyclischen Strukturtypen.

Im Hinblick darauf, daß solche mehrcyclischen Systeme als Partialstruktur antiviraler Wirkstoffe sowohl aromatisch heterocyclischer⁷⁾ als auch aromatisch carbocyclischer⁸⁾ oder alicyclischer^{5,6)} Natur sein können, wurden der 2-Benzothiazolyl-, 2-Naphthyl- und endo-2-Methylbicyclo[2.2.1]heptyl-Rest in die vorliegenden Untersuchungen einbezogen. Umsetzung von 3-Formyllithocholsäure mit den entsprechenden Aminen führte zu N-(2-Benzothiazolyl)-3-formyllithocholsäureamid (**1a**), N-(2-Naphthyl)-3-formyllithocholsäureamid (**1b**) und N-(endo-2-Methylbicyclo[2.2.1]heptyl)lithocholsäureamid (**1c**).



Bei der Prüfung auf Antiviruseffekt erwiesen sich insbesondere **1b** und **1c** als effektiv. So bewirkt **1b** gegenüber Newcastle Disease-Virus in der Konzentration 50 µg/ml eine Plaquereduktion um 60 % gegenüber einem als 100 % festgelegten Kontrollwert. Andererseits übt **1c** in der Dosis tol. max. von 5 · 1,66 mg/20 g Maus einen markanten Hemmeffekt auf die Virusmultiplikation von Herpes simplex I corneae und einen etwas schwächeren Hemmeffekt auf einen Virusteststamm Kinderlähmung aus. Darüber hinaus vermag **1c** im Test auf Induktionswirkung an der Maus die mittlere Überlebenszeit um 21 % zu verlängern.

Dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt/M., sei auch an dieser Stelle für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen durch Bereitstellung von Forschungsmitteln verbindlicher Dank gesagt.

Experimenteller Teil

Allgemeines Verfahren zur Darstellung der *N*-substituierten Lithocholsäureamide 1

Nach bekannter Methodik⁹⁾ werden 1 g (2,5 mmol) 3-Formyllithocholsäure¹⁰⁾ mit 2,5 mmol des entsprechendenamins und einer Lösung von 650 mg (3 mmol) *N*-Ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 24 h bei 40° sich selbst überlassen und darauf vom Lösungsmittel befreit. Schließlich wird die zurückbleibende Festsubstanz durch Umkristallisation gereinigt.

N-(2-Benzothiazolyl)-3-formyllithocholsäureamid (**1a**): Schmp. 190–191° (Aceton/Methanol); $[\alpha]_D^{20} + 21^\circ$ (CHCl₃). – ¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) = 0,6, 0,8, 3,6, 4,8, 7,3, 7,8, 8,0. C₃₂H₄₄N₂O₂S (536,8) Ber.: C 71,6 H 8,26 N 5,2; Gef.: C 71,5 H 8,01 N 5,4.

N-(2-Naphthyl)-3-formyllithocholsäureamid (**1b**): Schmp. 170–171° (Ether); $[\alpha]_D^{20} + 23^\circ$ (CHCl₃). – ¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) = 0,6, 0,8, 3,6, 4,8, 7,5, 8,0. C₃₅H₄₇NO₃ (529,7) Ber.: C 79,4 H 8,94, N 2,6; Gef.: C 79,3 H 9,20 N 2,9.

N-(endo-2-Methylbicyclo[2.2.1]heptyl)-3-formyllithocholsäureamid (**1c**)

Eine Lösung von 2 g (5 mmol) 3-Formyllithocholsäure in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran (dest. über LiAlH₄) wird zu 1 g (6 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol hinzugefügt. Sobald die Gasentwicklung abgeklungen ist, wird diese Mischung mit einer Lösung von 630 mg (5 mmol) endo-2-Methylbicyclo[2.2.1]heptylamin in 10 ml Tetrahydrofuran versetzt und dann 2 h bei 40° sich selbst überlassen. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 200–202°. $[\alpha]_D^{20} + 20^\circ$ (CHCl₃). – ¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) = 0,6, 0,8, 3,2, 5,65. C₃₂H₅₃NO₂ (483,8) Ber.: C 79,5 H 11,04 N 2,9; Gef.: C 79,3 H 10,81 N 3,0.

Literatur

***) Als Teil eines Referats vorgetragen im Wissenschaftlichen Kolloquium der Gesellschaft Deutscher Chemiker – Ortsverband Erlangen-Nürnberg, Januar 1980.

16. Mitt.: A. Kreuzberger und H. Schimmelpfennig, *J. Fluorine Chem.* **15**, 511 (1980).
- A. Kreuzberger und H.-H. Schröders, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 5101.
- A. Kreuzberger und H.-H. Schröders, *Arzneim.-Forsch.* **25**, 333 (1975).
- A. Kreuzberger, J. E. Herz, R. E. Mantecón und A. Murillo, *Chem.-Ztg.* **100**, 195 (1976).
- W. Mosimann, J. Borgulya und K. Bernauer, *Experientia* **25**, 726 (1969).
- J. G. Whitney, W. A. Gregory, J. C. Kauer, J. R. Roland, J. A. Snyder, R. E. Benson und E. C. Hermann, *J. Med. Chem.* **13**, 254 (1970).
- R. M. Franklin, *Virology* **6**, 525 (1958).
- R. F. Krueger und G. D. Mayer, *Science* **169**, 1213 (1970).
- J. E. Herz und R. E. Mantecón, *Org. Prep. Proced. Int.* **4**, 129 (1972).
- W. M. Hohen und R. B. Moffett, *J. Am. Chem. Soc.* **67**, 740 (1945).