DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT

(12) Ausschließungspatent

(19) DD (11) 216 719 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

3(51) C 07 D 473/32

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 D / 255 645 3	(22)	13.10.83	(44)	19.12.84
(31)	434393	(32)	14.10.82	(33)	US
	434384		14.10.82		
	434394		14.10.82		

(71) siehe (73)
(72) Schaeffer, Howard J.; Krenitsky, Thomas A.; Beauchamp, Lilia M., US
(73) The Wellcome Foundation Limited, London NW1 2BP, 183-193 Euston Road, GB

(54) Verfahren zur Herstellung von Purin-Derivaten mit antiviraler Wirkung

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-Amino-9-(2-hydroxyethoxymethyl)-9H-purin und dessen physiologisch unbedenklichen Salzen. Beispielsweise wird 2-Amino-6-chlor-9-(2-benzoyloxyethoxymethyl)-purin in Ethanol und in Gegenwart von Palladium-auf-Aktivkohle mit Triethylamin umgesetzt, um 2-Amino-9-(2-hydroxyethoxymethyl)-9H-purin zu erhalten. Die neue Verbindung besitzt auch bei oraler Verabreichung eine starke antivirale Wirksamkeit gegenüber verschiedenen Virenklassen, insbesondere gegenüber Herpes-Viren.

ISSN 0433-6461

34 Seiten

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-Amino-9-(2-hydroxyethoxymethyl)-9H-purin.
Die neue Verbindung zeigt eine antivirale Wirksamkeit gegenüber verschiedenen Klassen von DNA-Viren, insbesondere gegenüber Herpes-Viren.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Aus der GB-PS 1 523 865 ist eine breite Klasse von Purin-Derivaten, die eine acyclische Seitenkette in der 9-Stellung aufweisen, bekannt. Es wurde gefunden, daß diese Purin-Derivate eine antivirale Wirksamkeit gegenüber verschiedenen Klassen von DNA-Viren, insbesondere gegenüber Herpes-Viren, wie Herpes simplex, besitzen.

Es wurde ferner gefunden, daß unter diesen Derivaten das 9-(2-Hydroxyethoxymethyl)guanin (auch unter dem Namen Acyclovir bekannt) eine besonders gute Wirksamkeit gegenüber Herpes-Viren, wie Herpes simplex, besitzt. Während jedoch gefunden wurde, daß Acyclovir bei äußerer Auftragung oder parenteraler Verabfolgung besonders wirksam ist, wird es lediglich mäßig gut bei der oralen Verabfolgung absorbiert mit den entsprechenden Arzneimittelkonzentrationen im Plasma. Bei der Behandlung einer internen Erkrankung durch orale Verabfolgung eines Arzneimittels ist es wünschenswert, daß das Arzneimittel vom gastrointestinalen Trakt gut absorbiert wird mit den sich ergebenden hohen Plasmaniveaus. Diese Aufgabe wird von den bislang verwendeten Präparaten nur in unzureichendem Maße erfüllt.

Ziel der Erfindung

Es war daher das Ziel und die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung eines Purin-Derivats zu schaffen, das eine bessere antivirale Wirkung bei der oralen Verabfolgung zeigt.

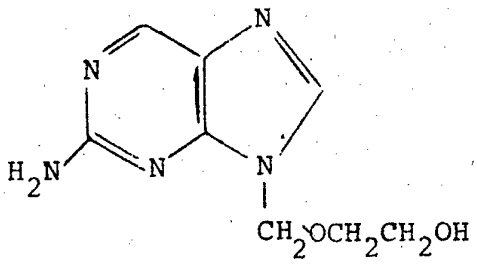
Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Erfindung betrifft die Herstellung eines medizinisch wertvollen neuen Purin-Derivats und dessen Vorstufen, sowie von pharmazeutischen Zubereitungen, welches diese Verbindung enthalten.

Es wurde beobachtet, daß ein Purin-Derivat, welches sich durch die Anwesenheit eines Wasserstoffatoms in der 6-Stellung des Purinkerns auszeichnet, nämlich 6-Deoxyacylovir, d.h. 2-Amino-9-(2-hydroxyethoxymethyl)purin, das 6-Hydrogenanaloge von Acyclovir, leicht in vivo durch Wirkung von Enzymen des Molybdo-Flavo-Proteintyps (insbesondere Xanthin-Oxidase/Dehydrogenase oder Aldehyd-Oxidase) in die entsprechenden 6-Hydroxypurin-Derivate mit antiviraler Wirksamkeit überführt werden kann. Weiterhin zeigte sich bei Experimenten an Ratten, daß die orale Verabfolgung von derartigen 6-Wasserstoff-Derivaten zu einer wirksamen Absorption vom gastrointestinalen Trakt und zu hohen Plasmaniveaus der entsprechenden 6-Hydroxyverbindung führt, die durch enzymatische Überführung der 6-Hydrogenverbindung gebildet wird. Auch 6-Deoxyacyclovir ist bemerkenswert mehr löslich in Wasser als Acyclovir, wobei die erste Verbindung eine Löslichkeit von 50 mg/ml und die letztere eine Löslichkeit von 1,23 mg/ml bei 25°C aufweist. Die verbesserte Wasserlöslichkeit ermöglicht die Verwendung von 6-Deoxyacyclovir in einer größeren Vielfalt von wäßrigen pharmazeutischen Formulierungen, die eine gewisse

Solubilisierung des Arzneimittels erfordern.

Das oben erwähnte 6-Hydrogenpurin-Derivat kann durch die Formel



(I)

angegeben werden, und physiologisch verträgliche Salze davon.

Salze der Verbindung nach Formel I, die bequem in der Therapie verwendet werden können, umfassen physiologisch verträgliche Salze von organischen Säuren, wie Milchsäure, Essigsäure, Äpfelsäure oder p-Toluolsulfonsäure, wie auch physiologisch verträgliche Salze von Mineralsäuren, wie Chlorwasserstoffsäure oder Schwefelsäure.

Die Erkenntnis, daß das oben erwähnten 6-Hydrogenpurin leicht in das entsprechende 6-Hydroxyanaloge überführt werden kann, ist überraschend, da bei vorhergehenden Untersuchungen mit Xanthin-Oxidase von Rindermilch (H. J. Lettre et al (1967), Biochem. Pharmacol., 16, Seiten 1747 bis 1755; T.A. Krenitsky et al (1972) Arch. Biophys., 150, Seiten 585 bis 599) gezeigt worden war, daß die 9-Substitution die Geschwindigkeit, mit der eine Vielzahl von Purinen oxidiert werden, verringert oder ganz hemmt. Unter Berücksichtigung dieser Beobachtungen war es überraschend, daß dieses Enzym beispielsweise 6-Deoxyacyclovir,

ein 9-substituiertes Derivat von 2-Aminopurin, mit einer größeren Geschwindigkeit als das 9-unsubstituierte Purin oxidierte, wie bei Enzym-Untersuchungen bewiesen wurde.

Das hohe Absorptionsniveau der Verbindung nach Formel I vom gastrointestinalen Trakt macht die Verbindung besonders wertvoll, wenn die orale Verabfolgung der Verbindungen gewünscht ist, z.B. bei der Behandlung von Erkrankungen, die durch verschiedene DNA-Viren verursacht werden, wie Herpes-Infektionen, wie beispielsweise durch Herpes simplex, Varicella oder Zoster, Cytomegalovirus, wie auch Erkrankungen, die durch den Hepatitis B-Virus oder Epstein-Barr-Virus verursacht werden. Die Verbindung nach Formel I kann auch zur Behandlung oder Prophylaxe von Papillom- oder Warzenvirus-Infektionen verwendet werden. Zusätzlich zur Verwendung in der Humanmedizin-Therapie kann die Verbindung der Formel I anderen Tieren zur Behandlung oder Prophylaxe von viralen Erkrankungen verabfolgt werden, z.B. anderen Säugetieren.

Weiterhin stellt die Erfindung die Verbindung der Formel I und physiologisch verträgliche Salze davon zur Verwendung in der Behandlung oder Prophylaxe einer viralen Erkrankung bei Tieren, z.B. bei Säugetieren, wie Menschen, zur Verfügung.

Die vorliegende Erfindung schafft ebenfalls ein Verfahren zur Behandlung oder Prophylaxe einer Virus-Erkrankung bei einem Tier, z.B. bei einem Säugetier, wie dem Menschen, wobei dem Tier eine wirksame antivirale Menge der Verbindung der Formel I oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon verabfolgt wird.

Die Verbindung nach Formel I und die physiologisch verträglichen Salze davon (nachstehend allgemein als

die aktiven Bestandteile bezeichnet) können auf jedem Wege verabfolgt werden, der für den zu behandelnden Zustand geeignet ist, wobei geeignete Verabfolgungswege die orale, rektale, nasale, äußerliche (einschließlich der buccalen und sublingualen), vaginale und parenterale (einschließlich subkutaner, intramuskulärer, intravenöser, intradermaler, intrathekaler und epiduraler) Form umfassen. Der bevorzugte Verabfolgungsweg kann beispielsweise von dem Zustand des Empfängers abhängen.

Für jede der oben angezeigten Verwendungsmöglichkeiten und Indikationen hängt die benötigte Menge an aktivem Bestandteil (wie zuvor definiert) von einer Anzahl Faktoren ab einschließlich der Schwere des zu behandelnden Zustandes und der Persönlichkeit des Empfängers. Letztlich hängt dies von der Beurteilung durch den zuständigen Arzt oder Veterinärmediziner ab. Im allgemeinen jedoch liegt eine geeignete wirksame Dosis für jede dieser Verwendungsmöglichkeiten und Indikationen im Bereich von 0,1 bis 250 mg pro Kilogramm Körpergewicht des Empfängers pro Tag, vorzugsweise im Bereich von 1 bis 100 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag und höchst bevorzugt im Bereich von 5 bis 20 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag; ein optimale Dosis liegt bei etwa 10 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag. (Solange keine andere Angabe vorliegt, sind die Gewichte des aktiven Bestandteils als Stammverbindung von Formel I berechnet: für Salze davon würden die Zahlenangaben proportional erhöht.) Die gewünschte Dosis wird vorzugsweise in zwei, drei, vier oder mehr Subdosen in angemessenen Intervallen über den Tag verabfolgt. Diese Subdosen können in Einheitsdosierungsformen verabfolgt werden, und enthalten beispielsweise 10 bis 1000 mg, vorzugsweise 20 bis 500 mg und höchst bevorzugt 100 bis 400 mg des aktiven Bestandteils pro Einheitsdosierungsform.

Wenn es auch möglich ist, die aktiven Bestandteile allein zu verabfolgen, so ist es doch bevorzugt, sie als pharmazeutische Formulierungen darzubieten. Die Formulierungen für die Veterinär- und Human-Verwendung nach der vorliegenden Erfindung umfassen mindestens einen aktiven Bestandteil gemäß der obigen Definition zusammen mit einem oder mehreren verträglichen Trägern dafür und gegebenenfalls andere therapeutische Bestandteile. Die Träger müssen in dem Sinne "verträglich" sein, daß sie mit den anderen Bestandteilen der Formulierung kompatibel sind und für den Empfänger nicht schädlich sind.

Die Formulierungen umfassen diejenigen, die für die orale, rektale, nasale, äußerliche (einschließlich buccaler und sublingualer), vaginale oder parenterale (einschließlich subkutaner, intramuskulärer, intravenöser, intradermaler, intrathekaler und epiduraler) Verabfolgung geeignet sind. Die Formulierungen werden bequemerweise in Einheitsdosierungsform dargeboten und können durch eines der Verfahren, die auf dem Gebiet der Pharmazie bekannt sind, hergestellt werden. Derartige Verfahren umfassen den Schritt der Zusammenbringung des aktiven Bestandteils mit dem Träger, der ein oder mehrere zusätzliche Bestandteile bildet. Im allgemeinen werden die Formulierungen durch einheitliche und innige Zusammenbringung des aktiven Bestandteils mit flüssigen Trägern oder fein verteilten festen Trägern oder beiden und anschließendem Formen des Produktes, sofern das erforderlich ist, hergestellt.

Formulierungen nach der vorliegenden Erfindung, die für die orale Verabfolgung geeignet sind, können als gesonderte Einheiten, wie Kapseln, Cachets oder Tabletten dargeboten werden, wobei jede eine vorbestimmte Menge des aktiven Bestandteils umfaßt; sie können als ein Pulver oder Granulat, als eine Lösung oder eine Suspension in einer wäßrigen Flüssig-

keit oder einer nicht-wäßrigen Flüssigkeit oder als eine Öl-in-Wasser-Flüssigemulsion oder eine Wasser-in-Öl-Flüssigemulsion dargeboten werden. Der aktive Bestandteil kann auch als Bolus, Elektuarium oder Paste dargeboten werden.

Eine Tablette kann durch Pressen oder Formen gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen hergestellt werden. Gepreßte Tabletten können hergestellt werden, indem in einer geeigneten Maschine der aktive Bestandteil in einer frei fließenden Form, wie als Pulver oder Granulat, gegebenenfalls vermischt mit einem Binder, Gleitmittel, inerten Verdünnungsmittel, Konservierungsmittel, oberflächenaktiven Mittel oder Dispergierungsmittel verpreßt wird. Geformte Tabletten können hergestellt werden, indem in einer geeigneten Vorrichtung ein Gemisch der pulverisierten Verbindung, die mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchtet ist, geformt wird. Die Tabletten können gegebenenfalls beschichtet oder eingekerbt werden und können so formuliert werden, daß sie eine langsame oder kontrollierte Freisetzung des aktiven Bestandteils darin schaffen.

Für Infektionen des Auges oder anderer externer Gewebe, z.B. des Mundes oder der Haut, werden die Formulierungen vorzugsweise als eine äußerlich aufzutragende Salbe oder Creme aufgebracht, welche den aktiven Bestandteil in einer Menge von beispielsweise 0,075 bis 20 % w/w, vorzugsweise 0,2 bis 15 % w/w und höchst bevorzugt 0,5 bis 10 % w/w enthalten. Bei der Formulierung in einer Salbe können die aktiven Bestandteile mit einer paraffinischen oder einer wassermischbaren Salbenbasis verwendet werden. Alternativ dazu können die aktiven Bestandteile in einer Creme mit einer Öl-in-Wasser-Cremebasis formuliert werden.

Gewünschtenfalls kann die wäßrige Phase der Cremebase beispielsweise mindestens 30 % w/w eines mehrwertigen Alkohols,

d.h. eines Alkohols mit zwei oder mehr Hydroxylgruppen, wie Propylenglykol, Butan-1,3-diol, Mannit, Sorbit, Glycerol und Polyethylenglykol und Gemische davon umfassen. Die äusserlichen Formulierungen können gewünschtenfalls eine Verbindung umfassen, welche die Absorption oder Penetration des aktiven Bestandteils durch die Haut oder andere angegriffene Gebiete beschleunigt. Beispiele für derartige Dermalpenetration-Beschleuniger sind beispielsweise Dimethylsulfoxid und verwandte Analoge.

Die ölige Phase der Emulsionen nach der vorliegenden Erfindung kann aus bekannten Bestandteilen in bekannter Weise hergestellt werden. Während die Phase einfach ein Emulgiermittel (auch als Emulgator bekannt) umfaßt, enthält sie bevorzugt ein Gemisch von mindestens einem Emulgator mit einem Fett oder einem Öl oder mit einem Fett und einem Öl. Vorzugsweise ist ein hydrophiler Emulgator zusammen mit einem lipophilen Emulgator, der als ein Stabilisator dient, eingegeben. Es ist auch bevorzugt, sowohl ein Öl als auch ein Fett einzugeben. Zusammen bilden die Emulgatoren mit oder ohne Stabilisatoren das sogenannte Emulgierwachs und das Wachs zusammen mit dem Öl und/Fett bildet die sogenannte Emulgier-Salbenbase, welche die ölartig dispergierte Phase von Cremeformulierungen bildet.

Emulgatoren und Emulsionsstabilisatoren, die zur Verwendung in Formulierungen gemäß der vorliegenden Erfindung geeignet sind, umfassen Tween 60, Span 80, Cetostearylalkohol, Myristylalkohol, Glyceryl-monostearat und Natriumlaurylsulfat.

Die Auswahl geeigneter Öle oder Fette für die Formulierung basiert auf der Erzielung der gewünschten kosmetischen Eigenschaften, da die Löslichkeit der aktiven Verbindung in den meisten Ölen, die in pharmazeutischen Emulsionsformulierungen gern benutzt werden, sehr gering ist. Somit soll die Creme vorzugsweise ein nicht schmieriges, nicht färbendes

und waschbares Produkt mit geeigneter Konsistenz sein, um Lecks an Tuben oder anderen Behältern zu vermeiden. Geradkettige oder verzweigtkettige mono- oder dibasische Alkylester, wie Diisoadipat, Isocetylstearat, Propylenglykol-diester von Kokosnuß-Fettsäuren, Isopropylmyristat, Decyloleat, Isopropylpalmitat, Butylstearat, 2-Ethylhexylpalmitat oder ein Gemisch von verzweigtkettigen Estern, das als Crodamol CAP bekannt ist, können verwendet werden, wobei die drei letzten Ester bevorzugt sind. Diese können allein oder in Kombination in Abhängigkeit von den erforderten Eigenschaften verwendet werden. Alternativ dazu können Lipide mit hohen Schmelzpunkten, wie weißes weiches Paraffin und/oder flüssiges Paraffin oder andere mineralische Öle verwendet werden.

Formulierungen, die zur äußeren Auftragung auf das Auge geeignet sind, umfassen ebenfalls Augentropfen, worin der aktive Bestandteil in einem geeigneten Träger, insbesondere in einem wäßrigen Lösungsmittel für den aktiven Bestandteil dispergiert oder suspendiert ist. Der aktive Bestandteil ist vorzugsweise in derartigen Formulierungen in einer Konzentration von 0,5 bis 20 %, vorteilhafterweise 0,5 bis 10 %, insbesondere etwa 1,5 % w/w vorhanden.

Formulierungen, die für die äußere Verabfolgung im Mund geeignet sind, umfassen Pastillen, die den aktiven Bestandteil in einer geschmackskorrigierten Basis enthalten, üblicherweise Sucrose und Gummi arabicum oder Tragacanth; Pastillen umfassen den aktiven Bestandteil in einer inerten Basis, wie Gelatine und Glycerin oder Sucrose und Gummi arabicum; Mundwäschen umfassen den aktiven Bestandteil in einem geeigneten flüssigen Träger.

Formulierungen für die rektale Verabfolgung können als ein Suppositorium mit einer geeigneten Basis, die beispielsweise

Kakaobutter oder ein Salicylat enthält, dargeboten werden.

Formulierungen, die für die nasale Verabfolgung geeignet sind, worin der Träger ein Feststoff ist, umfassen ein grobes Pulver mit einer Teilchengröße von beispielsweise im Bereich von 20 bis 500 Mikron, welches in der Art verabfolgt wird, in der geschnupft wird, d.h. durch rasche Inhalation durch die Nasenpassage aus einem Behälter des Pulvers, welches dicht an der Nase gehalten wird. Geeignete Formulierungen, in denen der Träger eine Flüssigkeit ist, zur Verabfolgung als beispielsweise ein Nasalspray oder als Nasaltropfen, umfassen wäßrige oder ölige Lösungen des aktiven Bestandteils.

Formulierungen, die zur vaginalen Verabfolgung geeignet sind, können als Pessare, Tampons, Creme, Gele, Pasten, Schäume oder Sprayformulierungen dargereicht werden, die zusätzlich zu dem aktiven Bestandteil derartige Träger enthalten, die auf dem Fachgebiet als geeignet bekannt sind.

Formulierungen, die für die parenterale Verabfolgung geeignet sind, umfassen wäßrige und nicht-wäßrige sterile Injektionslösungen, die Antioxidantien, Puffer, Bakteriostatika und gelöste Stoffe enthalten können, welche die Formulierung mit dem Blut des beabsichtigten Empfängers isotonisch gestalten, und wäßrige und nicht-wäßrige sterile Suspensionen, welche Suspendierungsmittel und Verdickungsmittel einschließen können. Die Formulierungen können in Einheitsdosen- oder Multidosen-Behältern dargeboten werden, beispielsweise in verschlossenen Ampullen und Fläschchen, und sie können in gefriergetrocknetem Zustand (lyophilisiert) gelagert werden, wobei lediglich die Zugabe des sterilen flüssigen Trägers, beispielsweise Wasser für Injektionen, unmittelbar vor der Verwendung erforderlich ist. Zum sofortigen Einsatz geeignete Injektionslösungen und Suspensionen können aus steri-

len Pulvern, Granalien und Tabletten der zuvor beschriebenen Art hergestellt werden. Bevorzugte Einheitsdosis-Formulierungen sind diejenigen, die eine Tagesdosis oder eine tägliche Subdosis, wie zuvor beschrieben wurde, oder eine geeignete Fraktion davon, eines aktiven Bestandteils enthalten.

Zusätzlich zu den Bestandteilen, die zuvor erwähnt wurden, können die erfindungsgemäßen Formulierungen andere Mittel umfassen, die auf diesem Gebiet herkömmlich sind, wobei die Art der in Frage stehenden Formulierung zu berücksichtigen ist, wobei beispielsweise die für die orale Verabfolgung geeigneten Formulierungen Geschmacksstoffe enthalten können.

Die vorliegende Erfindung stellt ferner veterinärmedizinische Zusammensetzungen zur Verfügung, die mindestens einen aktiven Bestandteil gemäß der obigen Definition mit einem Veterinär-Träger dafür enthalten.

Veterinärmedizinische Träger sind Materialien, die für den Zweck der Verabfolgung der Zusammensetzung geeignet sind und fest, flüssig oder gasförmige Materialien sein können, die ansonsten inert oder in der Veterinärmedizin verträglich sind und mit dem aktiven Bestandteil kompatibel sind. Diese veterinärmedizinischen Zusammensetzungen können oral, parenteral oder durch eine beliebige andere gewünschte Verabfolgung dargereicht werden.

Für die orale Verabfolgung können die Zusammensetzungen in Form einer Tablette, Granalien, Arzneitrank, Paste, Cachet, Kapsel oder Nahrungszusatz vorliegen. Granalien können durch die bekannten Techniken, wie Naß-Granulierung, Vorpressung oder Zerhacken (slugging) hergestellt werden. Sie können den Tieren in einem inerten flüssigen Vehicel, um einen Arzneitrank zu bilden, oder in Form einer Suspension mit Wasser oder Ölbasis verabfolgt werden. Vorzugsweise sind weitere

Nebenbestandteile, wie ein Dispergierungsmittel, eingeschlossen. Diese Formulierungen enthalten vorzugsweise 15 bis 85 % des aktiven Bestandteils.

Eine Paste kann durch Suspendieren des aktiven Bestandteils in einem flüssigen Verdünnungsmittel formuliert werden. Ein Versteifungs- oder Verdickungsmittel kann zusammen mit einem Netzmittel oder einem Feuchthaltemittel eingegeben werden, wenn das flüssige Verdünnungsmittel Wasser ist. Wenn eine Emulsionspaste erforderlich ist, sollten wünschenswerterweise ein oder mehrere oberflächenaktive Mittel eingeschlossen sein. 25 bis 80 Gew.-% dieser Pastenformulierungen können den aktiven Bestandteil umfassen.

Bei Futterzuschlägen ist der aktive Bestandteil im allgemeinen in großen Mengen relativ zu den zusätzlichen Bestandteilen vorhanden und die Ergänzungen können direkt oder nach einer dazwischenliegenden Vermischung oder Verdünnung zugegeben werden. Beispiele für zusätzliche Bestandteile für derartige Formulierungen umfassen feste, orale Nahrungs-Träger, wie Getreidemehl, Sojapulver, Weizenkleie, Sojaschrot, eßbare Pflanzenmaterialien und Fermentierungsrückstände. Der aktive Bestandteil ist üblicherweise in einem oder mehreren der zusätzlichen Bestandteile eingebracht und innig und einheitlich durch Mahlen, Taumeln oder Rühren mit herkömmlichen Vorrichtungen dispergiert. Formulierungen, welche 1 bis 90 Gew.-% des aktiven Bestandteils enthalten, sind als Zusatz zu Futtermitteln geeignet.

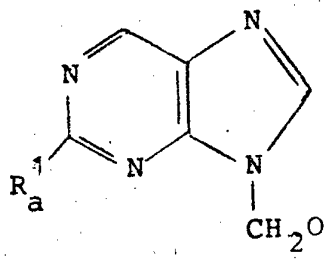
Zur Behandlung von Herpes-Infektionen bei Pferden kann eine orale oder parenterale Dosis von 0,1 bis 250 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag, vorzugsweise von 2 bis 100 mg pro Kilogramm pro Tag erforderlich sein. Die Dosis kann in gesonderte Einheiten aufgespalten werden und in regulären

Intervallen während des Tages verabfolgt werden und kann täglich für bis zu 14 Tagen wiederholt werden oder bis die Infektion bereinigt ist. Für virale Infektionen bei anderen Tieren kann die Dosis in Abhängigkeit von der Größe und dem Stoffwechsel des Tiers variieren. Die Zusammensetzungen können in Einheitsdosierungsform, wie als eine Tablette, einige Male pro Tag in der Menge von 10 bis 1000 mg pro Einheitsdosis verabfolgt werden.

Die Verbindungen nach Formel I und deren physiologisch verträgliche Salze können in herkömmlicher Art durch Analogverfahren zur Herstellung von Verbindungen ähnlicher Struktur hergestellt werden, wie durch die Verfahren, die in der GB-PS 1 523 865 beschrieben sind.

Die vorliegende Erfindung stellt ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I und deren physiologisch verträgliche Salze zur Verfügung, wobei, das Verfahren die folgenden Schritte umfaßt:

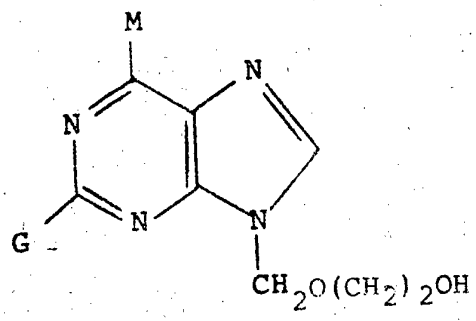
a) Deblockierung einer Verbindung der Formel II



(II)

(worin R_a^1 eine Amino- oder blockierte Aminogruppe bedeutet und R_a^2 eine Hydroxyl- oder blockierte Hydroxylgruppe darstellt, mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste R_a^1 und R_a^2 eine blockierte Gruppe ist)

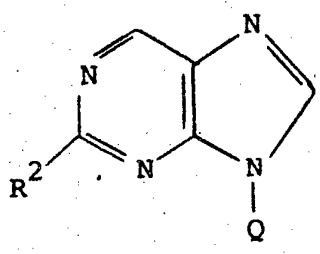
b) Überführung einer Verbindung der Formel III



(III)

(in der M ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe oder ein Atom darstellt, die in ein Wasserstoffatom überführbar sind, und G eine Gruppe oder ein Atom bedeutet, die in eine Aminogruppe überführbar sind, oder (wenn M etwas anderes als ein Wasserstoffatom bedeutet), G alternativ eine Aminogruppe darstellen kann) oder ein Salz oder Ester davon, in eine Verbindung der Formel I oder ein physiologisch verträgliches Salz oder einen Ester davon;

c) Umsetzung einer Verbindung der Formel IV



(IV)

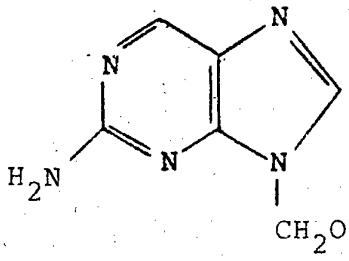
(worin Q ein Abspaltatom oder eine Abspaltgruppe bedeutet) mit einer Verbindung der Formel V

$$ACH_2O(CH_2)_2B \qquad (V)$$

(worin A eine Abspaltgruppe oder ein Abspaltatom darstellt und B eine gegebenenfalls geschützte Hydroxylgruppe bedeutet;

d) Schließen eines Ringes bei einer Vorstufen-Verbindung, die entweder den Pyrimidin- oder den Imidazolring unvollständig ausgebildet enthält;

e) Überführung einer Verbindung der Formel VI



(VI)

in eine entsprechende Verbindung der Formel I, wobei gegebenenfalls die eine oder mehrere der folgenden Umwandlungen in beliebiger Reihenfolge durchgeführt werden:

i) wenn das erhaltene Produkt eine Base ist, Überführung der Base in ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz davon;

ii) wenn das erhaltene Produkt ein Säureadditionssalz ist, Überführung des Salzes in die Stammbase;

iii) wenn das erhaltene Produkt ein Ester einer Verbindung der Formel I ist, Überführung des Esters in die Stammverbindung der Formel I, ein physiologisch verträgliches Salz davon.

In dem Verfahren a) können die Blockierungsgruppen nach dem Verwendungszweck ausgewählt werden unter beispielsweise Acylgruppen, wie C_{1-4}-Alkanoylgruppen, z.B. Acetyl oder Pivaloyl, oder Aroylgruppen, z.B. Benzoyl, Arylmethylgruppen, z.B. Benzyl, oder Tri-C_{1-4}-alkylsilylgruppen, z.B. Trimethylsilyl. Arylmethyl-Blockierungsgruppen können beispielsweise durch Hydrogenolyse entfernt werden, z.B. durch Hydrierung in Gegenwart von Raney-Nickel oder eines Palladium-Katalysators oder durch Verwendung von Natrium in flüssigem Ammoniak. Acyl-Blockierungsgruppen können beispielsweise durch Hydrolyse entfernt werden, wobei beispielsweise ein Amin, wie Methylamin oder Triethylamin, vorzugsweise in einem wäßrigen Medium, verwendet wird. Trialkylsilyl-Blockierungsgruppen können beispielsweise durch Solvolyse entfernt werden, z.B. mit alkoholischem oder wäßrigem Ammoniak, oder durch Alkoholyse.

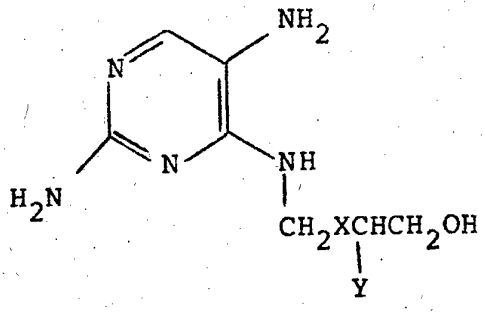
Die Überführung einer Verbindung der Formel III in eine Verbindung der Formel I nach Verfahren b) kann durch zahlreiche herkömmliche Mittel erreicht werden. Beispielsweise kann G eine Azidgruppe darstellen, die zu einer Aminogruppe reduziert werden kann durch katalytische Hydrierung unter Verwendung eines geeigneten Katalysators, wie Palladium. Alternativ dazu kann G ein Halogenatom oder einen Alkylthio- oder Alkylsulfonylrest darstellen, der durch Aminolyse unter Verwendung von beispielsweise Ammoniak in eine Aminogruppe überführt werden kann. M kann ein Halogenatom darstellen, z.B. ein Chloratom, oder eine Mercapto- oder Thiogruppe (S <), die in herkömmlicher Weise in ein Wasserstoffatom überführt werden kann. In dem Falle, in dem M eine Thiogruppe bedeutet, kann diese Überführung unter Verwendung einer Verbindung nach Formel III durchgeführt werden, worin alle Amino- oder Hydroxylgruppen gegebenenfalls durch Acylgruppen blockiert sein können, wobei die Umwandlung unter Verwendung von Raney-Nickel bewirkt wird, z.B. in einem basischen Medium, welches zusätzlich die Amino- und/oder Hydroxyl-Blockierungsgruppen gemäß Verfahren a) entfernt.

Diese Verfahren sind zusammen mit anderen herkömmlichen Verfahren in der Literaturschrift Fused Pyrimidines, Teil II, Purine, herausgegeben von D. J. Brown (1971), Wiley-Interscience.

Im Verfahren (c) kann die Gruppe Q in der Formel IV beispielsweise ein Wasserstoffatom, eine Acylgruppe, z.B. eine C_{1-4}-Alkanoylgruppe, wie eine Acetylgruppe oder eine Aroylgruppe, wie eine Benzoylgruppe, oder eine Tri-C_{1-4}-alkylsilylgruppe, wie eine Trimethylsilylgruppe, darstellen. Die Gruppe A in Formel VI kann beispielsweise ein Halogenatom

(z.B. Chlor) oder eine Acyloxygruppe, worin die Acyleinheit beispielsweise eine C_{1-4}-Alkanoylgruppe, wie Acetyl ist, oder eine Aroylgruppe, wie Benzoyl, bedeuten. Die Umsetzung kann bequemerweise in einem stark polaren Lösungsmittel, wie Dimethylformamid oder Hexamethylphosphoramid, vorteilhafterweise in Gegenwart einer Base, wie Triethylamin oder Kaliumcarbonat, bewirkt werden. Alternativ dazu kann eine Wärmekondensation durch Erwärmen der Verbindungen der Formeln IV und V in Gegenwart einer katalytischen Menge einer starken Säure, z.B. Schwefelsäure, bewirkt werden.

Das Verfahren d) bezieht den Ringschluß des Imidazol- oder Pyrimidinrings zum Endprodukt ein. Im Falle des Imidazolrings kann dieser Ringschluß durch eine Reaktion einer geeigneten Vorstufe mit einem C_1-Reagens, wie Triethylorthoformiat unter beispielsweise milden sauren Bedingungen bei einer Temperatur von etwa 25°C und einer Reaktionsdauer von einigen Stunden erreicht werden. Eine geeignete Vorstufe ist substituiertes Pyrimidin der Formel



Ein alternatives Reagens ist Diethoxymethylacetat, wenn neutrale Bedingungen bei etwa 100°C und einer Reaktionsdauer von etwa 10 bis 15 Minuten bevorzugt sind.

Im Verfahren e) wird die Überführung vorteilhafterweise durch Behandlung der Aminoverbindung nach Formel VII mit einem Nitrit, z.B. Natriumnitrit in einem sauren Medium bewirkt.

Die Ausgangsmaterialien, die in den oben beschriebenen Verfahren eingesetzt werden, können in herkömmlicher Weise hergestellt werden, z.B. nach den Verfahren, die in der zuvor erwähnten GB-PS 1 523 865 beschrieben worden sind.

Ausführungsbeispiele

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die vorliegende Erfindung.

Beispiel 1

2-Amino-9-(2-hydroxyethoxymethyl)-9H-purin

Ein Gemisch von 2,48 g (7,13 mM) 2-Amino-6-chlor-9-(2-benzoyloxyethoxymethyl)purin, 250 ml absolutem Ethanol, 1,9 ml Triethylamin und 0,6 g von 5 % Palladium-auf-Aktivkohle, wurde unter Wasserstoff bei einem Anfangsdruck von $3,44 \times 10^5$ Pa (50 psi) bei Raumtemperatur für 20 Stunden geschüttelt. Das Gemisch wurde filtriert, 0,265 g frischer Palladiumkatalysator und 1,9 ml Triethylamin wurden zugegeben und das Gemisch wurde unter Wasserstoffatmosphäre für weitere 16 Stunden geschüttelt.

Die ethanolische Lösung wurde nach dem Filtrieren durch ein Celit-Kissen unter vermindertem Druck eingedampft und der erhaltene weiße Feststoff wurde mit siedendem Benzol

einige Male extrahiert. Die Benzol-Extrakte wurden eingeengt, mit 20 ml 40 %-igem wäßrigen Methylamin und 20 ml Methanol vereint und in einem offenen Gefäß auf einem Dampfbad zur Trockne eindampfen gelassen. Das erhaltene Gemisch wurde mit Ether trituriert, um das N-Methylbenzamid zu entfernen und anschließend aus 100 %-igem Ethanol umkristallisiert, um das 2-Amino-9-(2-hydroxyethoxymethyl)-9H-purin in Form analytisch reiner weißer Granalien mit einem Schmelzpunkt von 186 bis 187,5°C zu ergeben.

Beispiel 2

a) 2-Acetamido-9-acetyl-6-mercapto-9H-purin

Ein Gemisch von Thioguanin (54,0 g), Essigsäureanhydrid (250 ml) und p-Toluolsulfonsäure (2,0 g) wurde über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde gekühlt und der sich ergebende Feststoff wurde durch Filtrieren entfernt und sorgfältig mit Aceton gewaschen, um das 2-Acetamido-9-acetyl-6-mercapto-9H-purin (62,3 g) als einen braunen Feststoff zu ergeben. Das NMR-Spektrum befand sich in Übereinstimmung mit der zugeordneten Struktur.

b) 2-Acetamido-9-(2-acetoxyethoxymethyl)-6-mercapto-9H-purin

Ein Gemisch von 2-Acetamido-9-acetyl-6-mercapto-9H-purin (30,0 g) und p-Toluolsulfonsäure (2,0 g) in Toluol (150 ml) wurde tropfenweise über einen Zeitraum von 4 Stunden bei 90 bis 95°C mit 2-Oxa-1,4-butandioldiacetat (40,0 g) versetzt. Nach 10 Stunden wurde das Reaktionsgemisch gekühlt und der erhaltene Feststoff wurde

durch Filtrieren abgetrennt mit Aceton gewaschen. Er wurde aus Dimethylformamid/Acetonitril (1/1) und Entfärbung unter Verwendung von Aktivkohle umkristallisiert, um 2-Acetamido-9-(2-acetoxyethoxymethyl)-6-mercapto-9H-purin (25,6 g) mit einem Schmelzpunkt von 205 bis 206°C als einen gelben Feststoff zu ergeben.

c) 2-Amino-9-(2-hydroxyethoxymethyl)-9H-purin

2-Acetamido-9-(2-acetoxyethoxymethyl)-6-mercapto-9H-purin (0,50 g, 1,53 mMol), frisch hergestelltes W-2-Raney-Nickel (2 g) und 58 % Ammoniumhydroxid (25 ml) wurden 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat wurde auf 5 ml eingeengt. Aceton (20 ml) wurde zugesetzt und der sich ergebende Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet, um 0,21 g (65 %) eines weißen Feststoffes mit einem Schmelzpunkt von 188 bis 189°C zu ergeben, der sich bei der TLC- und NMR-Analyse als konsistent mit einer authentischen Probe erwies.

Die folgenden Beispiele, 10 bis 13, erläutern pharmazeutische Formulierungen gemäß der Erfindung, worin die aktive Verbindung eine Verbindung der Formel I ist oder ein physiologisch verträgliches Salz oder ein Ester davon, insbesondere 2-Amino-9-(2-hydroxyethoxymethyl)-9H-purin oder 2-Amino-9-[(2-hydroxy-1-hydroxymethylethoxy)methyl]-9H-purin.

Beispiel 3

a) 9-(2-Phthalimidoethoxymethyl)-2-aminopurin

Ein Gemisch von 1,35 g (10,0 mM) 2-Aminopurin und 0,44 g (11,0 mM) einer 60 %-igen Natriumhydrid-Öldispersion in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid wurde

35 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden dem Gemisch 2,63 g (11,0 mM) 2-Phthalimidoethoxymethylchlorid zugegeben und das Rühren wurde 5 Stunden bei Raumtemperatur fortgesetzt. Weitere 156 g (3,9 mM) der Natriumhydrid-Dispersion und 0,94 g (3,9 mM) 2-Phthalimidoethoxymethylchlorid wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Das Gemisch wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand wurde zwischen Chloroform und Wasser verteilt. Die wäßrige Phase wurde zweimal mehr mit Chloroform extrahiert und die vereinten Chloroformextrakte wurden mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

Eindampfen der getrockneten Extrakte und Chromatographie auf Silicagel ergab nach der Eluierung mit 10 % Methanol in Dichlormethan 1,7 g 9-(2-Phthalimidoethoxymethyl)-2-aminopurin.

b) 9-(2-Aminoethoxymethyl)-2-aminopurin

Ein Gemisch von 5,0 g (14,7 mM) 9-(2-Phthalimidoethoxymethyl)-2-aminopurin, 500 ml Ethanol und 15 ml Hydrazin (95 %) wurde 4 Stunden unter Rückfluß gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingedampft und weitere zweimal mit Ethanol eingedampft. Die Feststoffe wurden 30 Minuten mit 200 ml 5 %-iger wäßriger Essigsäure gerührt und dann wurde die Lösung unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Zwei Umkristallisationen, eine aus Ethanol-Ether und eine aus Ethanol, ergaben analytisch reines 9-(2-Aminoethoxymethyl)-2-aminopurin als das Diacetat. Die Behandlung einer wäßrigen Lösung des Produkts mit einem starken OH-Harz ergab die freie Base in einer Ausbeute von 1,5 g nach Eindampfen.

c) 2-Amino-9-(2-hydroxyethoxymethyl)-9H-purin

Einer gekühlten (0°C) Lösung von 1,0 g (4,8 mM) von 9-(2-Aminoethoxymethyl)-2-aminopurin in 25 ml 0,2 N HCl und 25 ml Ethanol wurden 0,335 g (4,86 mM) Natriumnitrit in Portionen über einen Zeitraum von 45 Minuten zugesetzt. Das Gemisch wurde 18 Stunden bei 0°C gerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeengt (Badtemperatur 30°C) und der Rückstand wurde in Methanol gelöst und auf Silicagel absorbiert. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und das Pulver wurde auf eine Säule gegeben, die für die Flash-Chromotographie vorbereitet war. Die Eluierung mit 10 % Methanol in Dichlormethan ergab nach dem Eindampfen das gewünschte 9-(2-Hydroxyethoxymethyl)-2-aminopurin. Die Umkristallisation aus Ethanol ergab das analytisch reine Produkt.

Konfektionierungsformen

Tablette

Aktive Verbindung	200 mg
Lactose	235 mg
Stärke	50 mg
Polyvinylpyrrolidon	50 mg
Magnesiumstearat	5 mg
	500 mg

Die aktive Verbindung wird mit der Lactose und der Stärke vermischt und das Granulat wird mit einer Lösung des Polyvinylpyrrolidons angefeuchtet. Die Granalien werden getrocknet, gesiebt und vermischt mit Magnesiumstearat und verpreßt.

Kapsel

Aktive Verbindung	200 mg
Lactose	184 mg
Natrium-Stärkeglykolat	8 mg
Polyvinylpyrrolidon	6 mg
Magnesiumstearat	2 mg

Die aktive Verbindung wird mit der Stärke und Natrium-Stärkeglykolat vermischt und das Granulat wird mit einer Lösung des Polyvinylpyrrolidons angefeuchtet. Die Granalien werden getrocknet, gesiebt und vermischt mit dem Magnesiumstearat und in harte Gelatinekapseln eingefüllt.

Creme

Aktive Verbindung	5,00 g
Glycerin	2,00 g
Cetostearylalkohol	6,75 g
Natrium-laurylsulfat	0,75 g
weißes Weich-Paraffin	12,50 g
flüssiges Paraffin	5,00 g
Chlorcresol	0,10 g
gereinigtes Wasser auf	100,00 g

Die aktive Verbindung wird in einem Gemisch von gereinigtem Wasser und Glycerin gelöst und auf 70°C erhitzt. Die verbleibenden Bestandteile werden zusammen auf 70°C erhitzt. Die beiden Teile werden zusammengefügt und emulgiert. Das Produkt wird gekühlt und in Behälter eingegeben.

Intravenöse Infektionen

A) Aktive Verbindung 200 mg
Natriumhydroxid-Lösung q.s. auf pH 7,0 bis 7,5
Wasser für Injektionen auf 5,0 ml

Die aktive Verbindung wird in einem Teil des Wasser für Injektionen gelöst. Der pH-Wert wird mit der Natriumhydroxid-Lösung eingestellt und das benötigte Volumen wird durch zusätzliches Wasser für Injektionen erreicht. Unter aseptischen Bedingungen wird die Lösung durch Filtrieren sterilisiert, in sterile Ampullen eingefüllt und die Ampullen werden verschlossen.

B) Aktive Verbindung 100 mg
Natriumhydroxid-Lösung q.s. auf pH 7,0 bis 7,5
Mannit 125 mg
Wasser für Injektionen auf 2,5 ml

Die aktive Verbindung und ein Teil des Mannits werden im Wasser für Injektionen gelöst. Der pH-Wert wird mit Natriumhyrodroxid-Lösung eingestellt und das erforderliche Volumen wird durch zusätzliches Wasser für Injektionen erreicht. Unter aseptischen Bedingungen wird die Lösung durch Filtrieren sterilisiert, in sterile Fläschchen eingefüllt und das Wasser wird durch Gefriertrocknung entfernt. Die Fläschchen werden unter einer Stickstoff-Atmosphäre verschlossen und mit einem sterilen Stopfen und einer Aluminiummanschette abgedichtet.

Biologische Aktivität

Die nachfolgenden Experimente wurden durchgeführt, um die Urin-Exkretion und die Plasma-Niveaus von Acyclovir nach

oraler Dosierung gegenüber Ratten mit Acyclovir, 6-Deoxyacyclovir und dem 6-Amino-Analogen davon, d.h. 2,6-Diamino-9-(2-hydroxyethoxymethyl)-purin, welches nachfolgend als Aminoacyclovir bezeichnet wird. Die letzte Verbindung ist eine sogenannte Prodrug von Acyclovir (Good S., und de Miranda P., Fed. Proc. (1982), Band 41, Seite 1733), welche von Adenosin-Deaminase zur Überführung in Acyclovir in vivo abhängt.

Vorgehen

Männliche Ratten vom Long Evans-Stamm erhielten mittels einer intragastrischen Nadel eine Dosis des Arzneimittels und wurden in Metabolismus-Käfige eingesperrt, die Urin von Fäkalien abtrennten. Die gesammelten Urin und Plasmaproben wurden auf ihren Acyclovir-Gehalt durch eine Radioimmunanalyse untersucht (Quinn et al., 1979). Es wurde gezeigt, daß weder Aminoacyclovir noch 6-Deoxyacyclovir mit den in der Testsubstanz verwendeten Antisera nicht kreuzreagierten.

Ergebnisse

Die Ergebnisse sind in den nachfolgenden Tabellen I und II angegeben.

TABELLE I

Die Urin-Exkretion von Acyclovir nach der oralen Verabfolgung von Acyclovir, Aminoacyclovir und 6-Deoxyacyclovir an Ratten:

Dosis mg/kg	Urin-Proben	% Dosis, die als Acyclovir ausgeschieden wird (Nr. der Tiere) Acyclovir	Aminoacyclovir	6-Deoxyacyclovir
5	0-24 Std.	-	24,7(2)	67,0(1)
	24-48 Std.	-	0,4(2)	0,2(1)
20	0-24 Std.	-	24,8(2)	69,1(1)
	24-48 Std.	-	0,3(2)	0,3(1)
25	0-48 Std.	19,2(4)	-	-

TABELLE II

Vergleich der Plasma-Niveaus von Acyclovir, die nach der oralen Gabe von Deoxyacyclovir und Aminoacyclovir an Ratten erzielt wurden:

Stunden nach einer Dosis von 20 mg/kg	Acyclovir-Konzentrationen im Plasma, µM		
	Aminoacyclovir		6-Deoxyacyclovir
	Ratte 1	Ratte 2	Ratte 3
0,5	2,75		30
1	3,03	16,6	18,6
2	2,48	4,96	17,5
4	0,93	1,00	6,7
6	0,34	0,41	4,06
20	0,1	0,01	0,25

Toxizitäts-Untersuchung

Zwei männliche und zwei weibliche Beagle-Hunde erhielten 6-Deoxyacyclovir per os (einmal täglich an fünf aufeinanderfolgenden Tagen) mit einem Dosis-Niveau von 40 mg/kg/Tag. Es zeigten sich keine Wirkungen in einem männlichen und einem weiblichen Versuchstier, die am Ende der Behandlungsperiode getötet wurden, und bei einem männlichen und einem weiblichen Versuchstier, die zwei Wochen nach der Dosierungsperiode getötet wurden.

Antivirale Wirksamkeit

a) 70 CDI-Mäuse wurden mit 300 LD_{50} des ICI-Stammes von Herpes simplex-Virus Typ 1 infiziert, wobei die Verabfolgung in einer Dosis von 0,025 ml intracerebral erfolgte. Die Mäuse wurden in Gruppen von jeweils 10 Tieren eingeteilt, wobei eine Gruppe unbehandelt zur Virus-Kontrolle diente und die anderen Gruppen die folgenden Verbindungen erhielten: (A) Acyclovir in einer Dosis von 100 mg/kg/Dosis (i) subkutan (s.c.), (ii) oral, (iii) intraperitoneal (i.p.). (B) Verbindung nach Beispiel 1 (6-Deoxyacyclovir) in 100 mg/kg/Dosis i) subkutan (s.c.), ii) oral, iii) intraperitoneal (i.p.). Die Behandlungsgruppen erhielten die Dosierungen des Arzneimittels zwei bis drei Stunden nach der Infizierung und zweimal täglich für 4 Tage. Die Beobachtungen wurden über einen Zeitraum von 14 Tagen gemacht und die Überlebenszeiten wurden aufgezeichnet. Die Ergebnisse sind nachfolgend dargestellt:

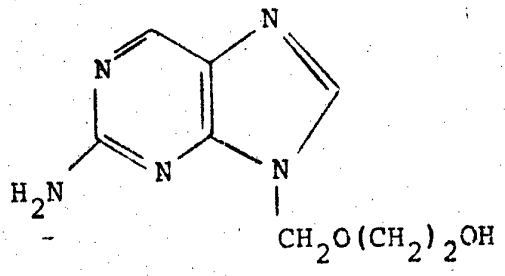
Ergebnisse

Behandlung Gruppe	Überlebenszeiten (Tage)	Mittlere reziproke Überlebenszeiten
Viruskontrollen	4+2 1+2† 5+3	0,407
Acyclovir (s.c.)	3+3 4+4 2+4† 1+6	0,261
6-Deoxyacyclovir (s.c.)	1+2 3+3 1+4 2+4† 2+5	0,289
Acyclovir (oral)	2+2 3+3 5+4	0,325
6-Deoxyacyclovir (oral)	1+2† 1+4 2+5 3+6 1+8 1 Überlebender	0,186
Acyclovir (i.p.)	2+2 2+4 2+5 2+7 1 Überlebender	0,242
6-Deoxyacyclovir (i.p.)	1+2† 2+3 1+4 1+4† 4+6 1+8	0,233

Die obigen Ergebnisse zeigen, daß 6-Deoxyacyclovir bei oraler Verabfolgung eine größere Wirkung als Acyclovir besitzt.

Erfindungsanspruch

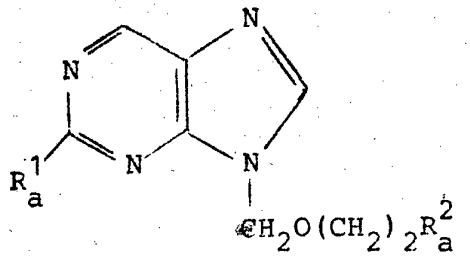
1. Verfahren zur Herstellung von 2-Amino-9-(2-hydroxyethoxymethyl)-9H-purin der Formel I



(I)

und physiologisch verträglicher Salze dieser Verbindung nach Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß

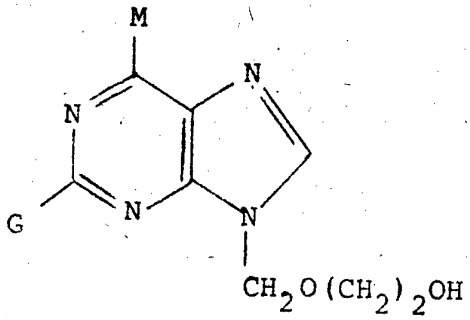
a) eine Verbindung der Formel II



(II)

(worin R_a^1 eine Aminogruppe oder blockierte Aminogruppe darstellt und R_a^2 eine Hydroxylgruppe oder blockierte Hydroxylgruppe bedeutet, mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Substituenten R_a^1 und R_a^2 einen blockierten Rest bedeutet),
deblockiert wird,

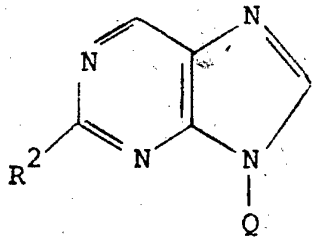
b) eine Verbindung der Formel



(III)

(in der M ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe oder ein Atom darstellt, die in ein Wasserstoffatom überführbar sind,
und G eine Gruppe oder ein Atom bedeutet, die in eine Aminogruppe überführbar sind, oder (wenn M etwas anderes als ein Wasserstoffatom bedeutet) G alternativ eine Aminogruppe darstellen kann) oder ein Salz oder Ester davon in eine Verbindung der Formel I oder ein physiologisch verträgliches Salz oder einen Ester davon, überführt wird,

c) eine Verbindung der Formel IV



(IV)

(worin Q ein Abspaltatom oder eine Abspaltgruppe bedeutet) mit einer Verbindung der Formel V

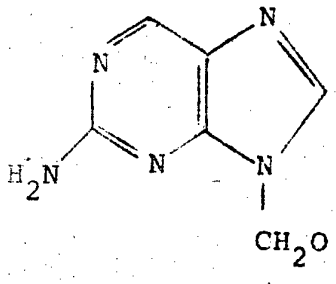
$$ACH_2O(CH_2)_2B \qquad (V)$$

(worin A eine Abspaltgruppe oder ein Abspaltatom

darstellt und B eine gegebenenfalls geschützte Hydroxylgruppe bedeutet), umgesetzt wird,

d) bei einer Vorstufen-Verbindung, die entweder den Pyrimidin- oder den Imidazolring unvollständig ausgebildet enthält, ein Ringschluß durchgeführt wird,

e) eine Verbindung der Formel VI



(VI)

in die Verbindung der Formel I überführt wird,

und gegebenenfalls eine oder mehrere der folgenden Umwandlungen in jeder gewünschten Folge durchgeführt wird:

i) wenn das erhaltene Produkt eine Base ist, Überführung der Base in ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz davon,

ii) wenn das erhaltene Produkt ein Säureadditionssalz ist, Überführung des Salzes in die Stammbase,

iii) wenn das erhaltene Produkt ein Ester einer Verbindung der Formel I ist, Überführung des Esters in die Stammverbindung der Formel I, ein physiologisch verträgliches Salz davon oder einen unterschiedlichen physiologisch verträglichen Ester davon.

2. Verfahren nach Punkt 1a), dadurch gekennzeichnet, daß die Deblockierung einer Acyl-Blockierungsgruppe durch Hydrolyse bewirkt wird.

3. Verfahren nach Punkt 1a), dadurch gekennzeichnet, daß die Deblockierung von Arylmethyl-Blockierungsgruppen durch Hydrogenolyse bewirkt wird.

4. Verfahren nach Punkt 1a), dadurch gekennzeichnet, daß die Deblockierung von Trialkylsilyl-Blockierungsgruppen durch Solvolyse oder Alkoholyse bewirkt wird.

5. Verfahren nach Punkt 1b), dadurch gekennzeichnet, daß M ein Halogenatom darstellt und die Überführung durch Hydrierung in Gegenwart eines Palladium-Katalysators bwirkt wird.

6. Verfahren nach Punkt 1c), dadurch gekennzeichnet, daß A ein Halogenatom oder einen Acyloxyrest bedeutet.

7. Verfahren nach Punkt 1c) oder Punkt 6, dadurch gekennzeichnet, daß Q ein Wasserstoffatom oder eine Tri-C_{1-4}-alkylsilylgruppe darstellt.