(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 695 34 686 T2** 2006.09.21

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 765 357 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **695 34 686.5**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/AU95/00350**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **95 921 661.5**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1995/034595**
(86) PCT-Anmeldetag: **15.06.1995**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **21.12.1995**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **02.04.1997**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **14.12.2005**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **21.09.2006**

(51) Int Cl.[8]: ***C08G 69/48*** (2006.01)
A61K 31/74 (2006.01)
A61K 31/745 (2006.01)
A61K 31/75 (2006.01)
A61K 31/755 (2006.01)
A61K 31/76 (2006.01)
A61K 31/765 (2006.01)
A61K 31/77 (2006.01)
A61K 31/775 (2006.01)
A61K 31/78 (2006.01)
A61K 31/785 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
PM623994 15.06.1994 AU

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:
Starpharma Pty Ltd., Melbourne, Victoria, AU

(74) Vertreter:
Patentanwälte von Kreisler, Selting, Werner et col., 50667 Köln

(72) Erfinder:
MATTHEWS, Ross, Barry, Olinda, AU; HOLAN, George, Brighton, AU

(54) Bezeichnung: **ANTIVIRALE DENDRIMERE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Diese Erfindung bezieht sich auf antivirale Mittel und insbesondere auf Dendrimere, bei denen sich gezeigt hat, dass sie eine erhebliche antivirale Aktivität gegen das humane Immunschwächevirus (HIV) und andere komplexe Viren haben.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Es wurde festgestellt, dass bestimmte sulfonierte Polysaccharidverbindungen antivirale Wirkung aufweisen, wenn sie gegen HIV durchmustert werden, doch sind diese Verbindungen relativ instabil, und dementsprechend sind große Mengen dieser Verbindungen erforderlich, um effektive antivirale Wirkungen zu erhalten. Außerdem sind viele dieser Verbindungen, einschließlich zum Beispiel Heparin und Dextransulfat, starke Antikoagulantien, und wegen dieser Aktivität sind sie für die klinische Verwendung als antivirale Mittel nicht besonders gut geeignet.

[0003] Die vorliegende Erfindung stellt eine neue Klasse von antiviralen Mitteln bereit, die auf einer bestimmten Art von Polymer beruhen, die hier als "Dendrimer" bezeichnet wird und die eine erhebliche antivirale Aktivität gegen HIV1 und HIV2, CMV und HSV aufweisen und die im Wesentlichen keine gerinnungshemmende Aktivität zeigen. Diese Verbindungen sind daher für die prophylaktische und therapeutische Verwendung als antivirale Mittel beim Menschen gut geeignet.

Kurzbeschreibung der Erfindung

[0004] Gemäß der vorliegenden Erfindung wird eine antivirale Verbindung gemäß Anspruch 1 bereitgestellt.

[0005] Ein solches Dendrimer wird hier als "anionisches oder kationisches Dendrimer" bezeichnet, und dieser Ausdruck wird in der gesamten Beschreibung und den folgenden Ansprüchen so verwendet, dass er nicht nur die Dendrimere an sich, sondern auch ihre pharmazeutisch oder veterinärmedizinisch annehmbaren Salze umfasst, zum Beispiel die Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalze, wie die Natrium-, Kalium- oder Calciumsalze.

Ausführliche Beschreibung der Erfindung

[0006] Dendrimere sind makromolekulare, hochgradig verzweigte Verbindungen, die durch wiederholte Reaktionssequenzen ausgehend von einem anfänglichen Kernmolekül gebildet werden, wobei aufeinanderfolgende Schichten oder Stufen in aufeinanderfolgenden "Generationen" hinzugefügt werden, so dass eine dreidimensionale, hochgeordnete polymere Verbindung aufgebaut wird. Eine verallgemeinerte Dendrimerstruktur ist in **Fig. 1** gezeigt. Dendrimere sind durch die folgenden Merkmale gekennzeichnet: (i) einen Starterkern (I), der eine oder mehrere reaktive Stellen aufweisen und punktartig oder von erheblicher Größe sein kann, so dass er die endgültige Topologie des Dendrimers beeinflusst; (ii) Schichten von verzweigten Repetiereinheiten, die an den Starterkern gebunden sind; (iii) funktionelle terminale Gruppen (Z), die an die Oberfläche des Dendrimers gebunden sind. Die vorliegende Erfindung verwendet dendritische Strukturen als Gerüste für die Bindung von ionischen Struktureinheiten; die Erfindung ist nicht auf die sphärischen Dendrimere beschränkt, die hier im Einzelnen beschrieben sind, sondern kann auf jeder dendritischen Struktur beruhen. Die Variabilität von Dendrimeren in Bezug sowohl auf Form als auch Konstitution ist dem Fachmann wohlbekannt.

[0007] Die Herstellung von Dendrimeren ist wohlbekannt und ist zum Beispiel in den US-Patenten Nr. 4,289,872 und 4,410,688 (die Dendrimere auf der Basis von Schichten von Lysineinheiten beschreiben) sowie in den US-Patenten Nr. 4,507,466, 4,558,120, 4,568,737 und 4,587,329 (die Dendrimere auf der Basis von anderen Einheiten beschreiben, einschließlich Polyamidoamin- oder PAMAM-Dendrimeren) beschrieben. Die in diesen US-Patenten offenbarten Dendrimere sind als geeignet für Verwendungen wie als Oberflächenmodifizierungsmittel, als Metallchelatoren, als Demulgatoren oder Öl/Wasser-Emulsionen, Nassfestigkeitsmittel bei der Herstellung von Papier und als Mittel zum Modifizieren der Viskosität in wässrigen Zubereitungen, wie Lacken, beschrieben. In den US-Patenten Nr. 4,289,872 und 4,410,688 wird auch vorgeschlagen, dass die Dendrimere auf der Basis von Lysineinheiten als Substrate für die Herstellung von pharmazeutischen Darreichungsformen verwendet werden können.

[0008] Die internationalen Patentschriften Nr. WO 88/01178, WO 88/01179 und WO 88/01180 offenbaren Konjugate, bei denen ein Dendrimer mit einem anderen Material, wie einem pharmazeutischen oder agrikultu-

rellen Material auf einem Träger, konjugiert oder assoziiert ist. Diese Patentschriften zusammen mit den oben genannten US-Patenten enthalten eine breite Offenbarung von verschiedenen Dendrimeren und Verfahren zu deren Herstellung.

[0009] EP-A-O 328 403, EP-A-O 339 695, WO 93/03766 und US 5,229,490 beschreiben allesamt verschiedene multiple antigenische Peptidsysteme, Verfahren zur Herstellung solcher Systeme und Verwendungen solcher Systeme. Die multiplen antigenischen Peptidsysteme dieser Literaturstellen des Standes der Technik sind in der Lage, eine Immunantwort hervorzurufen, wenn sie einem Patienten verabreicht werden. EP-A-O 328 403 beschreibt insbesondere Polypeptide, die für eine immunologische Konkurrenz mit HIV-gp120 wenigstens eines der Stämme des HIV-Retrovirus sorgen können.

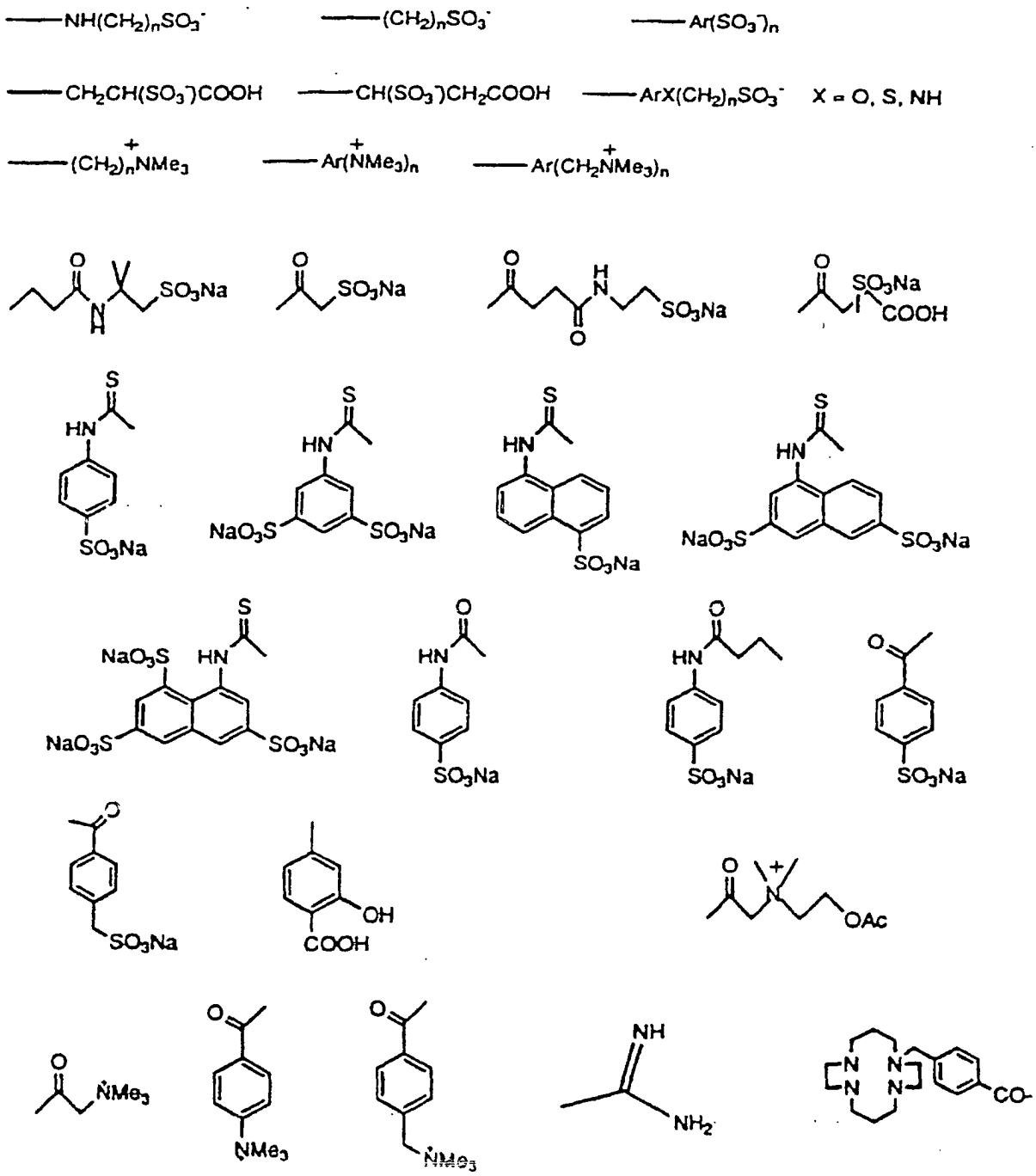
[0010] Die Synthese von dendritischen Sialosid-Inhibitoren des Influenza-A-Virus-Hämagglutinins ist bei Roy et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1993, S. 1869–1993, offenbart.

[0011] Der hier verwendete Ausdruck "Dendrimer" ist in seinem weitesten Sinn zu verstehen und umfasst alle Formen und Zusammensetzungen dieser Dendrimere, wie in den Patentschriften Nr. WO 88/01178, WO 88/01179 und WO 88/01180 offenbart ist. Der Ausdruck umfasst auch miteinander verknüpfte oder verbrückte Dendrimere, wie in diesen Patentschriften offenbart ist.

[0012] Die bevorzugten Dendrimere der vorliegenden Erfindung umfassen einen mehrwertigen Kern, der kovalent an wenigstens zwei dendritische Zweige gebunden ist und sich vorzugsweise über wenigstens zwei Generationen erstreckt. Besonders bevorzugte Dendrimere sind Polyamidoamin(PAMAM)-Dendrimere, PAMAM(EDA)-Dendrimere und Polylysin-Dendrimere.

[0013] Gemäß der vorliegenden Erfindung ist an wenigstens eine und vorzugsweise an eine erhebliche Zahl der Endgruppen auf der Oberfläche des Dendrimers eine anionische oder kationische Struktureinheit kovalent gebunden. Die Zweige des Dendrimers können in Aminogruppen oder anderen funktionellen reaktiven Gruppen, wie OH oder SH, enden, die anschließend mit den kationischen und anionischen Struktureinheiten, die die äußere Schicht des Dendrimers bilden, umgesetzt werden können. Wenn die Endgruppen des Dendrimers Amingruppen sind, kann die anionische oder kationische Struktureinheit über eine Vielzahl von funktionellen Gruppen einschließlich Amid- und Thioharnstoff-Bindungen an das Dendrimer gebunden sein. Bevorzugte anionische oder kationische Struktureinheiten, die an die Endgruppen des Dendrimers gebunden sein können, sind sulfonsäurehaltige Struktureinheiten, carbonsäurehaltige Struktureinheiten, die von 2-Thiosialinsäure-Struktureinheit verschieden sind, Trimethylammonium enthaltende Struktureinheiten oder Polyaminomakrocyclen enthaltende Struktureinheiten.

[0014] Geeignete anionische und kationische Struktureinheiten, die an die Amino- oder anderen Endgruppen von Dendrimeren gebunden sein können, sind zum Beispiel die folgenden Gruppen (wobei n = 0 oder eine positive ganze Zahl ist und n besonders bevorzugt = 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 20 ist):



[0015] Besondere Struktureinheiten, die gemäß dieser Erfindung an die Endgruppen des Dendrimers gebunden sein können, sind Alkylsulfonsäuregruppen; Sulfoacetamidgruppen; Sulfosuccinamsäuregruppen; N-Sulfoalkylsuccinamidgruppen, wie N-(2-Sulfoethyl)succinamidgruppen; Aryl- oder Heteroarylthioharnstoffe, die mit einer oder mehreren Sulfonsäuregruppen substituiert sind, wie 4-Sulfophenylthioharnstoffgruppen, 3,6-Disulfonaphthylthioharnstoffgruppen, 4-Sulfonaphthylthioharnstoffgruppen, 3,5-Disulfophenylthioharnstoffgruppen und 3,6,8-Trisulfonaphthylthioharnstoffgruppen; Aryl- oder Heteroarylamide, die mit einer oder mehreren Sulfonsäure-, Sulfoalkyl-, Sulfoalkoxy-, Sulfoalkylamino- oder Sulfoalkylthiogruppen substituiert sind, wie 4-(Sulfomethyl)benzamidgruppen oder 4-Sulfobenzamidgruppen; Aryl- oder Heteroarylalkanamide, die mit einer oder mehreren Sulfonsäuregruppen substituiert sind, wie N-(4-Sulfophenyl)propanamidgruppen; Aryl- oder Heteroarylharnstoffe, die mit einer oder mehreren Sulfonsäuregruppen substituiert sind, wie 4-Sulfophenylharnstoffgruppen; N,N,N-Trimethylderivate von Aminosäuren, wie N,N,N-Trimethylglycinamingruppen; Aryl- oder Heteroarylamide, die mit einer oder mehreren Trialkylamino-, Trialkylaminoalkyl-, Trialkylaminoalkyloxy-, Trialkylaminoalkylamino- oder Trialkylaminoalkylthiogruppen substituiert sind, wie 4-Trimethylammoniumbenzamid- oder 4-(Trimethylammoniummethyl)benzamidgruppen; N-(2-Acetoxyethyl)-N,N-(dimethylammonium)methylcarboxamidgruppen; Guanidinogruppen; 4-Carboxy-3-hydroxybenzylamingruppen; oder makrocyclische Polyaminogruppen, die einen oder mehrere makrocyclische Ringe enthalten, die über eine Alkyl- oder Aryl-Spacereinheit an die Endgruppe des Dendrimers gebunden sind, wie 4-([1,4,8,11-Tetraazacyc-

lotetradecan]methyl)benzamidgruppen.

[0016] Die anionischen oder kationischen Dendrimere dieser Erfindung können nach chemischen Standardverfahren hergestellt werden, die dem Fachmann wohlbekannt sind. Geeignete Verfahren sind beispielhaft in den folgenden Beispielen 1 bis 20 beschrieben.

[0017] Wie bereits beschrieben, hat sich gezeigt, dass die anionischen oder kationischen Dendrimere der vorliegenden Erfindung eine erhebliche antivirale Aktivität aufweisen, insbesondere gegen HIV. Dementsprechend sind diese anionischen oder kationischen Dendrimere für die prophylaktische und therapeutische Behandlung von viralen Infektionen geeignet, zum Beispiel Infektionen durch HIV1 und HIV2 und andere komplexe Viren einschließlich Flaviviren, wie Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Virus, Virus der Bovinen Virus-Diarrhöe, Humaninfluenzavirus A und B, Rhinovirus, Humanes Parainfluenza-Virus, Respiratory Syncytial Virus (RSV), Varicella-zoster-Virus (VZV), Humanes Cytomegalievirus (CMV), Epstein-Barr-Virus (EBV), Humanes Papillom-Virus (HPV), Adenovirus-8, Herpessimplex-Virus (HSV) Typ 1 und 2, Masernvirus und Vesikuläres Stomatitis-Virus (VSV).

[0018] In einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung also eine pharmazeutische oder veterinärmedizinische Zusammensetzung zur prophylaktischen oder therapeutischen antiviralen Behandlung eines Menschen oder eines nichthumanen Tiers, die ein anionisches oder kationisches Dendrimer, wie es oben ausführlich diskutiert wurde, in Verbindung mit wenigstens einem pharmazeutisch oder veterinärmedizinisch annehmbaren Träger oder Verdünnungsmittel umfasst.

[0019] Die Zubereitung solcher Zusammensetzungen ist dem Fachmann auf diesem Gebiet wohlbekannt. Zu den geeigneten pharmazeutisch annehmbaren Trägern und/oder Verdünnungsmitteln gehören beliebige und alle herkömmlichen Lösungsmittel, Dispersionsmedien, Füllstoffe, festen Träger, wässrigen Lösungen, Beschichtungen, antibakteriellen und fungiziden Mittel, isotonischen und resorptionsverzögernden Mittel und dergleichen. Die Verwendung solcher Medien und Mittel für pharmazeutisch aktive Substanzen ist in der Technik wohlbekannt und ist zum Beispiel in Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. Auflage, Mack Publishing Company, Pennsylvania, USA, beschrieben. Die Verwendung von jedem herkömmlichen Medium oder Mittel in den pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung wird in Betracht gezogen, solange es mit dem Wirkstoff verträglich ist. Ergänzende Wirkstoffe können ebenfalls in die Zusammensetzungen eingearbeitet werden.

[0020] Zur leichteren Verabreichung und gleichmäßigen Dosierung ist es besonders vorteilhaft, Zusammensetzungen in Form von Darreichungsformen zuzubereiten.

[0021] "Darreichungsform" bezieht sich hier auf physikalisch diskrete Einheiten, die als Dosiseinheiten für die zu behandelnden menschlichen Patienten geeignet sind, wobei jede Einheit eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff, die so berechnet ist, dass die gewünschte therapeutische Wirkung erzielt wird, in Verbindung mit dem erforderlichen pharmazeutischen Träger und/oder Verdünnungsmittel enthält. Die genauen Eigenschaften der neuen Darreichungsformen der Erfindung werden bestimmt und sind direkt abhängig von (a) den einzigartigen Merkmalen des Wirkstoffs und der besonderen therapeutischen Wirkung, die erzielt werden soll, und (b) den Einschränkungen, die der Technik des Compoundierens eines solchen Wirkstoffs für die besondere Behandlung inhärent sind.

[0022] In einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren für die prophylaktische oder therapeutische Behandlung einer HIV- oder anderen viralen Infektion bei einem Menschen oder nichthumanen Tier bereit, das die Verabreichung einer prophylaktisch oder therapeutisch antiviral wirksamen Menge eines anionischen oder kationischen Dendrimers, wie es oben ausführlich diskutiert wurde, an den Menschen oder das Tier umfasst.

[0023] In noch einem anderen Aspekt stellt diese Erfindung die Verwendung einer prophylaktisch oder therapeutisch antiviral wirksamen Menge eines anionischen oder kationischen Dendrimers, wie es oben ausführlich diskutiert wurde, bei der prophylaktischen oder therapeutischen Behandlung oder bei der Herstellung eines Medikaments zur prophylaktischen oder therapeutischen Behandlung einer HIV- oder anderen viralen Infektion bei einem Menschen oder nichthumanen Tier bereit.

[0024] Eine Vielzahl von Verabreichungswegen steht zur Verfügung. Die besondere gewählte Methode wird selbstverständlich von dem besonderen behandelten Zustand und der für therapeutische Wirksamkeit erforderlichen Dosierung abhängen. Die Verfahren dieser Erfindung können allgemein gesagt unter Verwendung

einer beliebigen medizinisch annehmbaren Verabreichungsmethode angewendet werden, was jede Methode bedeutet, die therapeutische Konzentrationen der aktiven Komponente der Erfindung erzeugt, ohne klinisch unannehmbare nachteilige Wirkungen zu verursachen. Zu diesen Verabreichungsmethoden gehören die orale, rektale, topische, nasale, transdermale oder parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre und intravenöse) Verabreichung. Zu den Zubereitungen für die orale Verabreichung gehören diskrete Einheiten, wie Kapseln, Tabletten, Pastillen und dergleichen. Andere Wege sind die intrathekale Verabreichung direkt in den Liquor, die direkte Einführung, wie etwa durch verschiedene Katheter- und Ballon-Angioplastie-Vorrichtungen, die dem Fachmann wohlbekannt sind, und die intraparenchymale Injektion in die Zielbereiche.

[0025] Die Zusammensetzungen können zweckmäßigerweise in Darreichungsform präsentiert und nach einem der auf dem Gebiet der Pharmazie wohlbekannten Verfahren hergestellt werden. Zu diesen Verfahren gehören der Schritt des Verbindens der aktiven Komponente mit einem Träger, der einen oder mehrere Hilfsbestandteile bildet. Im Allgemeinen werden die Zusammensetzungen hergestellt, indem man die aktive Komponente gleichmäßig und innig mit einem flüssigen Träger, einem feinteiligen festen Träger oder beiden in Verbindung bringt und dann gegebenenfalls das Produkt formt.

[0026] Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung, die für die orale Verabreichung geeignet sind, können als diskrete Einheiten, wie Kapseln, Oblatenkapseln, Tabletten oder Pastillen, die jeweils eine vorbestimmte Menge der aktiven Komponente enthalten, in Liposomen oder als Suspension in einer wässrigen Flüssigkeit oder einer nichtwässrigen Flüssigkeit, wie einem Sirup, einem Elixier oder einer Emulsion, präsentiert werden.

[0027] Zusammensetzungen, die für die parenterale Verabreichung geeignet sind, umfassen zweckmäßigerweise ein steriles wässriges Präparat der aktiven Komponente, das vorzugsweise mit dem Blut des Empfängers isotonisch ist. Dieses wässrige Präparat kann nach bekannten Verfahren unter Verwendung solcher geeigneten Dispergier- oder Netzmittel und Suspendiermittel zubereitet werden. Das sterile injizierbare Präparat kann auch eine sterile injizierbare Lösung oder Suspension in einem nichttoxischen parenteral annehmbaren Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel, zum Beispiel eine Lösung in Polyethylenglycol, sein. Zu den annehmbaren Trägern und Lösungsmitteln, die eingesetzt werden können, gehören Wasser, Ringer-Lösung und isotonische Natriumchloridlösung. Außerdem werden herkömmlicherweise sterile fette Öle als Lösungsmittel oder Suspendiermedium eingesetzt. Zu diesem Zweck kann jedes milde fette Öl einschließlich synthetischer Mono- oder Diglyceride eingesetzt werden. Außerdem finden Fettsäuren, wie Oleinsäure, in dem injizierbaren Präparat Verwendung.

[0028] Andere Abgabesysteme können Abgabesysteme mit nachhaltiger Freisetzung umfassen. Bevorzugte Abgabesysteme mit nachhaltiger Freisetzung sind solche, die für die Freisetzung der aktiven Komponente der Erfindung in Pellets oder Kapseln mit nachhaltiger Freisetzung sorgen können. Viele Arten von Abgabesystemen mit nachhaltiger Freisetzung sind bekannt. Dazu gehören unter anderem: (a) Erosionssysteme, bei denen die aktive Komponente innerhalb einer Matrix enthalten ist, und (b) Diffusionssysteme, bei denen die aktive Komponente mit einer kontrollierten Geschwindigkeit durch ein Polymer dringt. Außerdem kann ein Abgabegerät auf Pumpenbasis verwendet werden, von denen einige zur Implantation geeignet sind.

[0029] Die aktive Komponente wird in prophylaktisch oder therapeutisch wirksamen Mengen verabreicht. Eine prophylaktisch oder therapeutisch wirksame Menge bedeutet eine Menge, die notwendig ist, um wenigstens teilweise die gewünschte Wirkung zu erreichen oder das Einsetzen des behandelten Zustands oder dessen Fortschreiten zu verzögern oder dessen Einsetzen oder Fortschreiten ganz zu unterbinden. Diese Menge wird selbstverständlich von dem besonderen behandelten Zustand, der Schwere des Zustands und den individuellen Patientenparametern einschließlich des Alters, der körperlichen Verfassung, der Größe, des Gewichts und der gleichzeitigen Behandlung abhängen. Diese Faktoren sind dem Fachmann wohlbekannt und können mit bloßen Routineversuchen angegangen werden. Im Allgemeinen wird vorzugsweise eine maximale Dosis verwendet, d.h. die höchste, nach zuverlässigem medizinischem Urteil noch unbedenkliche Dosis. Der Fachmann wird sich jedoch darüber im Klaren sein, dass aus medizinischen Gründen, psychologischen Gründen oder aus praktisch beliebigen anderen Gründen auch eine niedrigere Dosis oder tolerierbare Dosis verabreicht werden kann.

[0030] Im Allgemeinen betragen die täglichen oralen Dosen der aktiven Komponente etwa 0,01 mg/kg pro Tag bis 1000 mg/kg pro Tag. Anfangs können kleine Dosen (0,01–1 mg) verabreicht werden, gefolgt von steigenden Dosen bis zu etwa 1000 mg/kg pro Tag. Falls ein Patient auf solche Dosen ungenügend anspricht, können noch höhere Dosen (oder effektiv höhere Dosen über einen anderen, besser lokalisierten Verabreichungsweg) eingesetzt werden, soweit der Patient sie verträgt. Mehrere Dosen pro Tag werden in Betracht gezogen, um geeignete systemische Konzentrationen von Verbindungen zu erreichen.

[0031] In der gesamten Beschreibung und den folgenden Ansprüchen impliziert das Wort "umfassen" oder Variationen davon, wie "umfasst" oder "umfassend", wenn der Kontext nichts anderes verlangt, den Einschluss einer angegebenen ganzen Zahl oder Gruppe von ganzen Zahlen, aber nicht den Ausschluss irgendeiner anderen ganzen Zahl oder Gruppe von ganzen Zahlen.

[0032] Weitere Merkmale der vorliegenden Erfindung gehen aus den folgenden Beispielen hervor, die zur Veranschaulichung, aber nicht zur Einschränkung der Erfindung aufgenommen sind. In den folgenden Beispielen bezieht sich "PAMAM-Dendrimere auf Polyamidoamin-Dendrimere auf der Basis eines Ammoniakkerns, wie es ausführlich in den US-Patenten Nr. 4,507,466, 4,558,120, 4,568,737 und 4,587,329 wiedergegeben ist; "PAMAM(EDA)-Dendrimere" bezieht sich auf Polyamidoamin-Dendrimere auf der Basis eines Ethylendiamin-Kerns; und "BHAlys$_x$lys$_y$lys$_z$-Dendrimere" bezieht sich auf unsymmetrische Polylysin-Dendrimere auf der Basis eines Benzhydrylamin-Kerns und Lysin-Verzweigungseinheiten, wie es in den US-Patenten Nr. 4,289,872 und 4,410,688 beschrieben ist. Die Polyamidoamin-Dendrimere PAMAM 1.0, PAMAM 2.0, PAMAM 3.0, PAMAM 4.0, PAMAM 5.0 oder höhere Generationen, PAMAM 4.0 (EDA) und die Polylysin-Dendrimere BHAlyslys$_2$, BHAlyslys$_2$lys$_4$, BHAlyslys$_2$lys$_4$lys$_8$ und BHAlyslys$_2$lys$_4$lys$_8$lys$_{16}$, BHAlyslys$_2$lys$_4$lys$_8$lys$_{16}$lys$_{32}$, BHAlyslys$_2$lys$_4$lys$_8$lys$_{16}$lys$_{32}$lys$_{64}$ oder höhere Generationen werden so hergestellt, wie es in den US-Patenten Nr. 4,289,872, 4,410,688, 4,507,466, 4,558,120, 4,568,737 und 4,587,329 und in den internationalen Patentschriften WO 88/01178, WO 88/01179 und WO 88/01180, auf die oben Bezug genommen wurde, beschrieben ist.

Beispiel 1 Reaktion von Polymeren mit 2-Acrylamido-2-methylpropansulfonsäure unter Bildung von Dendrimeren mit Sulfonsäure-Endgruppen

A. PAMAM 1.0

[0033] Festes Natriumcarbonat (0,13 g; 1,0 mmol) wurde langsam unter Rühren zu einer Lösung von 2-Acrylamido-2-methylpropansulfonsäure (0,41 g; 2,0 mmol) in Wasser (3 ml) gegeben. Nachdem die Gasentwicklung aufgehört hatte, betrug der pH-Wert der Lösung 8,0. Dann wurde eine Lösung von PAMAM 1.0 (0,12 g; 0,33 mmol) in Wasser (1 ml) zu der Lösung gegeben, und dann wurden vier Tropfen einer 40%igen wässrigen Lösung von Benzyltrimethylammoniumhydroxid hinzugefügt. Dann wurde die Lösung drei Tage lang unter Stickstoff auf 60 °C erhitzt und dann konzentriert. Der Rückstand wurde durch Gelfiltration (Sephadex G10; Wasser) gereinigt und dann gefriergetrocknet, was das sulfonierte PAMAM-1.0-Dendrimer als schmutzigweißen Feststoff (0.51 g) ergab. ^{1}H- und ^{13}C-NMR-spektren zeigten ein Gemisch von dialkyliertem und monoalkyliertem PAMAM-1.0-Dendrimer (ca. 70:30). ^{13}C-NMR (D_2O): δ 31,0, 31,1, 37,1, 37,7, 41,3, 48,6, 51,5, 53,1, 53,4, 55,6, 56,2, 61,2, 61,5, 178,3, 179,0, 179,8.

B. PAMAM 2.0 (Verbindung Nr. 20)

[0034] PAMAM 2.0 wurde gemäß der obigen Beschreibung mit 2-Acrylamido-2-methylpropansulfonsäure umgesetzt. Das Rohprodukt wurde durch Gelfiltration (Sephadex G10; Wasser) gereinigt und dann gefriergetrocknet, was einen schmutzigweißen Feststoff ergab. ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren zeigten ein Gemisch von dialkyliertem und monoalkyliertem PAMAM-2.0-Dendrimer (ca. 65:35). ^{13}C-NMR (D_2O): δ 31,0, 31,1, 37,1, 37,7, 41,3, 48,7, 51,5, 53,4, 55,6, 56,2, 61,2, 61,5, 178,4, 179,0, 179,1, 179,6. Als die obige Reaktion unter Weglassen des Benzyltrimethylammoniumhydroxids wiederholt wurde, wurde ein ähnliches Ergebnis erhalten.

C. PAMAM 3.0

[0035] PAMAM 3.0 wurde wie oben mit 2-Acrylamido-2-methylpropansulfonsäure umgesetzt, außer dass ein leichter Überschuss an Natriumcarbonat verwendet wurde und das Benzyltrimethylammoniumhydroxid weggelassen wurde. ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren zeigten ein Gemisch von dialkyliertem und monoalkyliertem PAMAM-3.0-Dendrimer (ca. 50:50). ^{13}C-NMR (D_2O): δ 31,0, 31,1, 36,9, 37,4, 41,1, 48,6, 51,5, 53,4, 55,7, 56,2, 61,1, 61,5, 178,2, 178,9, 179,0, 179,8.

D. PAMAM 4.0

[0036] PAMAM 4.0 wurde so mit 2-Acrylamido-2-methylpropansulfonsäure umgesetzt, wie es für PAMAM 3.0 beschrieben wurde. ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren zeigten ein Gemisch von dialkyliertem und monoalkyliertem PAMAM-4.0-Dendrimer (ca. 35:65). ^{13}C-NMR (D_2O): δ 31,0, 31,1, 36,9, 37,3, 41,1, 48,5, 51,5, 53,5, 55,7, 56,2, 61,1, 61,5, 178,1, 178,9, 179,0, 179,8.

Beispiel 2 Herstellung von Dendrimeren mit Natriumsulfoacetamid-Endgruppen

A. PAMAM 1.0

[0037] Eine Lösung von 4-Nitrophenylbromacetat (0,40 g; 1,5 mmol) in trockenem DMF (1 ml) wurde unter Rühren zu einer Lösung von PAMAM 1.0 (0,18 g; 0,5 mmol) in DMF (3 ml) gegeben. Die resultierende gelbe Lösung wurde 20 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, als ein Ninhydrin-Test negativ verlief. Die Lösung wurde konzentriert (30 °C/0,1 mm Hg), was ein gelbes Öl ergab. Dieses Öl wurde mit Wasser und Chloroform ausgeschüttelt, und die wässrige Schicht wurde abgetrennt und mit Chloroform (2x) und schließlich mit Ethylacetat gewaschen. Die wässrige Lösung wurde konzentriert (35 °C/25 mm Hg), was das bromacetylierte PAMAM-1.0-Dendrimer als gelbes Öl ergab (0,36 g; 100%). ^{13}C-NMR (D_2O): δ 32,8, 33,3, 43,0, 43,5, 54,4, 174,5, 176,4.

[0038] Eine Lösung von Natriumsulfit (0,2 g; 1,6 mmol) in Wasser (1 ml) wurde zu einer Lösung des oben beschriebenen bromacetylierten PAMAM-1.0-Dendrimers (0,36 g; 0,5 mmol) in Wasser (5 ml) gegeben, und die Lösung wurde elf Tage lang bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die gelbe Lösung wurde konzentriert, was einen gelblichen Feststoff ergab (0,60 g). ^{13}C-NMR (D_2O): δ 34,4, 43,1, 43,4, 54,0, 61,7, 171,3, 177,2.

[0039] Die obige Reaktionssequenz konnte durchgeführt werden, ohne das bromacetylierte Dendrimer zu isolieren, indem man einfach die Natriumsulfitlösung zu dem aus der ersten Reaktion erhaltenen rohen wässrigen Extrakt gibt.

B. PAMAM 2.0

Verfahren 1:

[0040] Eine Lösung von 4-Nitrophenylbromacetat (0,18 g; 0,7 mmol) in trockenem DMF (1 ml) wurde unter Rühren zu einer Lösung von PAMAM 2.0 (0,10 g; 0,1 mmol) in DMF (3 ml) gegeben. Die resultierende gelbe Lösung wurde 20 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, als ein Ninhydrin-Test negativ verlief. Die Lösung wurde dann unter Schwenken in Wasser (150 ml) gegeben, und das Gemisch wurde mit Chloroform (3x) und Ethylacetat extrahiert. Eine Lösung von Natriumsulfit (0,1 g; 0,8 mmol) in Wasser (1 ml) wurde zu der rohen bromacetylierten Dendrimerlösung gegeben, und das Gemisch wurde drei Tage lang bei Raumtemperatur stehen gelassen. Dann wurde die gelblich Lösung konzentriert, was einen gelben festen Rückstand ergab, der durch Gelfiltration (Sephadex LH20; Wasser) gereinigt wurde, was das PAMAM-2.0-Dendrimer mit Natriumsulfoacetamid-Endgruppen ergab (103 mg). ^{13}C-NMR (D_2O): δ 33,0, 35,7, 36,0, 37,7, 40,3, 43,0, 43,2, 53,4, 53,7, 56,0, 61,6, 171,2, 174,6, 178,5.

Verfahren 2:

[0041] Festes Succinimidylacetylthioacetat (67 mg; 0,33 mmol) wurde zu einer Lösung von PAMAM 2.0 (52 mg; 0,05 mmol) in trockenem DMF (2 ml) gegeben, und die resultierende Lösung wurde zwei Tage lang bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde das Gemisch konzentriert (30 °C/10^{-3} mm Hg), was einen öligen Rückstand ergab. Der Rückstand wurde mit Wasser und Chloroform ausgeschüttelt, und die wässrige Schicht wurde abgetrennt und konzentriert, was ein viskoses Öl ergab (117 mg). ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren zeigten, dass das Öl ein Gemisch des acylierten Dendrimers mit N-Hydroxysuccinimid war. Gelfiltration (Sephadex G10; Wasser) ergab eine reine Probe des PAMAM-2.0-Dendrimers mit Acetylthioacetamid-Endgruppen (29 mg). ^{13}C-NMR (D_2O): δ 34,0, 34,2, 37,3, 43,0, 43,1, 43,3, 53,5, 54,0, 56,3, 175,4, 177,2, 177,5.

[0042] Dann wurde eine Lösung des obigen funktionalisierten Dendrimers in 40%iger wässriger Ameisensäure (7 ml) zu einer eiskalten, frisch hergestellten Lösung von Perameisensäure (1,6 mmol) in Ameisensäure (2 ml) gegeben. Das Gemisch wurde eine Stunde lang bei 0 °C und dann 20 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde eine kleine Menge Aktivkohle hinzugefügt, um überschüssige Persäure zu zersetzen, das Gemisch wurde 30 Minuten lang gerührt, dann filtriert und konzentriert, was ein viskoses Öl ergab. Das Rohprodukt wurde in Wasser gelöst, der pH-Wert wurde mit wässrigen Natriumhydrogencarbonat auf 9,0 eingestellt, und das Material wurde entsalzt, indem man es durch eine Säule mit Sephadex G10 leitete. Nach der Lyophilisierung wurde ein weißer Feststoff (20 mg) erhalten, der spektroskopisch im Wesentlichen dasselbe war wie das durch Verfahren 1 erhaltene Material. ^{13}C-NMR (D_2O): δ 33,0, 38,7, 42,9, 43,0, 43,1, 53,9, 54,3, 56,5, 61,6, 171,2, 176,4, 177,0.

Beispiel 3 Herstellung von Dendrimeren mit Natriumsulfosuccinamsäure-Endgruppen

A. PAMAM 1.0

[0043] Festes Maleinsäureanhydrid (0,11 g; 1,1 mmol) wurde unter Rühren zu einer Lösung von PAMAM 1.0 (0,12 g; 0,33 mmol) in trockenem DMF (3 ml) gegeben. Das Gemisch wurde etwas warm und bräunlich, als sich das Anhydrid auflöste, und die resultierende Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Lösung konzentriert (30 °C/10^{-4} mm Hg), was ein viskoses Öl ergab. ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren (D_2O) zeigten eine vollständige Umsetzung des PAMAM 1.0 zum Trisamid zusammen mit etwas Maleinsäure. ^{13}C-NMR (D_2O): δ 33,1, 42,8, 43,1, 54,3, 135,0, 137,1, 169,1, 171,9, 173,3.

[0044] Dann wurde das rohe Triamid in Wasser (4 ml) gelöst, und festes Natriumsulfit (0,20 g; 1,6 mmol) wurde hinzugefügt. Die resultierende Lösung wurde vier Tage lang bei Raumtemperatur stehen gelassen und dann konzentriert. ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren (D_2O) zeigten ein 1:1-Gemisch der regioisomeren PAMAM-1.0-Dendrimere mit Natriumsulfosuccinamsäure-Endgruppen zusammen mit etwas Sulfobernsteinsäure. Das Rohprodukt wurde durch Gelfiltration (Sephadex G10; Wasser) gereinigt, was eine Probe der PAMAM-1.0-Dendrimere mit Natriumsulfosuccinamsäure-Endgruppen ergab (107 mg). ^{13}C-NMR (D_2O): δ 33,3, 39,6, 40,0, 42,9, 43,1, 54,0, 67,9, 69,4, 173,8, 176,3, 177,6, 181,8.

B. PAMAM 2.0

[0045] Ein Gemisch der regioisomeren PAMAM-2.0-Dendrimere mit Natriumsulfosuccinamsäure-Endgruppen wurde gemäß der obigen Beschreibung hergestellt. ^{13}C-NMR des PAMAM-2.0-Maleamsäure-Derivats (D_2O): δ 32,8, 33,0, 38,7, 42,9, 53,8, 54,3, 56,5, 135,2, 136,8, 169,2, 171,9, 173,5, 174,6. ^{13}C-NMR der PAMAM-2.0-Natriumsulfosuccinamsäure-Derivate (D_2O): δ 37,0, 40,1, 41,1, 43,0, 43,2, 43,9, 53,0, 53,3, 55,5, 68,0, 69,4, 173,8, 177,6, 179,1, 179,5, 179,8, 182,3.

C. PAMAM 4.0 (Verbindung Nr. 14)

[0046] Festes Maleinsäureanhydrid (60 mg; 0,6 mmol) wurde unter Rühren zu einer Lösung von PAMAM 4.0 (51 mg; 0,01 mmol) in trockenem DMF (2 ml) gegeben. Das Gemisch wurde anfangs trübe, ergab jedoch bald eine klare Lösung, die über Nacht bei Raumtemperatur gerührt wurde. Dann wurde die Lösung konzentriert (35 °C/10^{-4} mm Hg), was ein viskoses Öl ergab. ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren (D_2O) zeigten eine vollständige Umsetzung des PAMAM 4.0 zum Polyamid zusammen mit etwas Maleinsäure. Dann wurde das rohe Polyamid in Wasser (2 ml) gelöst, und eine Lösung von Natriumsulfit (126 mg; 1,0 mmol) in Wasser (2 ml) wurde hinzugefügt. Die resultierende Lösung wurde zwei Tage lang bei Raumtemperatur stehen gelassen und dann konzentriert. ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren (D_2O) zeigten ein Gemisch der regioisomeren PAMAM-4.0-Dendrimere mit Natriumsulfosuccinamsäure-Endgruppen zusammen mit etwas Sulfobernsteinsäure. Das Rohprodukt wurde durch Gelfiltration (Sephadex LH20; Wasser) gereinigt, was eine Probe von PAMAM 4.0 mit 24 regioisomeren Sulfosuccinamsäure-Endgruppen ergab (90 mg). ^{1}H-NMR (D_2O): δ 2,4–2,6; 2,7–3,1; 3,2–3,4; 3,9–4,0. ^{13}C-NMR (D_2O): δ 36,2; 39,8; 40,5; 43,0; 43,2; 53,5; 55,8; 68,1; 69,5; 173,8; 177,4; 177,6; 178,7; 182,3.

Beispiel 4 Herstellung von Dendrimeren mit Natrium-N-(2-sulfoethyl)succinamid-Endgruppen

a. Herstellung von Tetrabutylammonium-N-(2-sulfoethyl)succinamsäure

[0047] Festes Bernsteinsäureanhydrid (0,50 g; 5,0 mmol) wurde unter Rühren zu einer Lösung von Tetrabutylammonium-2-aminoethylsulfonsäure (1,83 g; 5,0 mmol) in trockenem Dichlormethan (30 ml) gegeben. Das Bernsteinsäureanhydrid löste sich langsam auf, und die resultierende trübe Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde filtriert, und das Filtrat wurde konzentriert, was ein viskoses Öl ergab (2,41 g). Das ^{13}C-NMR-Spektrum zeigte eine vollständige Umsetzung des gewünschten Monoamids zusammen mit einer kleinen Menge Bernsteinsäure. Wiederholte Fällung des Produkts durch tropfenweise erfolgende Zugabe einer Dichlormethan-Lösung zu einem großen Überschuss von Diethylether ergab Tetrabutylammonium-N-(2-sulfoethyl)succinamsäure als weißen Feststoff (1,762 g; 76%), Schmp. 125–127 °C. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0,86 (t, 12H, 4x CH_3), 1,28 (m, 8H, 4x CH_2), 1,50 (m, 8H, 4x CH_2), 2,33 (m, 2H, CH_2COOH), 2,44 (m, 2H, CH_2CONH), 2,76 (m, 2H, CH_2NHCO), 3,12 (m, 8H, 4x CH_2N), 3,50 (m, 2H, $CH_2SO_3^-$), 7,53 (br t, 1H, NH). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ 13,5, 19,5, 23,8, 30,1, 30,9, 35,6, 50,0, 58,5, 172,0, 174,1.

b. Herstellung von Tetrabutylammonium-4-nitrophenyl-N-(2-sulfoethyl)succinamat

[0048] Eine Lösung von Dicyclohexylcarbodiimid (45 mg; 0,22 mmol) in trockenem Dichlormethan (1 ml) wurde unter Rühren zu einer Lösung von Tetrabutylammonium-N-(2-sulfoethyl)succinamsäure (94 mg; 0,20 mmol) und 4-Nitrophenol (28 mg; 0,20 mmol) in Dichlormethan (2 ml) gegeben, und das Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die resultierende Suspension wurde filtriert, und das Filtrat wurde konzentriert, was den rohen aktiven Ester ergab, der ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

A. Herstellung von PAMAM-Dendrimeren mit Natrium-N-(2-sulfoethyl)succinamid-Endgruppen

PAMAM 4.0

[0049] Eine Lösung des rohen Tetrabutylammonium-4-nitrophenyl-N-(2-sulfoethyl)succinamats (0,30 mmol) in trockenem DMF (1 ml) wurde unter Rühren zu einer Lösung von PAMAM 4.0 (51,5 mg; 0,01 mmol) in 50%igem wässrigem DMF (3 ml) gegeben, und die resultierende gelbe Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde das Gemisch konzentriert (35 °C/10^{-5} mm Hg), und der gelbe Rückstand wurde mit Wasser und Chloroform ausgeschüttelt. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt, mit Chloroform (2x) und Ethylacetat gewaschen und dann konzentriert, was ein gelbes Öl (134 mg) ergab. Das Rohprodukt wurde in das Natriumsalz umgewandelt, indem man es durch eine Säule mit Amberlite IR-120(Na) leitete, was 85 mg Material ergab. Dieses Material wurde durch Gelfiltration (Sephadex LH20; Wasser) weiter gereinigt, was das PAMAM-4.0-Dendrimer mit Natrium-N-(2-sulfoethyl)succinamid-Endgruppen ergab (45 mg). ^{13}C-NMR (D_2O): δ 33,2, 33,6, 35,5, 39,0, 39,5, 42,8, 43,2, 53,8, 54,1, 54,4, 56,6, 176,5, 176,9, 177,2, 178,9, 179,4.

[0050] Die entsprechenden PAMAM-1.0- und PAMAM-3.0-Dendrimere mit Natrium-N-(2-sulfoethyl)succinamid-Endgruppen wurden in ähnlicher Weise hergestellt. ^{13}C-NMR PAMAM-3.0-Derivat (D_2O): δ 33,4, 35,5, 39,0, 39,5, 42,9, 43,2, 53,8, 54,1, 54,3, 56,5, 176,4, 176,9, 177,4, 178,9, 179,4. ^{13}C-NMR PAMAM-1.0-Derivat (D_2O): δ 34,9, 35,5, 39,5, 42,9, 43,1, 53,7, 54,1, 179,0, 179,1, 179,3.

B. Herstellung von Polylysin-Dendrimeren mit Natrium-N-(2-sulfoethyl)succinamid-Endgruppen

$BHAlyslys_2lys_4lys_8lys_{16}$

[0051] Trifluoressigsäure (1 ml) wurde zu einer Suspension von $BHAlyslys_2lys_4lys_8DBL_{16}$ (36,5 mg; 5,0 µmol) in trockenem Dichlormethan (1 ml) gegeben, und die resultierende Lösung wurde zwei Stunden lang unter Stickstoff bei Raumtemperatur gerührt und dann konzentriert. Der Rückstand wurde in trockenem DMSO (2 ml) gelöst, und der pH-Wert wurde mit Triethylamin auf 8,5 eingestellt. Dann wurde eine Lösung des rohen Tetrabutylammonium-4-nitrophenyl-N-(2-sulfoethyl)succinamats (ca. 0,2 mmol) in DMSO (1 ml) hinzugetropft, und das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die gelbe Lösung konzentriert (50 °C/10^{-5} mm Hg), und der gelbe Rückstand wurde mit Wasser und Chloroform ausgeschüttelt. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt, mit Chloroform (3x) und Ethylacetat gewaschen und dann konzentriert, was ein Öl (99 mg) ergab. Das Rohprodukt wurde in das Natriumsalz umgewandelt, indem man es durch eine Säule mit Amberlite IR-120(Na) leitete, was 81 mg Material ergab. Dieses Material wurde durch Gelfiltration (Sephadex LH20; Wasser) weiter gereinigt, was das $BHAlyslys_2lys_4lys_8lys_{16}$-Dendrimer mit Natrium-N-(2-sulfoethyl)succinamid-Endgruppen ergab (39 mg). ^{13}C-NMR (D_2O): δ 27,0, 32,3, 35,2, 35,3, 35,6, 35,7, 39,5, 43,5, 54,1, 58,5, 131,5, 132,0, 133,3, 145,1, 177,8, 178,0, 178,4, 178,8, 178,9, 179,2, 179,7, 179,8.

[0052] Die entsprechenden $BHAlyslys_2$-, $BHAlyslys_2lys_4$- und $BHAlyslys_2lys_4lys_8$-Dendrimere mit Natrium-N-(2-sulfoethyl)succinamid-Endgruppen wurden in ähnlicher Weise hergestellt.
^{13}C-NMR $BHAlyslys_2lys_4lys_8$-Derivat (D_2O): δ 26,9, 32,3, 35,1, 35,3, 35,6, 35,7, 39,5, 43,5, 54,1, 58,5, 131,6, 131,9, 132,2, 132,3, 133,2, 133,3, 145,0, 145,2, 177,2, 177,8, 177,9, 178,0, 178,2, 178,3, 178,6, 178,7, 178,8, 178,9, 179,2, 179,3, 179,7, 179,8.
^{13}C-NMR $BHAlyslys_2lys_4$-Derivat (D_2O): δ 26,9, 32,3, 35,1, 35,4, 35,7, 35,8, 39,5, 43,5, 54,1, 58,5, 61,8, 131,7, 132,0, 132,2, 132,3, 133,2, 133,3, 145,0, 145,1, 177,3, 178,0, 178,3, 178,4, 178,7, 178,9, 179,0, 179,3, 179,7, 179,8.
^{13}C-NMR $BHAlyslys_2$-Derivat (D_2O): δ 26,9, 27,1, 32,2, 32,3, 34,7, 34,8, 35,1, 35,3, 35,6, 35,7, 39,5, 43,4, 54,1, 58,6, 61,8, 131,7, 131,9, 132,2, 132,3, 133,3, 144,9, 145,0, 177,7, 178,4, 178,8, 179,0, 179,3, 180,0.

Beispiel 5 Herstellung von Dendrimeren mit Natrium-4-sulfophenylthioharnstoff-Endgruppen

A. PAMAM 4.0 (Verbindung Nr. 1)

[0053] Festes Natrium-4-sulfophenylisothiocyanat-Monohydrat (500 mg; 1,96 mmol) wurde zu einer Lösung von PAMAM 4.0 (300 mg; 0,0582 mmol) in Wasser (10 ml) gegeben, und die resultierende Lösung wurde zwei Stunden lang unter Stickstoff bei 53 °C erhitzt und dann abgekühlt. Die Lösung wurde konzentriert, und der gelbe feste Rückstand wurde durch Gelfiltration (Sephadex LH20; Wasser) gereinigt. Die reinen Fraktionen wurde vereinigt und gefriergetrocknet, was das PAMAM-4.0-Dendrimer mit Natrium-4-sulfophenylthioharnstoff-Endgruppen als flockigen weißen Feststoff ergab (370 mg). ^{1}H-NMR (D_2O): δ 2,28; 2,52; 2,69; 3,15; 3,27; 3,60; 7,32 (d, J = 9 Hz); 7,72 (d, J = 9 Hz). ^{13}C-NMR (D_2O): δ 36,9; 41,1; 43,1; 48,3; 53,6; 55,8; 129,0; 131,1; 144,4; 178,5; 179,1; 184,4.

[0054] Die entsprechenden PAMAM-1.0- und PAMAM-2.0-, PAMAM-3.0- und PAMAM-5.0-(Verbindung Nr. 2)-Dendrimere mit 3, 6, 12 bzw. 48 Natrium-4-sulfophenylthioharnstoff-Endgruppen wurden in ähnlicher Weise hergestellt.

B. PAMAM 4.0 (EDA) (Verbindung Nr. 3)

[0055] Festes Natrium-4-sulfophenylisothiocyanat-Monohydrat (130 mg; 0,5 mmol) wurde zu einer Lösung von PAMAM 4.0 (EDA) (69 mg; 0,01 mmol) in Wasser (4 ml) gegeben, und die resultierende Lösung wurde zwei Stunden lang unter Stickstoff bei 53 °C erhitzt und dann abgekühlt. Die Lösung wurde konzentriert, und der feste Rückstand wurde durch Gelfiltration (Sephadex LH20; Wasser) gereinigt. Die reinen Fraktionen wurde vereinigt und gefriergetrocknet, was PAMAM 4.0 mit 32 Natrium-4-sulfophenylthioharnstoff-Endgruppen als flockigen weißen Feststoff ergab (136 mg). ^{1}H-NMR (D_2O): δ 2,30; 2,50; 2,70; 3,18; 3,62; 7,35 (d, J = 9 Hz); 7,72 (d, J = 9 Hz). ^{13}C-NMR (D_2O): δ 36,8; 41,0; 43,1; 48,4; 53,6; 55,7; 128,9; 131,0; 144,3; 178,5; 179,0; 184,5.

C. BHAlyslys$_2$lys$_4$lys$_8$lys$_{16}$ (Verbindung Nr. 14)

[0056] Trifluoressigsäure (4 ml) wurde unter Stickstoff zu einer Suspension von BHAlyslys$_2$lys$_4$lys$_8$DBL$_{16}$ (0,73 g; 0,1 mmol) in trockenem Dichlormethan (4 ml) gegeben. Eine heftige Gasentwicklung wurde während einer kurzen Zeit beobachtet, und die resultierende Lösung wurde zwei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und dann konzentriert. Der zurückbleibende Sirup wurde in Wasser (5 ml) gelöst, die Lösung wurde durch eine Säule mit Amberlite IRA-401(OH) geleitet, und das Filtrat wurde konzentriert, was BHAlyslys$_2$lys$_4$lys$_8$lys$_{16}$ als viskoses Öl ergab (0,49 g). Das Öl wurde in Wasser (5 ml) wieder aufgelöst, und N,N-Dimethyl-N-allylamin-Puffer (pH 9,5; 3 ml) wurde hinzugefügt. Dann wurde festes Natrium-4-sulfophenylisothiocyanat-Monohydrat (1,30 g; 5,1 mmol) hinzugefügt, und die resultierende Lösung wurde zwei Stunden lang unter Stickstoff bei 53 °C erhitzt und dann abgekühlt. Die Lösung wurde konzentriert, und der bräunliche feste Rückstand wurde durch Gelfiltration (Sephadex LH20; Wasser) gereinigt. Die reinen Fraktionen wurde vereinigt, durch eine Säule mit Amberlite IR 120(Na) geleitet und gefriergetrocknet, was das BHAlyslys$_2$lys$_4$lys$_8$lys$_{16}$-Dendrimer mit Natrium-4-sulfophenylthioharnstoff-Endgruppen als flockigen weißen Feststoff ergab (374 mg). ^{1}H-NMR (D_2O): δ 1,40; 1,72; 3,08; 3,42; 4,24; 4,60; 7,30; 7,40 (d, J = 9 Hz); 7,78 (d, J = 9 Hz). ^{13}C-NMR (D_2O): δ 27,3; 32,5; 35,9; 43,7; 48,9; 58,6; 63,3; 128,8; 131,0; 143,7; 144,7; 145,1; 177,7; 178,1; 183,8; 185,2.

[0057] Die entsprechenden BHAlyslys$_2$lys$_4$lys$_8$-, BHAlyslys$_2$lys$_4$lys$_8$lys$_{16}$lys$_{32}$-(Verbindung Nr. 5)- und BHAlyslys$_2$lys$_4$lys$_8$lys$_{16}$lys$_{32}$lys$_{64}$-(Verbindung Nr. 6)-Dendrimere mit 16, 64 bzw. 128 Natrium-4-sulfophenylthioharnstoff-Endgruppen wurden in ähnlicher Weise hergestellt.

Beispiel 6 Herstellung von Dendrimeren mit Natrium-3,6-disulfonaphthylthioharnstoff-Endgruppen

A. PAMAM 4.0 (Verbindung Nr. 9)

[0058] Festes Natrium-3,6-disulfonaphthylisothiocyanat (160 mg; 0,41 mmol) wurde zu einer Lösung von PAMAM 4.0 (51 mg; 0,01 mmol) in Wasser (3 ml) gegeben, und die resultierende Lösung wurde zwei Stunden lang unter Stickstoff bei 53 °C erhitzt und dann abgekühlt. Die Lösung wurde konzentriert, und der braune feste Rückstand wurde durch Gelfiltration (Sephadex LH20; Wasser) gereinigt. Die reinen Fraktionen wurde vereinigt und konzentriert, was das PAMAM-4.0-Dendrimer mit Natrium-3,6-disulfonaphthylthioharnstoff-Endgruppen als bräunlichen Feststoff ergab (73 mg). ^{1}H-NMR (D_2O): δ 2,30; 2,60; 2,74; 3,20; 3,57; 7,75; 7,86; 8,28. ^{13}C-NMR (D_2O): δ 35,0; 39,9; 43,1; 48,1; 53,8; 56,1; 128,4; 128,6; 129,3; 131,0; 131,3; 136,0; 136,8; 138,2; 145,5; 146,0; 177,2; 177,8; 185,5.

[0059] Das entsprechende PAMAM-2.0-Dendrimer mit Natrium-3,6-disulfonaphthylthioharnstoff-Endgruppen wurde in ähnlicher Weise hergestellt.

B. PAMAM 4.0 (EDA) (Verbindung Nr. 11)

[0060] Festes Natrium-3,6-disulfonaphthylisothiocyanat (220 mg; 0,57 mmol) wurde zu einer Lösung von PAMAM 4.0 (EDA) (74 mg; 0,01 mmol) in Wasser (4 ml) gegeben, und die resultierende Lösung wurde zwei Stunden lang unter Stickstoff bei 53 °C erhitzt und dann abgekühlt. Die Lösung wurde konzentriert, und der bräunliche feste Rückstand wurde durch Gelfiltration (Sephadex LH20; Wasser) gereinigt. Die reinen Fraktionen wurde vereinigt und konzentriert, was PAMAM 4.0 mit 32 Natrium-3,6-disulfonaphthylthioharnstoff-Endgruppen als lohfarbenen Feststoff ergab (148 mg). ^{1}H-NMR (D_2O): δ 2,30; 2,80; 3,20; 3,54; 7,74; 7,85; 8,25. ^{13}C-NMR (D_2O): δ 36,0; 40,8; 43,1; 48,3; 53,6; 55,9; 128,5; 129,4; 131,0; 131,3; 136,0; 136,8; 138,3; 145,5; 146,0; 178,2; 185,6.

C. BHAlyslys$_2$lys$_4$lys$_8$lys$_{16}$ (Verbindung Nr. 12)

[0061] Trifluoressigsäure (2 ml) wurde unter Stickstoff zu einer Suspension von BHAlyslys$_2$lys$_4$lys$_8$DBL$_{16}$ (73 mg; 0,01 mmol) in trockenem Dichlormethan (2 ml) gegeben. Eine heftige Gasentwicklung wurde während einer kurzen Zeit beobachtet, und die resultierende Lösung wurde zwei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und dann konzentriert. Der zurückbleibende Sirup wurde in Wasser (5 ml) gelöst, die Lösung wurde durch eine Säule mit Amberlite IRA-401(OH) geleitet, und das Filtrat wurde konzentriert, was BHAlyslys$_2$lys$_4$lys$_8$lys$_{16}$ als viskoses Öl ergab. Das Öl wurde in Wasser (5 ml) wieder aufgelöst, und N,N-Dimethyl-N-allylamin-Puffer (pH 9,5; 3 ml) wurde hinzugefügt. Dann wurde festes Natrium-3,6-disulfonaphthylisothiocyanat (234 mg; 0,60 mmol) hinzugefügt, und die resultierende Lösung wurde zwei Stunden lang unter Stickstoff bei 53 °C erhitzt und dann abgekühlt. Die Lösung wurde konzentriert, und der bräunliche feste Rückstand wurde durch Gelfiltration (Sephadex LH20; Wasser) gereinigt. Die reinen Fraktionen wurden vereinigt, durch eine Säule mit Amberlite IR 120(Na) geleitet und gefriergetrocknet, was BHAlyslys$_2$lys$_4$lys$_8$lys$_{16}$ mit 32 Natrium-3,6-disulfonaphthylthioharnstoff-Endgruppen als flockigen schmutzigweißen Feststoff ergab (119 mg). ^{1}H-NMR (D_2O): δ 1,0–2,0; 3,18; 3,43; 4,31; 7,22; 7,80; 7,89; 8,25. ^{13}C-NMR (D_2O): δ 27,2; 32,4; 35,3; 43,7; 49,0; 58,5; 63,6; 128,4; 129,1; 131,4; 136,1; 136,6; 138,6; 139,0; 145,1; 145,6; 178,4; 184,8; 186,7.

Beispiel 7 Herstellung von Dendrimeren mit Natrium-4-sulfonaphthylthioharnstoff-Endgruppen

PAMAM 4.0 (Verbindung Nr. 8)

[0062] Festes Natrium-4-sulfonaphthylisothiocyanat (180 mg; 0,5 mmol) wurde zu einer Lösung von PAMAM 4.0 (51 mg; 0,01 mmol) in Wasser (5 ml) gegeben, und das Gemisch wurde zwei Stunden lang unter Stickstoff bei 53 °C erhitzt und dann abgekühlt. Das Wasser wurde unter reduziertem Druck von der resultierenden Suspension abdestilliert, und der schmutzigweiße feste Rückstand wurde durch Gelfiltration (Sephadex LH20; Wasser) gereinigt. Die reinen Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet, was das PAMAM-4.0-Dendrimer mit Natrium-4-sulfonaphthylthioharnstoff-Endgruppen als flockigen weißen Feststoff ergab (60 mg). ^{1}H-NMR (D_2O): δ 2,20; 2,60; 3,14; 3,48; 7,23; 7,47; 7,56; 7,77; 7,93 (d, J = 6 Hz); 8,56 (d, J = 6 Hz). ^{13}C-NMR (D_2O): δ 35,8; 40,5; 43,1; 48,4; 53,6; 55,9; 127,6; 128,6; 130,3; 131,9; 132,5; 133,5; 134,7; 140,5; 142,7; 177,8; 178,0; 185,4.

Beispiel 8 Herstellung von Dendrimeren mit Natrium-3,5-disulfophenylthioharnstoff-Endgruppen

PAMAM 4.0 (Verbindung Nr. 7)

[0063] Festes Natrium-3,5-disulfophenylisothiocyanat (110 mg; 0,32 mmol) wurde zu einer Lösung von PAMAM 4.0 (63 mg; 0,012 mmol) in Wasser (3 ml) gegeben, und die resultierende Lösung wurde zwei Stunden lang unter Stickstoff bei 53 °C erhitzt und dann abgekühlt. Die Lösung wurde konzentriert, und der bräunliche feste Rückstand wurde durch Gelfiltration (Sephadex G25; Wasser) gereinigt. Die reinen Fraktionen wurden vereinigt und konzentriert, was PAMAM 4.0 mit 24 Natrium-3,5-disulfophenylthioharnstoff-Endgruppen als schmutzigweißen Feststoff ergab (110 mg). ^{1}H-NMR (D_2O): δ 2,53; 3,08; 3,36; 3,66; 7,90; 7,95. ^{13}C-NMR (D_2O): δ 34,8; 41,0; 43,1; 48,0; 53,7; 56,2; 124,1; 128,6; 143,5; 148,8; 177,6; 185,0.

Beispiel 9 Herstellung von Dendrimeren mit Natrium-3,6,8-trisulfonaphthylthioharnstoff-Endgruppen

PAMAM 4.0 (Verbindung Nr. 10)

[0064] Festes Natrium-3,6,8-trisulfonaphthylisothiocyanat (250 mg; 0,5 mmol) wurde zu einer Lösung von PAMAM 4.0 (51 mg; 0,01 mmol) und N,N-Dimethyl-N-allylamin-Puffer (pH 9,5; 1 ml) in Wasser (2 ml) gegeben, und das Gemisch wurde zwei Stunden lang unter Stickstoff bei 53 °C erhitzt und dann abgekühlt. Das Gemisch wurde unter reduziertem Druck konzentriert, was einen orangefarbenen Feststoff ergab. Der feste Rückstand wurde in Wasser (2 ml) gelöst und durch eine kurze Säule mit Amberlite IR-120(Na) geleitet. Dann wurde das Filtrat konzentriert, und der Rückstand wurde durch Gelfiltration (Sephadex LH20; Wasser) gereinigt. Die reinen Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet, was das PAMAM-4.0-Dendrimer mit Natrium-3,6,8-trisulfonaphthylthioharnstoff-Endgruppen als schmutzigweißen Feststoff ergab (102 mg). ^{1}H-NMR (D_2O): δ 2,65; 3,02; 3,30; 3,66; 8,05; 8,42; 8,59; 8,67. ^{13}C-NMR (D_2O): δ 33,2; 38,7; 43,2; 43,7; 47,8; 54,0; 54,3; 56,7; 131,0; 131,3; 131,9; 135,9; 138,0; 139,6; 143,8; 144,1; 145,6; 176,2; 176,5; 186,0.

Beispiel 10 Herstellung von Dendrimeren mit Natrium-4-(sulfomethyl)benzamid-Endgruppen

PAMAM 4.0 (Verbindung Nr. 13)

[0065] Festes Natrium-4-nitrophenyl-4-(chlormethyl)benzoat (200 mg; 0,68 mmol) wurde unter Rühren zu einer Lösung von PAMAM 4.0 (70 mg; 0,014 mmol) in trockenem DMSO (4 ml) gegeben, und die resultierende gelbe Lösung wurde zwei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Lösung konzentriert (10^{-4} mm Hg; 40 °C), und der Rückstand wurde mit einem Gemisch von Wasser und Dichlormethan (1:1) extrahiert. Der feste Rückstand wurde in DMSO (5 ml) gelöst, und eine Lösung von Natriumsulfit (130 mg; 1 mmol) in Wasser (3 ml) wurde hinzugefügt. Das resultierende leicht trübe Gemisch wurde vier Tage lang stehen gelassen, und danach führte die Zugabe von weiterem Wasser (2 ml) zur Bildung einer klaren homogenen gelben Lösung. Dann wurde die Lösung konzentriert, zuerst bei 25 mm Hg und 40 °C und dann bei 10^{-4} mm Hg und 50 °C, was das Rohprodukt ergab. Das Rohprodukt wurde durch Gelfiltration (Sephadex G25; Wasser) gereinigt, was PAMAM 4.0 mit 24 Natrium-4-(sulfomethyl)benzamid-Endgruppen ergab (24 mg). ^{1}H-NMR (D_2O): δ 2,25; 2,66; 3,08; 3,20; 3,33; 3,38; 4,01; 7,40 (br d); 7,62 (br d). ^{13}C-NMR (D_2O): δ 36,7; 40,9; 43,0; 43,6; 53,5; 55,5; 61,0; 131,6; 135,0; 137,2; 140,4; 174,5; 178,6; 179,2.

Beispiel 11 Herstellung von Dendrimeren mit 4-Sulfobenzamid-Endgruppen

PAMAM 4.0 (EDA)

[0066] Festes Kalium-N-hydroxysuccinimidyl-4-sulfobenzoat (100 mg; 0,3 mmol) wurde zu einer Lösung von PAMAM 4.0 (EDA) (35 mg; 0,005 mmol) in 0,1 M Boratpuffer (5 ml) mit pH 8,5 gegeben, und die Lösung wurde zwei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die resultierende milchige Lösung hatte in diesem Stadium einen pH-Wert von 4,5. Dann wurde 1 M Natriumcarbonat hinzugefügt, was eine klare Lösung ergab, die konzentriert wurde, was das Rohprodukt als weißen Feststoff ergab. Das Rohprodukt wurde durch Gelfiltration (Sephadex G25; Wasser) gereinigt, was PAMAM 4.0 (EDA) mit 32 Natrium-4-sulfobenzamid-Endgruppen ergab (47 mg). ^{1}H-NMR (D_2O): δ 2,25; 2,42; 2,63; 3,05; 3,18; 3,31; 3,38; 7,72 (d, J = 8 Hz); 7,78 (d, J = 8 Hz). ^{13}C-NMR (D_2O): δ 36,0; 40,4; 43,0; 43,7; 53,7; 55,8; 130,2; 132,2; 140,4; 150,1; 173,6; 178,0; 178,5.

Beispiel 12 Herstellung von Dendrimeren mit Natrium-N-(4-sulfophenyl)propanamid-Endgruppen

PAMAM 4.0 (EDA)

[0067] Festes Natrium-N-(4-sulfophenyl)acrylamid (250 mg; 1 mmol) und festes Natriumcarbonat (106 mg; 1 mmol) wurden nacheinander unter Rühren zu einer Lösung von PAMAM 4.0 (EDA) (78 mg; 0,011 mmol) in Wasser (4 ml) gegeben. Die resultierende Lösung wurde vier Tage lang unter Stickstoff gerührt und dann gefriergetrocknet, was einen flockigen weißen Feststoff ergab. Das Rohprodukt wurde durch Gelfiltration (Sephadex LH20; Wasser) gereinigt, was PAMAM 4.0 (EDA) mit 64 Natrium-N-(4-sulfophenyl)propanamid-Endgruppen ergab (206 mg). Das ^{13}C-NMR-Spektrum zeigte eine schwache Spur von vermutlich monoalkylierten terminalen Aminogruppen. ^{1}H-NMR (D_2O): δ 2.10; 2.48; 2.58; 2.79; 3.20; 7.42 (d, J = 7 Hz); 7.65 (d, J = 7 Hz). ^{13}C-NMR (D_2O): δ 36.5; 37.9; 41.1; 53.4; 55.6; 124.8; 130.9; 143.0; 144.2; 177.4; 178.5.

Beispiel 13 Herstellung von Dendrimeren mit Natrium-4-sulfophenylharnstoff-Endgruppen

PAMAM 4.0 (EDA)

[0068] Eine Lösung von Natriumsulfanilsäure (195 mg; 1 mmol) in trockenem DMSO (3 ml) wurde tropfenweise zu einer Lösung von N,N'-Disuccinimidylcarbonat (530 mg; 2 mmol) in trockenem DMSO (4 ml) gegeben, und die resultierende bräunliche Lösung wurde 20 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung von PAMAM 4.0 (EDA) (75 mg; 0,011 mmol) in trockenem DMSO (1 ml) wurde hinzugefügt, und die Lösung wurde weitere 18 Stunden lang gerührt. Dann wurde die Lösung unter Hochvakuum (10^{-5} mm Hg; 35 °C) konzentriert, was einen gelblichen halbfesten Stoff ergab. Das Rohprodukt wurde in DMSO (4 ml) gelöst, und die Lösung wurde unter kräftigem Rühren zu 200 ml Ethylacetat gegeben. Der ausfallende weiße Feststoff wurde durch Filtration aufgefangen und mit Ethylacetat (2x) und Ether (2x) gewaschen und dann getrocknet, was ein weißes Pulver ergab (275 mg). Dieses Material wurde durch Gelfiltration (Sephadex LH20; Wasser) weiter gereinigt, was PAMAM 4.0 (EDA) mit 32 Natrium-4-sulfophenylharnstoff-Endgruppen ergab (106 mg). ^{1}H-NMR (D_2O): δ 2,31; 2,55; 2,75; 3,19; 7,32 (d, J = 9 Hz); 7,63 (d, J = 9 Hz). ^{13}C-NMR (D_2O): δ 36,3; 40,7; 43,3; 43,8; 53,7; 55,7; 123,3; 130,9; 140,9; 146,0; 161,4; 178,2; 178,6.

Beispiel 14 Herstellung von Dendrimeren mit N,N,N-Trimethylglycinamidchlorid-Endgruppen

$BHAlyslys_2lys_4lys_8lys_{16}$ (Verbindung Nr. 15)

[0069] Trifluoressigsäure (4 ml) wurde zu einer Suspension von $BHAlyslys_2lys_4lys_8DBL_{16}$ (220 mg; 30 µmol) in trockenem Dichlormethan (2 ml) gegeben, und die resultierende Lösung wurde zwei Stunden lang bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt und dann konzentriert. Der Rückstand wurde in trockenem DMSO (5 ml) gelöst, und der pH-Wert wurde mit Triethylamin auf 8,5 eingestellt. Dann wurde festes 4-Nitrophenyl-N,N,N-trimethylglycinatchlorid (0,50 g; 1,8 mmol) hinzugefügt, und das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die trübe Lösung konzentriert (50 °C/10^{-5} mm Hg), und der Rückstand wurde mit Wasser und Dichlormethan ausgeschüttelt. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt, mit Dichlormethan (3x) und Ethylacetat gewaschen und dann konzentriert, was ein Öl (1,128 g) ergab. Das Rohprodukt wurde durch Gelfiltration (Sephadex LH20; Wasser) gereinigt, was das $BHAlyslys_2lys_4lys_8lys_{16}$-Dendrimer mit N,N,N-Trimethylglycinamid-Endgruppen ergab (116 mg). ^{13}C-NMR (D_2O): δ 25,5, 30,5, 30,8, 33,4, 42,1, 56,5, 57,1, 67,5, 68,1, 166,7, 167,0, 167,1, 176,0, 176,2.

Beispiel 15 Herstellung von Dendrimeren mit 4-Trimethylammoniumbenzamid-Endgruppen

PAMAM 4.0 (Verbindung Nr. 16)

[0070] 1,1'-Carbonyldiimidazol (85 mg; 0,52 mmol) wurde zu einer Lösung von 4-Trimethylammoniumbenzoesäureiodid (154 mg; 0,5 mmol) in trockenem DMF (4 ml) gegeben, und das Gemisch wurde zwei Stunden lang bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Während dieser Zeit schied sich ein weißer Feststoff aus der Lösung ab. Dann wurde eine Lösung von PAMAM 4.0 (58 mg; 0,011 mmol) in trockenem DMF (2 ml) hinzugefügt, und das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach hatte sich der größte Teil des Niederschlags aufgelöst, und ein Ninhydrin-Test der Lösung war negativ. Das Gemisch wurde konzentriert (10^{-4} mm Hg; 30 °C), was einen weißen festen Rückstand ergab. Das Rohprodukt wurde durch Gelfiltration (Sephadex LH20; 10% AcOH) gereinigt, was PAMAM 4.0 mit 24 4-Trimethylammoniumbenzamid-Endgruppen ergab (89 mg). ^{1}H-NMR (D_2O): δ 1,96; 2,65–2,85; 3,25–3,55; 3,64; 7,92. ^{13}C-NMR (D_2O): δ 25,8; 33,1; 33,5; 38,7; 43,1; 43,5; 53,5; 54,1; 56,4; 61,2; 124,8; 133,6; 139,9; 153,2; 173,2; 176,3; 176,8; 182,6.

[0071] Das entsprechende PAMAM-2.0-Dendrimer mit sechs 4-Trimethylammoniumbenzamid-Endgruppen wurde in ähnlicher Weise hergestellt.

Beispiel 16 Herstellung von Dendrimeren mit 4-(Trimethylammoniumethyl)benzamid-Endgruppen

PAMAM 4.0 (Verbindung Nr. 17)

[0072] Festes 4-Nitrophenyl-4-(chlormethyl)benzoat (150 mg; 0,5 mmol) wurde unter Rühren zu einer Lösung von PAMAM 4.0 (52 mg; 0,01 mmol) in trockenem DMSO (3 ml) gegeben. Die resultierende gelbe Lösung wurde 20 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, als ein Ninhydrin-Test negativ verlief (pH ca. 8,5). Dann wurde die Lösung konzentriert (10^{-5} mm Hg; 40 °C), und der Rückstand wurde mit einem Gemisch von Wasser und Dichlormethan (1:1) ausgeschüttelt. Das unlösliche gelartige Material wurde durch Filtration aufgefangen,

mit Wasser (2x) und Dichlormethan (2x) gewaschen und dann an der Luft getrocknet. Das rohe Dendrimer mit 4-(Chlormethyl)benzamid-Endgruppen wurde in 25%igem wässrigem Trimethylamin (20 ml) gelöst, und die gelbe Lösung wurde über Nacht stehen gelassen. Dann wurde die Lösung konzentriert, der Rückstand wurde in Wasser (5 ml) gelöst, und die Lösung wurde durch eine Säule mit Amberlite IRA-401(OH) geleitet. Das farblose Filtrat wurde konzentriert, was ein viskoses Öl ergab, das durch Gelfiltration (Sephadex G10; 10% AcOH) gereinigt wurde, was PAMAM 4.0 mit 24 4-(Trimethylammoniumethyl)benzamid-Endgruppen ergab (90 mg). ^{1}H-NMR (D_2O): δ 1,88; 2,65–2,80; 2,98; 3,10–3,60; 7,52 (br d, J = 9 Hz); 7,72 (br d, J = 9 Hz). ^{13}C-NMR (D_2O): δ 26,6; 33,4; 38,8; 43,2; 43,5; 53,6; 53,6; 54,1; 56,8; 62,8; 73,0; 132,1; 135,3; 137,5; 140,0; 176,4; 176,9; 183,6.

Beispiel 17 Herstellung von Dendrimeren mit N-(2-Acetoxyethyl)-N,N-(dimethylammonium)methylcarboxamid-Endgruppen

PAMAM 4.0

[0073] Festes 1,1'-Carbonyldiimidazol (85 mg; 0,52 mmol) wurde zu einer Lösung von N-(2-Acetoxyethyl)-N-(carboxymethyl)-N,N-dimethylammoniumbromid (135 mg; 0,5 mmol) in trockenem DMF (3 ml) gegeben, und die resultierende Lösung wurde zwei Stunden lang unter Stickstoff gerührt. Dann wurde eine Lösung von PAMAM 4.0 (60 mg; 0,012 mmol) in DMF (2 ml) hinzugefügt, was die sofortige Bildung eines flockigen Niederschlags bewirkte, der sich langsam wieder auflöste. Das Gemisch wurde zwei Tage lang gerührt und dann konzentriert (10^{-4} mm Hg; 40 °C), was ein viskoses Öl ergab. Das Rohprodukt wurde durch Gelfiltration (Sephadex G10; 10% AcOH) gereinigt, was PAMAM 4.0 mit 24 N-(2-Acetoxyethyl)-N,N-(dimethylammonium)methylcarboxamid-Endgruppen ergab (64 mg). ^{1}H-NMR (D_2O): δ 1,93; 2,05; 2,70; 3,10–3,60; 3,28; 3,93 (m); 4,14; 4,48 (m). ^{13}C-NMR (D_2O): δ 24,6; 26,2; 33,2; 38,7; 42,8; 42,9; 53,9; 57,4; 62,6; 67,3; 67,5; 168,9; 176,4; 176,8; 177,3; 183,2.

Beispiel 18 Herstellung von Dendrimeren mit Guanidino-Endgruppen

PAMAM 4.0 (Verbindung Nr. 18)

[0074] Eine Lösung von PAMAM 4.0 (63 mg; 0,012 mmol) und Methylthiopseudoharnstoffsulfat (170 mg; 0,61 mmol) in Wasser (5 ml) (pH 10,5) wurde zwei Stunden lang bei 80 °C unter Stickstoff erhitzt. Dann wurde die Lösung konzentriert, und der Rückstand wurde durch Gelfiltration (Sephadex G10; 10% AcOH) gereinigt, was PAMAM 4.0 mit 24 Guanidino-Endgruppen als Acetatsalz ergab (107 mg). ^{1}H-NMR (D_2O): δ 2,00; 2,80 (br t); 3,09 (br t); 3,32; 3,45 (br t); 3,60 (br t). ^{13}C-NMR (D_2O): δ 25,2; 33,2; 33,4; 38,7; 41,2; 42,6; 43,4; 44,7; 53,5; 54,0; 56,3; 176,5; 176,7; 176,9; 181,6.

[0075] Das entsprechende PAMAM-2.0-Dendrimer mit sechs Guanidino-Endgruppen wurde in ähnlicher Weise hergestellt.

Beispiel 19 Herstellung von Dendrimeren mit 4-([1,4,8,11-Tetraazacyclotetradecan]methyl)benzamid-Endgruppen

PAMAM 4.0 (Verbindung Nr. 19)

[0076] Eine Lösung von 1-(4-Carboxyphenyl)methyl-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecan-Tetrahydrochlorid (120 mg; 0,25 mmol), N-Hydroxysuccinimid (60 mg; 0,52 mmol) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (250 mg; 1,3 mmol) in Phosphatpuffer von pH 7 (10 ml) wurde eine Stunde lang bei Raumtemperatur stehen gelassen, und dann wurde eine Lösung von PAMAM 4.0 (32 mg; 0,006 mmol) in Phosphatpuffer von pH 7 (10 ml) hinzugefügt. Das Gemisch wurde zwei Tage lang stehen gelassen und dann konzentriert. Der Rückstand wurde durch Gelfiltration (Sephadex LH20; 10% AcOH) gereinigt, was PAMAM 4.0 mit ca. 12 4-([1,4,8,11-Tetraazacyclotetradecan]methyl)benzamid-Endgruppen ergab, wie durch ^{1}H- und ^{13}C-NMR bestimmt wurde (80 mg). Dann wurde das Produkt in Wasser gelöst und durch eine Säule mit Amberlite-IRA-401(Cl)-Harz geleitet und dann konzentriert. Der Rückstand wurde in Wasser (1 ml) gelöst, konzentrierte HCl (1 ml) wurde hinzugefügt, und die Lösung wurde mit Ethanol (30 ml) verdünnt, so dass ein weißer Feststoff ausfiel. Der Feststoff wurde durch Filtration aufgefangen (68 mg). Erneut zeigten ^{1}H- und ^{13}C-NMR ca. 50% Funktionalisierung der terminalen Aminogruppen. ^{1}H-NMR (D_2O): δ 2,17; 2,36; 2,50; 2,78; 2,85; 3,25; 3,40; 3,50; 3,60; 3,62; 4,49; 7,63 (br d); 7,78 (br d). ^{13}C-NMR (D_2O): δ 22,7; 23,1; 33,2; 38,8; 39,9; 40,2; 40,3; 41,0; 41,2; 42,0; 42,9; 43,2; 43,6; 45,5; 46,1; 49,1; 52,2; 53,9; 54,3; 56,6; 62,7; 132,5; 135,7; 137,1; 139,7; 174,3; 176,2; 176,3; 176,7; 177,0; 178,2; 178,5.

Beispiel 20 Herstellung von Dendrimeren mit 4-Carboxy-3-hydroxybenzylamin-Endgruppen

PAMAM 4.0 (EDA)

[0077] Natriumcyanoborhydrid (32 mg; 0,5 mmol) wurde zu einem Gemisch von PAMAM 4.0 (EDA) (69 mg; 0,01 mmol), 4-Formyl-2-hydroxybenzoesäure (83 mg; 0,5 mmol und Natriumhydrogencarbonat (42 mg; 0,5 mmol) in Wasser (4 ml) gegeben. Das inhomogene orangefarbene Gemisch wurde vier Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, und während dieser Zeit wurde es homogen. Dann wurde die orangefarbene Lösung konzentriert, und der Rückstand wurde durch Gelfiltration (Sephadex LH20; Wasser) gereinigt, was PAMAM 4.0 (EDA) mit ca. 32 4-Carboxy-3-hydroxybenzylamin-Endgruppen ergab (91 mg). ^{1}H- und ^{13}C-NMR (D_2O) zeigten größtenteils Monoalkylierung, aber mit einigen Anzeichen der Dialkylierung der terminalen Aminogruppen, und beide Spektren zeigten breite Signale. ^{13}C-NMR (D_2O): δ 37,0; 41,1; 50,9; 53,4; 55,5; 55,8; 61,5; 120,9; 122,2; 122,4; 132,3; 132,7; 135,0; 135,8; 163,5; 163,7; 169,0; 178,6; 179,3. ^{1}N-NMR (D_2O): δ 2,20; 2,35; 2,60; 3,15; 3,30; 3,55; 4,25; 6,68; 7,12; 7,55.

Beispiel 21 Test auf gerinnungshemmende Aktivität

[0078] Rinderblut wurde vom Schlachthof erhalten, wo ein Tier in einen Eimer, der Natriumcitrat in einer Konzentration von 3,5 g pro Liter Frischblut enthielt, bluten gelassen wurde. Dieses Blut wurde ins Labor zurückgebracht, wo es in einem Wasserbad von 37 °C gehalten wurde.

[0079] Dann wurden Aliquote des Vollbluts 5 Minuten lang mit 3000 U/min zentrifugiert, um das Plasma abzutrennen. Dieses wurde aufgefangen und in das Wasserbad zurückgestellt. Zusätzliches Plasma wurde ebenfalls hergestellt und für spätere Tests in flüssigem Stickstoff aufbewahrt.

[0080] Mit dem Verfahren wird tatsächlich die Recalcifizierungszeit des citratierten Bluts bei 37 °C getestet. Alle Glaswaren wurden gewaschen, getrocknet und mit "Coatasil" silanisiert, bevor sie erneut gewaschen und getrocknet wurden. Jedes Kulturröhrchen von 12 × 75 mm enthielt 0,1 ml Plasma, 0,1 ml Kochsalzlösung (0,9% NaCl), gefolgt von 0,1 ml 0,025 M $CaCl_2$, und zu diesem Zeitpunkt wurde die Stoppuhr gestartet. Alle 15 Sekunden wurde das Röhrchen auf eine Seite gekippt, und die Gerinnung wurde bewertet. Wenn ein festes Gerinnsel entstanden war, wurde die Uhr gestoppt, und die Zeit wurde aufgezeichnet. Wenn Antikoagulantien getestet wurden, wurde die Kochsalzlösung durch 0,1 ml der Testsubstanz ersetzt. Die Zeiten für eine Reihe von Konzentrationen der Testverbindungen sind in Tabelle 1 aufgezeichnet. Heparin, Natriumcitrat und Testverbindung wurden in Wasser als Lösungen von 10 mg/ml zubereitet. Diese Lösungen wurden verdünnt, was eine Reihe von Konzentrationen ergab. Die Endkonzentrationen in den Reagenzgläsern sind in der Tabelle angegeben. Die Zahlen in der Tabelle stellen mittlere Zeiten für bis zu zehn Parallelansätze dar.

Tabelle 1

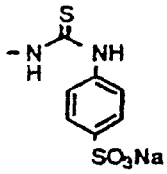
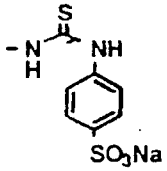
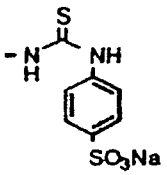
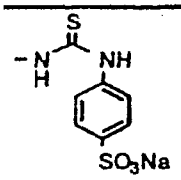
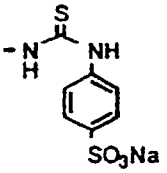
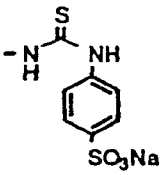
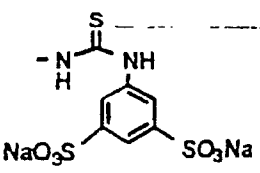
	Zeit bis zur Plasmagerinnung bei 37 °C für die folgenden Konzentrationen des Antikoagulans					
Verbindung	Kontrollen	0,0003 mg/ml	0,003 mg/ml	0,03 mg/ml	0,33 mg/ml	3,33 mg/ml
Heparin	2,29 min	2,30 min	> 30 min	> 30 min	> 30 min	–
Natriumcitrat	2,29 min	–	–	2,30 min	2,30 min	> 30 min
Verbindung Nr. 1	2,11 min	–	–	2,29 min	4,00 min	> 30 min
Verbindung Nr. 4	2,08 min	–	–	1,72 min	10,00 min*	> 30 min
Verbindung Nr. 15	2,20 min	–	2,34 min	7 min*	8 min*	–
Verbindung Nr. 9	2,27 min	–	2,19 min	4 min	5,40 min*	–

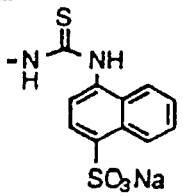
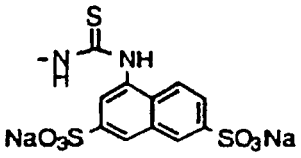
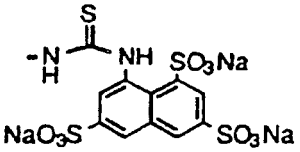
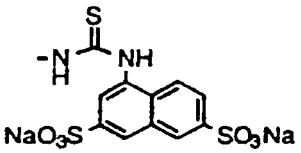
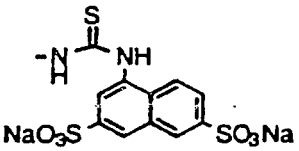
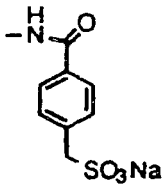
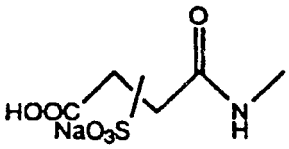
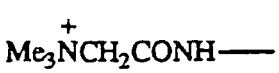
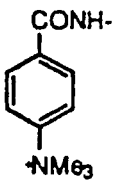
Beispiel 23 Test auf antivirale Aktivität

[0081] Die Ergebnisse der Tests auf Aktivität gegen HIV1, HIV2, CMV und verschiedene Herpes-simplex-Vi-

ren (HSV) sind in den Tabellen 2 bis 5 aufgezeichnet.

Tabelle 2

	Ergebnisse zur HIV1-Aktivität				
	Dendrimer	Endgruppe	EC_{50} µM	CC_{50} µM	Antivirusindex
(1)	PAMAM 4.0 24 Endgruppen		0.0492	>125	>2543
(2)	PAMAM 5.0 48 Endgruppen		0.0096	>11	>1180
(3)	PAMAM 4.0 (EDA) 32 Endgruppen		0.0142	>17.2	>1212
(4)	$BHAlys_{15}lys_{16}$ 32 Endgruppen		0.0126	100.91	7991
(5)	$BHAlys_{31}lys_{32}$ 64 Endgruppen		0.0332	>10	>320
(6)	$BHAlys_{63}lys_{64}$ 128 Endgruppen		0.0530	>5	>100
(7)	PAMAM 4.0 24 Endgruppen		0.003	>18.8	>9091

(8)	PAMAM 4.0 24 Endgruppen		0.0694	>20	>300
(9)	PAMAM 4.0 24 Endgruppen		0.0032	>125	>39000
(10)	PAMAM 4.0 24 Endgruppen		0.0041	>14	>3500
(11)	PAMAM 4.0 (EDA) 32 Endgruppen		0.0051	>12.9	>2537
(12)	$BHAlys_{15}lys_{16}$ 32 Endgruppen		0.0088	>15	>1700
(13)	PAMAM 4.0 24 Endgruppen		0.0088	>24	>2737
(14)	PAMAM 4.0 24 Endgruppen		0.2849	>25	>88
(15)	$BHAlys_{15}lys_{16}$ 32 Endgruppen		0.0725	>125	>1720
(16)	PAMAM 4.0 24 Endgruppen		1.2559	>25	>20

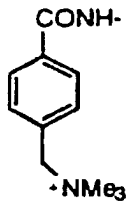
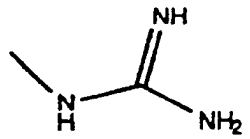
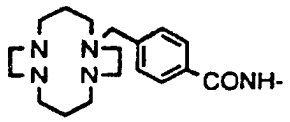
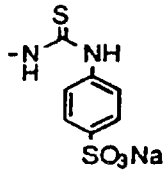
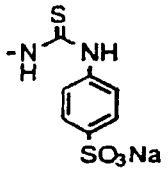
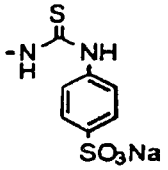
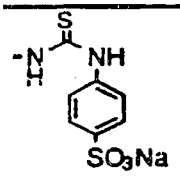
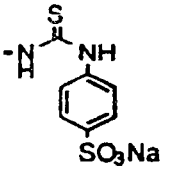
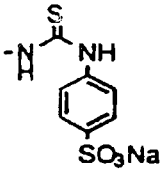
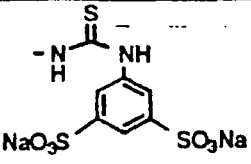
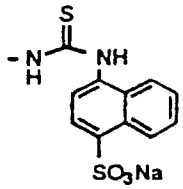
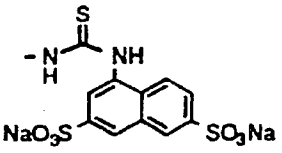
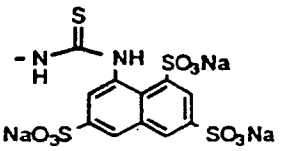
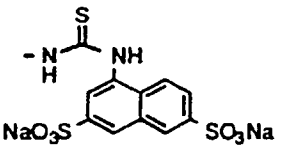
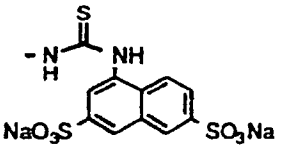
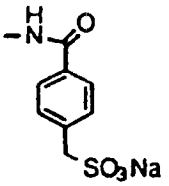
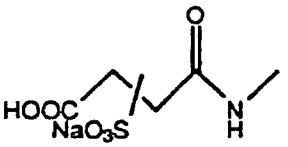
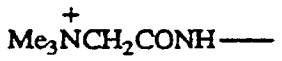
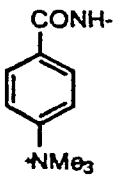
(17)	PAMAM 4.0 24 Endgruppen		0.2973	2.3406	8
(18)	PAMAM 4.0 24 Endgruppen		0.2739	3.4983	13
(19)	PAMAM 4.0 ca. 12 End- gruppen		0.0538	3.2183	60

Tabelle 3

	Ergebnisse zur HIV2-Aktivität				
	Dendrimer	Endgruppe	EC_{50} µM	CC_{50} µM	Antivirusindex
(1)	PAMAM 4.0 24 Endgruppen		0.2237	>125	>560
(2)	PAMAM 5.0 48 Endgruppen		0.1490	>11	>76
(3)	PAMAM 4.0 (EDA) 32 Endgruppen		0.2368	>17.2	>73
(4)	$BHAlys_{15}lys_{16}$ 32 Endgruppen		0.1130	108.0417	956
(5)	$BHAlys_{31}lys_{32}$ 64 Endgruppen		0.2063	>10	>52
(6)	$BHAlys_{63}lys_{64}$ 128 Endgruppen		0.2227	>5	>24
(7)	PAMAM 4.0 24 Endgruppen		0.24	>18.8	>77

(8)	PAMAM 4.0 24 Endgruppen		0.4913	>20	>42
(9)	PAMAM 4.0 24 Endgruppen		0.0674	>125	>1854
(10)	PAMAM 4.0 24 Endgruppen		0.0299	>14	>493
(11)	PAMAM 4.0 (EDA) 32 Endgruppen		0.0234	>12.9	>551
(12)	$BHAlys_{15}lys_{16}$ 32 Endgruppen		0.1778	>15	>85
(13)	PAMAM 4.0 24 Endgruppen		0.1080	>24	>222
(14)	PAMAM 4.0 24 Endgruppen		6.002	>25	>4
(15)	$BHAlys_{15}lys_{16}$ 32 Endgruppen		>125	>125	
(16)	PAMAM 4.0 24 Endgruppen		>25	>25	

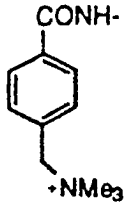
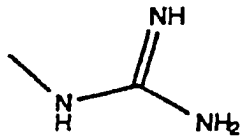
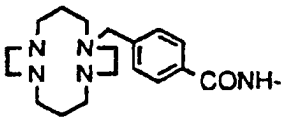
(17)	PAMAM 4.0 24 Endgruppen		>7.175	7.175	<1
(18)	PAMAM 4.0 24 Endgruppen		>10.817	10.817	<1
(19)	PAMAM 4.0 ca. 12 End- gruppen		0.2175	2.4245	11

Tabelle 4

Aktivität gegen Human-Cytomegalievirus-Zellkultur (Davis-Stamm)

Verbindung	EC_{50} (µg/ml)	CC_{50} (µg/ml)
Verbindung Nr. 15	1,0	≥ 250
Verbindung Nr. 9	0,2 bis < 0,4	≥ 250

Tests bei humanen embryonalen Lungenzellen (HEL).

IC_{50} = Inhibitorische Konzentration, bei der die Virusplaques um 50% reduziert werden.
CC_{50} = cytotoxische Konzentration, die erforderlich ist, um das Wachstum der HEL-Zellen um 50% zu reduzieren.

Tabelle 5

Aktivität von BRI-Verbindungen gegen verschiedene Viren

Minimale inhibitorische Konzentration[b] (µg/ml)					
Verbindung	minimale cytotoxische Konzentration[a] (µg/ml)	Herpes-simplex-Virus 1 (KOS)	Herpes-simplex-Virus 2 (G)	Herpes-simplex-Virus 1 TK-B2006	Herpes-simplex-Virus 1 TK-VMW1837
Verbindung Nr. 4	≥ 400	70	7	150	70
Verbindung Nr. 20	≥ 400	7	20	20	20

[a] erforderlich, um eine mikroskopisch nachweisbare Veränderung der normalen Morphologie zu verursachen
[b] erforderlich, um die virusinduzierte Cytopathogenität um 50% zu reduzieren.

Patentansprüche

1. Verbindung, bei der es sich um ein Dendrimer mit einer Menge von Endgruppen handelt, **dadurch gekennzeichnet**, dass:
(i) die Verbindung in vitro eine hemmende Wirkung gegen ein Virus aufweist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Folgenden besteht: HIV1 oder HIV2, Hepatitis-B- oder -C-Virus, Virus der Bovinen Virus-Diarrhöe, Rhinovirus, Humanes Parainfluenza-Virus, Respiratory Syncytial Virus (RSV), Varicella-zoster-Virus (VZV), Humanes Cytomegalievirus (CMV), Epstein-Barr-Virus (EBV), Humanes Papillom-Virus (HPV), Adenovirus-8, Herpes-simplex-Virus (HSV) Typ 1 und 2, Masernvirus und Vesikuläres Stomatitis-Virus (VSV); und
(ii) wenigstens eine der Endgruppen eine daran gebundene anionische oder kationische Struktureinheit aufweist.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei das Dendrimer einen mehrwertigen Kern umfasst, der kovalent an wenigstens zwei dendritische Zweige gebunden ist und sich über wenigstens zwei Generationen erstreckt.

3. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei das Dendrimer ein auf einem Ammoniak-Kern beruhendes Polyamidoamin-Dendrimer ist.

4. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei das Dendrimer ein auf einem Ethylendiamin-Kern beruhendes Polyamidoamin-Dendrimer ist.

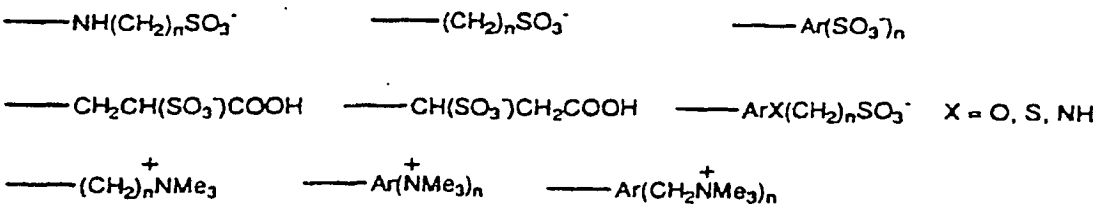
5. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei das Dendrimer ein auf einem Benzhydrylamin beruhendes Polylysin-Dendrimer ist.

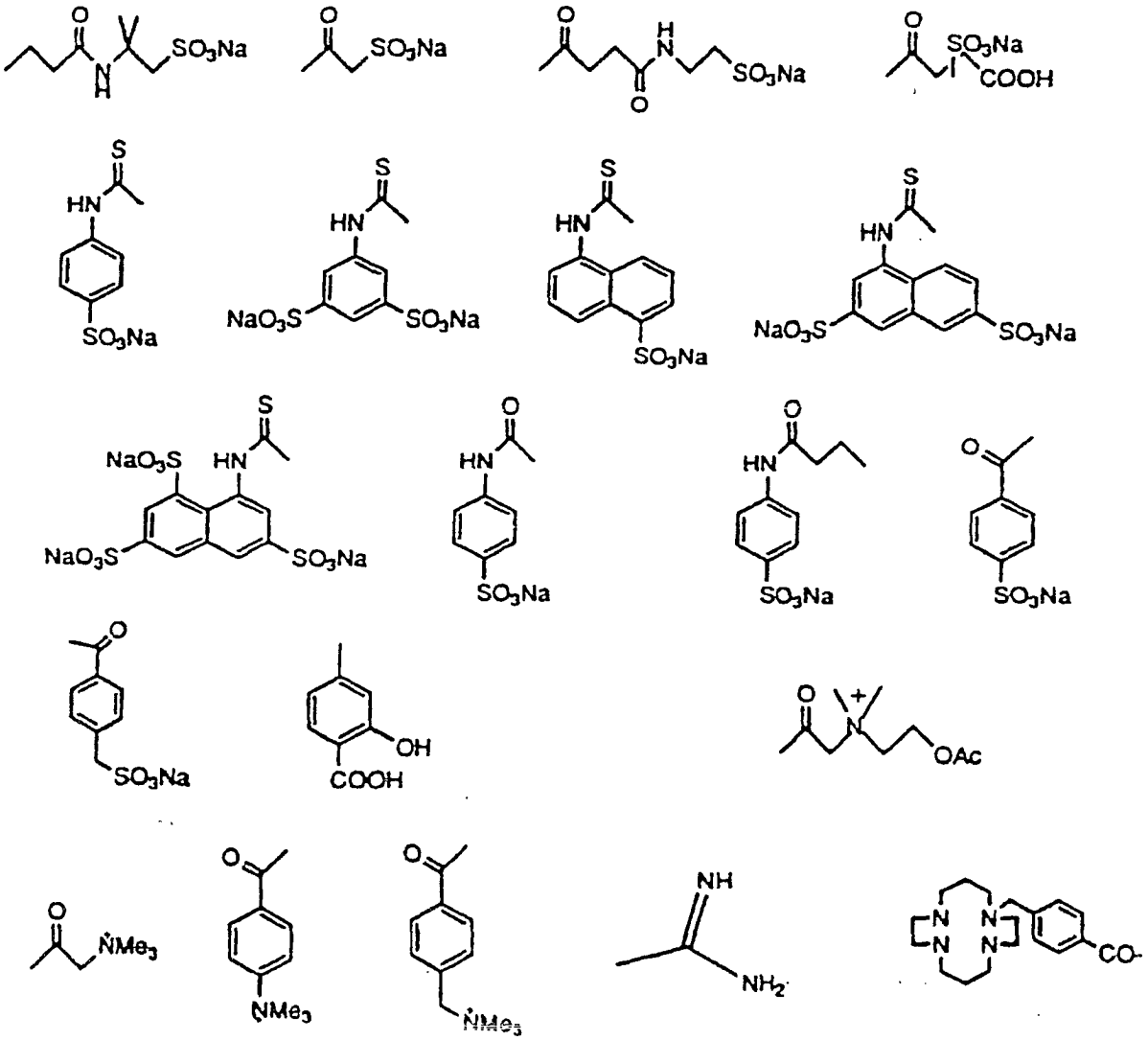
6. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die anionische oder kationische Struktureinheit oder die anionischen oder kationischen Struktureinheiten über Amid- oder Thioharnstoffbindungen an Amin-, Sulfhydryl- oder Hydroxy-Endgruppen oder andere reaktive funktionelle Endgruppen des Dendrimers gebunden sind.

7. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die anionische Struktureinheit oder die anionischen Struktureinheiten sulfonsäurehaltige Struktureinheiten oder carbonsäurehaltige Struktureinheiten, aber keine 2-Thiosialinsäure-Struktureinheiten, sind.

8. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die kationische Struktureinheit oder die kationischen Struktureinheiten Trimethylammonium enthaltende Struktureinheiten oder Polyaminomakrocyclen enthaltende Struktureinheiten sind.

9. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die Struktureinheit oder Struktureinheiten, die an Aminoendgruppen oder andere reaktive funktionelle Endgruppen des Dendrimers gebunden sind, aus den folgenden Gruppen ausgewählt sind:





wobei n = 0 oder eine positive ganze Zahl ist.

10. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, bei der es sich um ein Dendrimer mit Alkylsulfonsäure-Endgruppen handelt.

11. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, bei der es sich um ein Dendrimer mit Sulfoacetamid-Endgruppen handelt.

12. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, bei der es sich um ein Dendrimer mit Sulfosuccinamsäure-Endgruppen handelt.

13. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, bei der es sich um ein Dendrimer mit N-(2-Sulfoethyl)succinamid-Endgruppen handelt.

14. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die an die Endgruppen des Dendrimers gebundene Struktureinheit ein mit einer oder mehreren Sulfonsäuregruppen substituierter Aryl- oder Heteroarylthioharnstoff ist.

15. Verbindung gemäß Anspruch 14, bei der es sich um ein Dendrimer mit 4-Sulfophenylthioharnstoff-Endgruppen handelt.

16. Verbindung gemäß Anspruch 14, bei der es sich um ein Dendrimer mit 3,6-Disulfonaphthylthioharnstoff-Endgruppen handelt.

17. Verbindung gemäß Anspruch 14, bei der es sich um ein Dendrimer mit 4-Sulfonaphthylthioharnstoff-Endgruppen handelt.

18. Verbindung gemäß Anspruch 14, bei der es sich um ein Dendrimer mit 3,6-Disulfophenylthioharnstoff-Endgruppen handelt.

19. Verbindung gemäß Anspruch 14, bei der es sich um ein Dendrimer mit 3,6,8-Trisulfonaphthylthioharnstoff-Endgruppen handelt.

20. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die an die Endgruppen des Dendrimers gebundene Struktureinheit ein mit einer oder mehreren Sulfonsäure-, Sulfoalkyl-, Sulfoalkoxy-, Sulfoalkylamino- oder Sulfoalkylthiogruppen substituiertes Aryl- oder Heteroarylamid ist.

21. Verbindung gemäß Anspruch 20, bei der es sich um ein Dendrimer mit 4-(Sulfomethyl)benzamid-Endgruppen handelt.

22. Verbindung gemäß Anspruch 20, bei der es sich um ein Dendrimer mit 4-Sulfobenzamid-Endgruppen handelt.

23. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die an die Endgruppen des Dendrimers gebundene Struktureinheit ein mit einer oder mehreren Sulfonsäuregruppen substituiertes Aryl- oder Heteroarylalkanamid ist.

24. Verbindung gemäß Anspruch 23, bei der es sich um ein Dendrimer mit N-(4-Sulfophenyl)propanamid-Endgruppen handelt.

25. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die an die Endgruppen des Dendrimers gebundene Struktureinheit ein mit einer oder mehreren Sulfonsäuregruppen substituierter Aryl- oder Heteroarylharnstoff ist.

26. Verbindung gemäß Anspruch 25, bei der es sich um ein Dendrimer mit 4-Sulfophenylharnstoff-Endgruppen handelt.

27. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die an die Endgruppen des Dendrimers gebundene Struktureinheit ein N,N,N-Trimethylderivat einer Aminosäure ist.

28. Verbindung gemäß Anspruch 27, bei der es sich um ein Dendrimer mit N,N,N-Trimethylglycinamid-Endgruppen handelt.

29. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die an die Endgruppen des Dendrimers gebundene Struktureinheit ein mit einer oder mehreren Trialkylamino-, Trialkylaminoalkyl-, Trialkylaminoalkyloxy-, Trialkylaminoalkylamino- oder Trialkylaminoalkylthiogruppen substituiertes Aryl- oder Heteroarylamid ist.

30. Verbindung gemäß Anspruch 29, bei der es sich um ein Dendrimer mit 4-Trimethylammoniumbenzamid-Endgruppen handelt.

31. Verbindung gemäß Anspruch 29, bei der es sich um ein Dendrimer mit 4-(Trimethylammoniummethyl)benzamid-Endgruppen handelt.

32. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, bei der es sich um ein Dendrimer mit N-(2-Acetoxyethyl)-N,N-(dimethylammonium)methylcarboxamid-Endgruppen handelt.

33. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, bei der es sich um ein Dendrimer mit Guanidino-Endgruppen handelt.

34. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei das Dendrimer eine makrocyclische Polyaminogruppe ist, die einen oder mehrere makrocyclische Ringe enthält, die über eine Alkyl- oder Aryl-Spacer-Struktureinheit mit der Endgruppe des Dendrimers verbunden sind.

35. Verbindung gemäß Anspruch 34, bei der es sich um ein Dendrimer mit 4-([1,4,8,11-Tetraazacyclotetradecan]methyl)benzamid-Endgruppen handelt.

36. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, bei der es sich um ein Dendrimer mit 4-Carboxy-3-hy-

droxybenzylamin-Endgruppen handelt.

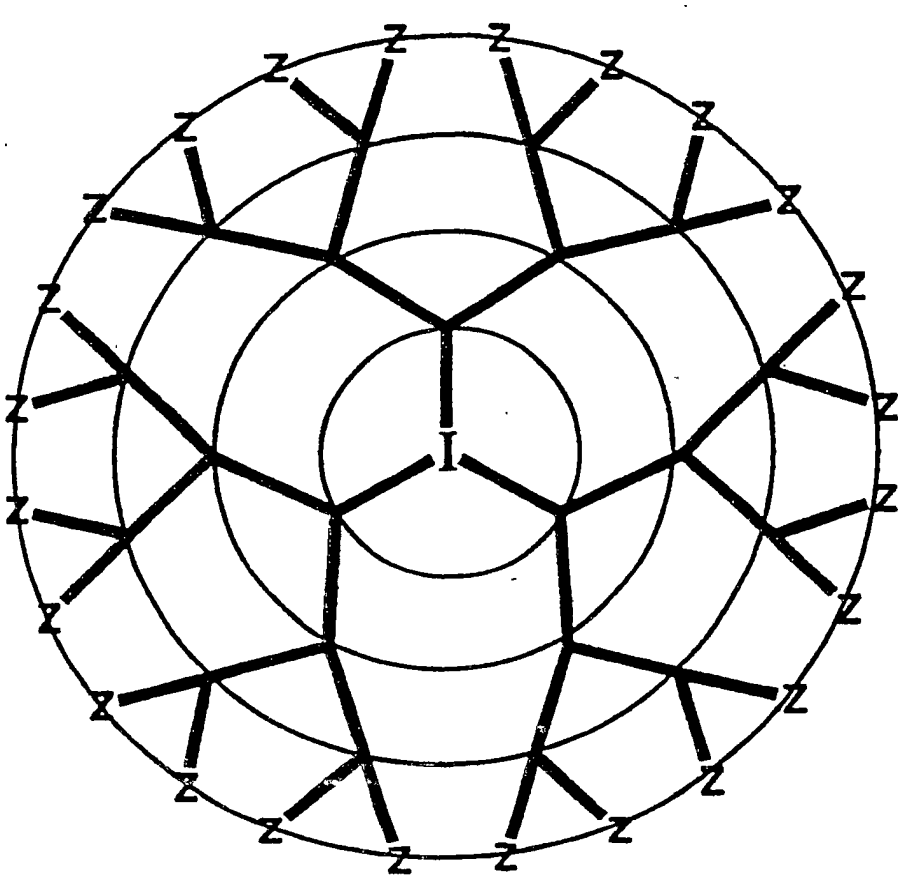
37. Pharmazeutische oder veterinärmedizinische Zusammensetzung zur prophylaktischen oder therapeutischen antiviralen Behandlung eines Menschen oder eines nichthumanen Tiers, die eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 36 in Verbindung mit wenigstens einem pharmazeutisch oder veterinärmedizinisch annehmbaren Träger oder Verdünnungsmittel umfasst.

38. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 36 zur Herstellung eines Medikaments zur prophylaktischen oder therapeutischen antiviralen Behandlung eines Menschen oder eines nichthumanen Tiers, wobei das Medikament in einer prophylaktisch oder therapeutisch antiviral wirksamen Menge zu verabreichen ist.

39. Verwendung gemäß Anspruch 38, wobei es sich bei der antiviralen Behandlung um die Behandlung einer Infektion durch folgende Viren handelt: HIV1 oder HIV2, Hepatitis-B- oder -C-Virus, Virus der Bovinen Virus-Diarrhöe, Humanes Influenza-Virus A und B, Rhinovirus, Humanes Parainfluenza-Virus, Respiratory Syncytial Virus (RSV), Varicella-zoster-Virus (VZV), Humanes Cytomegalievirus (CMV), Epstein-Barr-Virus (EBV), Humanes Papillom-Virus (HPV), Adenovirus-8, Herpes-simplex-Virus (HSV) Typ 1 und 2, Masernvirus oder Vesikuläres Stomatitis-Virus (VSV).

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen



Figur 1.