



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.³: C 07 D 473/40
C 07 D 473/18
C 07 D 473/16

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

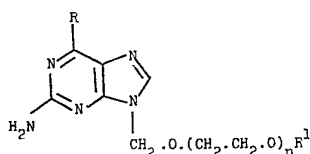
632 759

⑫ Gesuchsnummer:	7002/81	⑦ Inhaber:	The Wellcome Foundation Limited, London NW1 (GB)
⑥ Teilgesuch von:	2572/77		
⑫ Anmeldungsdatum:	01.03.1977		
③ Priorität(en):	01.03.1976 US 662899	⑦ Erfinder:	Howard John Schaeffer, Richmond/VA (US)
⑫ Patent erteilt:	29.10.1982		
④ Patentschrift veröffentlicht:	29.10.1982	⑦ Vertreter:	Brühwiler & Co., Zürich

⑤ Verfahren zur Herstellung neuer substituierter Purine.

⑤ Neue substituierte Purine der Formel I werden durch hydrolytisches Abspalten einer oder mehrerer Schutzgruppen in der 2-, 6- und/oder 9-Stellung hergestellt. Die Symbole in der Formel I haben die im Anspruch 1 genannte Bedeutung.

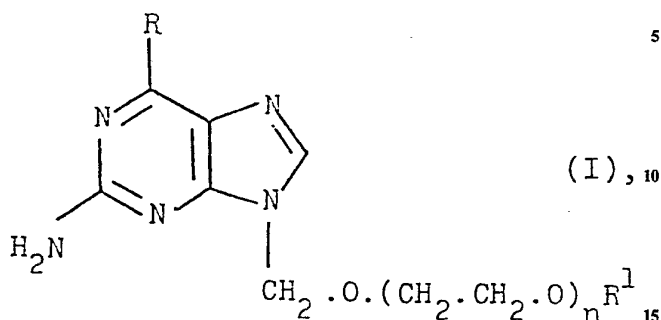
Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze eignen sich zur Bekämpfung von Viren.



(I)

PATENTANSPRÜCHE

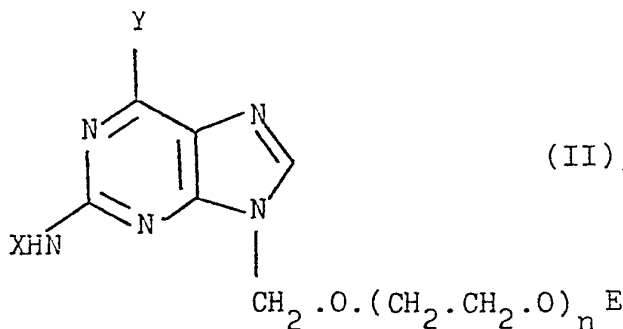
1. Verfahren zur Herstellung neuer substituierter Purine der Formel I



worin R Hydroxy, Amino oder Halogen; R¹ Wasserstoff oder eine Gruppe



wobei R² Wasserstoff, C₁- bis C₈-Alkyl mit gerader oder verzweigter Kette oder eine Arylgruppe mit 6 bis 10 Kohlenstoff- 25 atomen darstellt; und n eine ganze Zahl von 2 bis 10 bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man aus einer Verbindung der Formel II



worin Y Halogen, -NHX oder OX und X ein Wasserstoffatom oder eine hydrolytisch abspaltbare Schutzgruppe und E die gleiche Bedeutung wie R¹ hat oder für eine hydrolytisch abspaltbare Schutzgruppe steht, mit der Massgabe, dass mindestens ein Rest in der Verbindung der Formel II geschützt ist, die Schutzgruppe(n) hydrolytisch abspaltet und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ein Salz überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel I, worin n 2 bis 4 bedeutet, herstellt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, worin n 2 bedeutet, herstellt.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, worin R¹ einer Gruppe



entspricht, wobei R² eine C₁-C₄-Alkylgruppe mit gerader oder verzweigter Kette bedeutet, herstellt.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, worin R eine Aminogruppe bedeutet, herstellt.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch

gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, worin R eine Hydroxygruppe bedeutet, herstellt.

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Y -OX bedeutet und X eine hydrolytisch abspaltbare 5 Trialkylsilylgruppe ist.

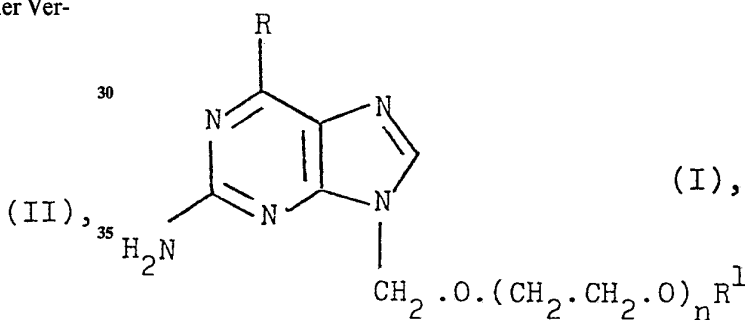
8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass im Rest -NHX X eine hydrolytisch abspaltbare Trialkylsilylgruppe ist.

9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass im Rest -NHX X eine hydrolytisch abspaltbare C₁-C₄-Alkanoylgruppe ist.

10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass E eine hydrolytisch abspaltbare Acyloxyschutzgruppe bedeutet.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer 20 substituierter Purine und deren Salze. Insbesondere werden erfindungsgemäss Derivate von Guanin und 2,6-Diaminopurinen, welche in 9-Stellung eine Seitenkette mit einer sich wiederholenden Einheit aufweisen und die pharmazeutisch annehmbaren Salze dieser Verbindungen hergestellt.

Es wurde nun gefunden, dass substituierte Purine der Formel I



worin R Hydroxy, Amino oder Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom; R¹ Wasserstoff oder eine Gruppe



wobei R² Wasserstoff oder Alkyl mit gerader oder verzweigter Kette und 1 bis 8, vorzugsweise 1 bis 4, Kohlenstoffatomen oder eine Arylgruppe mit 6 oder 10 Kohlenstoffatomen, z.B. Phenyl oder Naphtyl, darstellen; und n eine ganze Zahl von 2 bis 10, vorzugsweise 2 bis 4 und insbesondere 2, bedeuten, sich durch eine Wirkung gegen Viren, insbesondere gegenüber verschiedenen Arten von DNA- und RNA-Viren in vitro auszeichnen. Die Verbindungen sind insbesondere gegenüber Kuhpocken- und Herpesviren, einschliesslich Herpes Simplex, Herpes Zoster und Windpockenviren bei Säugetieren wirksam, welche Krankheiten wie beispielsweise Keratitis herpetica bei Kaninchen und Encephalitis herpetica bei Mäusen hervorgerufen.

60 Gegenstand der Erfindung ist demnach ein Verfahren zur Herstellung einer neuen Verbindung der Formel I, wie oben definiert, oder eines Salzes, insbesondere eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes dieser Verbindung.

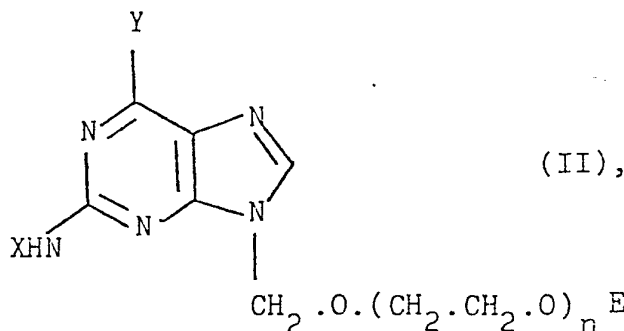
Von den Verbindungen der Formel I sind diejenigen, 65 worin R Amino oder Hydroxy, R¹ Wasserstoff und n 2 bedeuten, sowie deren Salze, besonders bevorzugt, da sie gegenüber Herpes- oder Kuhpockenviren eine ausserordentlich starke Wirkung zeigen.

Aufgrund ihrer ausserordentlich starken antiviralen Wirksamkeit gegen Herpes- oder Kuhpockenviren sind die folgenden Verbindungen besonders bevorzugt:

9-[2-(2-Hydroxyäthoxy)-äthoxymethyl]guanin,
2,6-Diamino-9-[2-(2-hydroxyäthoxy)-äthoxymethyl]purin
und
2-Amino-6-chlor-9-[2-(2-Benzoyloxyäthoxy)-äthoxymethyl]purin.

Für die therapeutische Anwendung besonders geeignete Salze sind diejenigen von pharmazeutisch annehmbaren organischen Säuren wie Milchsäure, Essigsäure, Äpfelsäure oder p-Toluolsulfonsäure sowie Salze von pharmazeutisch annehmbaren Mineralsäuren wie Salzsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure. Falls R eine Hydroxygruppe darstellt, so sind ausserdem die Salze von pharmazeutisch annehmbaren Alkalimetallen brauchbar, wobei das Natriumsalz besonders bevorzugt ist. Ausserdem können andere Salze hergestellt und mittels üblicher Methoden, z.B. doppelte Umsetzung, in für die Behandlung von Virusinfektionen bei Säugetieren geeignete Salze umgewandelt werden.

Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, dass man aus einer Verbindung der Formel II



worin Y Halogen, -NHX oder -OX und X ein Wasserstoffatom oder eine hydrolytisch abspaltbare Schutzgruppe bedeutet und E die gleiche Bedeutung wie R¹ hat oder für eine hydrolytisch abspaltbare Schutzgruppe steht, mit der Massgabe, dass mindestens ein Rest in der Verbindung der Formel II geschützt ist, die Schutzgruppe(n) hydrolytisch abspaltet und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ein Salz überführt.

Bedeutet Y ein Chloratom, so kann dieses durch Hydrolyse, z.B. unter Anwendung alkalischer Bedingungen in eine Hydroxygruppe übergeführt oder durch Aminolyse in eine Aminogruppe umgewandelt werden. Diese Verfahren sind zusammen mit anderen bekannten Methoden in «Heterocyclic Compounds – Fused Pyrimidines Part II Purines», herausgegeben von D.J. Brown (1971), veröffentlicht von Wiley-Interscience, beschrieben.

Ausgangsverbindungen, welche sowohl in der 2-Stellung als auch in der 6-Stellung durch Trialkylsilylgruppen geschützte Aminogruppen aufweisen, können durch Kondensation eines trialkylsilylierten Purins mit einem Halogenmethyläther oder einem Acyloxymethoxyäther hergestellt werden. Die Trialkylsilylschutzgruppen sind sehr labil und können leicht durch Hydrolyse mit alkoholischem oder wässrigem Ammoniak entfernt werden.

Im erfindungsgemässen Verfahren kann sowohl die Aminogruppe in 2-Stellung als auch der Substituent in 6-Stellung reversibel durch eine Schutzgruppe, z.B. eine Trialkylsilylgruppe oder eine aktivierte Acylgruppe geschützt sein.

Alternativ kann ein Metallsalz eines Purins, z.B. das Mer-

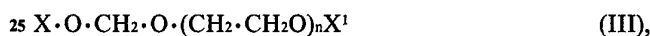
curichloridsalz oder das Thalliumsalz, mit einem Halogenmethyläther in einem Lösungsmittel umgesetzt werden.

Hierfür kommen als Lösungsmittel allgemein aromatische Kohlenwasserstoffe in Betracht. Vor der Herstellung des Salzes sind jedoch zweckmässigerweise alle reaktiven Substituenten am Purin zu schützen, so dass die letzte Stufe bei diesem Verfahren die Abspaltung der Schutzgruppen ist.

Beim erfindungsgemässen Verfahren wird aus der Verbindung II eine Schutzgruppe X durch Hydrolyse entfernt. Derartige Schutzgruppen können beispielsweise eine Acylgruppe oder eine Triphenylmethylgruppe sein.

Die Entacylierung von Verbindungen der Formel II kann vorteilhaft durch basisch katalysierte Hydrolyse, z. B. unter Verwendung eines primären oder sekundären Amins, eines Alkoxids in alkoholischer Lösung oder mit Hilfe einer wässrigen oder alkoholischen Lösung einer anorganischen Base wie Natriumhydroxyd erfolgen. Falls die Schutzgruppe eine Triphenylmethylgruppe ist, so kann diese mittels Säure katalysierter Hydrolyse entfernt werden.

Die geschützten Ausgangsmaterialien der Formel II können durch Kondensation eines geeignet geschützten Purins, welches zusätzlich eine Schutzgruppe in der 9-Stellung aufweist, mit einer Verbindung der Formel III



worin X und X¹, die gleich oder verschieden sind, Schutzgruppen darstellen, erhalten werden. Diese Kondensation wird unter Verwendung eines sauren Katalysators durchgeführt. Die geschützten Purine können durch Behandeln entsprechender Purine mit einem Säureanhydrid oder einem anderen Acylierungsmittel, wie beispielsweise einem Säurehalogenid, hergestellt werden. Die Verbindung der Formel III können durch Behandeln von 1,3-Dioxolan mit einem Säureanhydrid unter Verwendung eines sauren Katalysators wie p-Toluolsulfonsäure erhalten werden. Das Säureanhydrid kann ein gemischtes Anhydrid sein, wodurch eine Verbindung der Formel III, worin X und X¹ verschieden sind, entsteht.

Die Schutzgruppe E in der Verbindung der Formel II kann eine Estergruppe, z.B. eine Acyloxygruppe oder eine Arylmethoxygruppe, z.B. die Benzyloxygruppe sein. Im ersteren Fall kann die Acylgruppe eine aliphatische Gruppe, z.B. die Acetylgruppe, oder eine aromatische Gruppe, z.B. die Benzoylgruppe sein. Beide Arten von Acylgruppen werden durch Hydrolyse vorteilhaft unter milden basischen Bedingungen entfernt. Im allgemeinen reicht Erwärmen mit einer wässrigen Methylaminlösung aus, um die Abspaltung dieser Schutzgruppen zu bewirken.

Ausgangsverbindungen der Formel II können aus einfachsubstituierten Purinen erhalten werden. Derartige Purine sind leicht zugänglich nach an sich bekannten Methoden, wie sie in der Literatur und in Textbüchern wie in «Heterocyclic Compounds – Fused Pyrimidines Part II Purines», herausgegeben von D.J. Brown (1971), veröffentlicht von Wiley-Interscience, beschrieben sind.

Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch annehmbare Salze können zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoff zu pharmazeutischen Zubereitungen verarbeitet werden. In einem besonderen Ausführungsbeispiel einer pharmazeutischen Zubereitung liegt eine Verbindung der Formel I in Form einer «wirksamen Einzeldosis»-Zubereitung vor.

Der im vorhergehenden verwendete Ausdruck «wirksame Einzeldosis» bedeutet eine vorausbestimmte gegen Viren wirksame Menge, die genügt, um in vivo den Virusorganismus zu bekämpfen. Pharmazeutisch annehmbare Träger-

stoffe sind Stoffe, welche sich zur Darreichung des Medikamentes eignen. Sie können fest, flüssig oder gasförmig sein, ausserdem sollen sie inert und medizinisch annehmbar und mit den Wirkstoffen verträglich sein. Diese pharmazeutischen Zubereitungen können parenteral, oral, als Suppositorien oder als Pessar verabreicht werden; ferner können sie lokal als Salbe, Crème, Aerosol, Puder oder in Form von Augen- oder Nasentropfen verabreicht werden. Die jeweilige Zubereitungsform hängt davon ab, ob eine innerliche oder äusserliche Virusinfektion behandelt werden soll.

Bei innerlichen Infektionen werden die Zubereitungen für gewöhnlich oral oder parenteral in einer antiviral wirksamen, nicht toxischen Menge, allgemein in Dosen von 0,1 bis 250, vorzugsweise 0,5 bis 50 mg/kg Körpergewicht des Säugtieres, wobei die Menge des Wirkstoffes unter Bezug auf die freie Base berechnet wird, verabreicht. Bei Menschen werden diese Verbindungen in Form von Einzeldosen und zwar mehrmals täglich in einer Menge von 1 bis 250 mg je Einzeldosis verabreicht.

Für die orale Verabreichung kommen feine Pulver oder Granulate in Betracht, die Verdünnungsmittel, Dispergiermittel und/oder oberflächenaktive Mittel enthalten und in einer Mixtur, entweder in Wasser oder einem Sirup, in Kapseln oder Sachets im trockenen Zustand oder in einer nichtwässrigen Lösung oder Suspension, welche Suspendiermittel enthalten kann, angeboten werden können. Die Zubereitungen für die orale Verabreichung können ausserdem in Form von Tabletten, in welche Bindemittel oder Gleitmittel eingearbeitet werden können, oder in Form einer Suspension in Wasser oder Sirup vorliegen. Ausserdem können, sofern dies erwünscht oder notwendig ist, Geschmacksstoffe, Konservierungsmittel, Suspendiermittel, Dickungsmittel oder Emulgatoren zugesetzt werden. Von den genannten Zubereitungsformen sind Tabletten und Granulate bevorzugt, welche auch mit einem Überzug versehen sein können.

Für die parenterale Verabreichung oder für die Verabreichung in Tropfenform, beispielsweise bei Augeninfektionen, können die Verbindungen in wässriger Lösung in einer Konzentration von 0,1 bis 10%, vorzugsweise 0,1 bis 1% und insbesondere 0,2% (Gew./Vol.), vorliegen. Diese Lösungen können Antioxydantien, Puffer und/oder andere Zusätze enthalten.

Bei Infektionen des Auges oder anderer äusserlicher Gewebe, z.B. im Mund oder auf der Haut, werden die Zubereitungen bevorzugt direkt auf den infizierten Teil des Körpers als topische Salbe oder Crème aufgebracht. Die Verbindungen können in einer Salbe, beispielsweise mit einer wasserlöslichen Salbengrundlage, oder in einer Crème, beispielsweise mit einer Öl-in-Wasser-Crémegrundlage, in einer Konzentration von 0,1 bis 10%, vorzugsweise 0,3 bis 3% und insbesondere 1% (Gew./Vol.), verabreicht werden.

Die Verabreichung erfolgt vorzugsweise durch lokale Anwendung oder auf oralem oder parenteralem Wege.

Die nachstehenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung.

Beispiel 1

9-[2-(2-Hydroxyäthoxy)äthoxymethyl]guanin
3,34 g Silberacetat werden unter Köhlen und Rühren zu einer Lösung von 5,18 g 2-(2-Benzoyloxyäthoxy)äthoxymethylchlorid in 15 ml trockenem Acetonitril zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Der Niederschlag wird durch Filtrieren entfernt und das Filtrat unter vermindertem Druck bei 35°C eingedampft. Man erhält 5,5 g 2-(2-Benzoyloxyäthoxy)äthoxymethylacetat als ein hellgelbes Öl. NMR- und Infrarotspektrum stimmen mit dieser Struktur überein.

Ein Gemisch von 1,31 g Guanindiacetat, 2,37 g 2-(2-Benzoyloxyäthoxy)äthoxymethylacetat, 32 ml p-Toluolsulfonsäure und 5,2 g Mineralöl wird 18 Stunden unter Rühren bei 120°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und das Mineralöl dekantiert. Der Rückstand wird mit Benzol verrieben und das Benzol abdekantiert. Zu dem Rückstand werden 10 ml 40%iges wässriges Methylamin zugesetzt und das Gemisch in einem Dampfbad 30 Minuten erhitzt. Das Wasser und Methylamin werden unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit heissem Äthanol extrahiert. Das in Äthanol unlösliche Material wird in siedendem Methanol gelöst, filtriert, auf 125 ml konzentriert und bei Zimmertemperatur gekühlt. Es fallen 166 mg eines nichtreinen Produktes aus, die durch Filtrieren entfernt werden. Das Filtrat wird schnell abgekühlt und liefert 80 mg 9-[2-(2-Hydroxyäthoxy)äthoxymethyl]guanin, Schmelzpunkt 184 bis 187°C.

Beispiel 2

9-(10-Hydroxy-2,5,8-trioxadecyl)guanin

a) 61,06 g Benzoesäure, 150,17 g Triäthylenglykol und 15 g Kationenaustauscherharz AG-50W-X4 in der Wasserstoffform (Korngrösse 0,305 bis 0,150 mm) werden zu 183 ml Toluol zugesetzt und das Gemisch 18 Stunden in einer Apparatur, die mit einer Falle zur Entfernung des gebildeten Wassers ausgestattet ist, unter Rückfluss erhitzt. Das Toluol wird dann durch Verdampfen unter vermindertem Druck entfernt. Die zurückbleibende Flüssigkeit wird unter vermindertem Druck destilliert und ergibt 85,3 g 8-Benzoyloxy-3,6-dioxaoctylalkohol, Siedepunkt 172 bis 175°C/0,1 mm Hg.

b) Chlorwasserstoffgas wird durch eine auf 0°C abgeschreckte Aufschlammung von 10,0 g 8-Benzoyloxy-3,6-dioxaoctylalkohol und 1,18 g Paraformaldehyd in 100 ml trockenem Dichlormethan unter Rühren geleitet, bis das Gemisch gesättigt ist. Die ölige Suspension wird über Nacht über Calciumchlorid und ein 3A-Molekularsieb getrocknet, filtriert und bei einer Badtemperatur von 30°C durch Entspannungsverdampfung eingeengt. Man erhält 11,9 g 10-Benzoyloxy-2,5,8-trioxadecylchlorid als ein farbloses Öl. Das NMR-Spektrum bestätigt die Struktur.

c) Zu einer Lösung von 5,48 g 10-Benzoyloxy-2,5,8-trioxadecylchlorid in 25 ml trockenem Acetonitril werden portionsweise unter Rühren 3,02 g Silberacetat zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 5 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt und dann durch zwei aufeinanderfolgende Celite-Kissen filtriert. Der Niederschlag und die Filterkissen werden mit Acetonitril gewaschen und die vereinigten Acetonitrillösungen unter vermindertem Druck bei einer Badtemperatur von 30°C eingedampft. Dies ergibt 3,7 g 10-Benzoyloxy-2,5,8-trioxadecylacetat als einen gelben halbfesten Stoff. Das NMR-Spektrum bestätigt die Struktur.

d) Eine Aufschlammung von 2,47 g Diacetylguanin, 3,754 g 10-Benzoyloxy-2,5,8-trioxadecylacetat und 60 mg p-Toluolsulfonsäure in 8 g Mineralöl (schweres Domestic Saybolt, Viskosität 335/350) wird unter Rühren bei 120°C/18 mm HG 18 Stunden erhitzt. Das Mineralöl wird von dem dunklen, pastenartigen Gemisch abdekantiert und der Rückstand gründlich mit Benzol verrieben. Das in Benzol unlösliche Material wird in Chloroform/Methanol (1:1) suspendiert und durch Entspannungsverdampfung eingeengt. Der erhaltene schokoladenfarbene Feststoff, 2-Acetamido-9-(10-benzoyloxy-2,5,8-trioxadecyl)hypoxanthin, wird in 40%igem wässrigem Methylamin gelöst und auf einem Dampfbad 30 Minuten erhitzt. Das wässrige Methylamin wird durch Verdampfen unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit heissem Aceton extrahiert.

Das in Aceton unlösliche Material wird in siedendem Äthanol gelöst, mit Aktivkohle behandelt, filtriert und konzentriert. Die Lösung lässt man abkühlen, worauf 200 mg 9-(10-Hydroxy-2,5,8-trioxadecyl)guanin auskristallisieren, Schmelzpunkt 142 bis 147°C.

Beispiel 3

9-[2-(2-Benzoyloxyäthoxy)äthoxymethyl]guanin

Ein Gemisch von 9,7 g tris-Trimethylsilylguanin, 4,8 ml Triäthylamin und 8,16 g 2-(2-Benzoyloxyäthoxy)äthoxymethylchlorid in 50 ml trockenem Toluol wird 18 Stunden unter Stickstoff bei Rückflusstemperatur erhitzt. Die rötliche Lösung wird durch Entspannungsverdampfung eingengt, der Rückstand in Methanol auf einem Dampfbad 30 Minuten digeriert und dann zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird einige Male mit siedendem Methanol extrahiert und die vereinigten Extrakte konzentriert und abgekühlt. Der erhaltene Niederschlag (3,6 g) wird nochmals in Methanol gelöst und mit Silicagel eingedampft. Die erhaltenen Feststoffe werden auf eine Säule von 72 g Silicagel in Chloroform gegeben und das gewünschte 9-Isomer mit Methanol-Chloroform (5:95) eluiert. Das Lösungsmittel wird verdampft, der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert und liefert 1,8 g 9-[2-(2-Benzoyloxyäthoxy)äthoxymethyl]guanin, Schmelzpunkt 168 bis 173°C.

Beispiel 4

9-[2-(2-Hydroxyäthoxy)äthoxymethyl]guanin

3,0 g 9-[2-(2-Benzoyloxyäthoxy)äthoxymethyl]guanin, hergestellt gemäß Beispiel 3, werden in 40%igem wässrigem Methylamin gelöst und 30 Minuten auf einem Dampfbad erhitzt. Das wässrige Methylamin wird unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand gründlich mit Äther verrieben. Der unlösliche Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert und liefert 9-[2-(2-Hydroxyäthoxy)äthoxymethyl]guanin (1,3 g), Schmelzpunkt 181 bis 183°C.

Zubereitungen mit den erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen:

a) Eine Tablettenzubereitung, die ein Gemisch von 100 mg 9-(2-Formyloxyäthoxymethyl)guanin, 200 mg Lactose, 50 mg Stärke, 5 mg Polyvinylpyrrolidon und 4 mg Magnesiumstearat enthält, wird durch Feuchtgranulieren hergestellt.

b) Eine Tablettenzubereitung, die ein Gemisch von 100 mg 2-Amino-6-chlor-9-[2-(2-benzoyloxyäthoxyäthoxy)äthoxymethyl]-purin, 200 mg Lactose, 50 mg Stärke, 5 mg Polyvinylpyrrolidon und 4 mg Stärke enthält, wird durch Feuchtgranulieren hergestellt.

c) Eine Tablettenzubereitung, die ein Gemisch von 100 mg 2,6-Diamino-9-[2-(2-hydroxyäthoxy)äthoxymethyl]purin, 200 mg Lactose, 50 mg Stärke, 5 mg Polyvinylpyrrolidon und 4 mg Magnesiumstearat enthält, wird durch Feuchtgranulieren hergestellt.

d) Öl-in-Wasser-Crèmegrundlage
 9-[2-(2-Hydroxyäthoxy)äthoxymethyl]guanin 5,0 g
 wasserfreies Lanolin 20,0 g
 Polysorbat 60 4,0 g
 Sorbitanmonopalmitat 2,0 g
 leichtes flüssiges Paraffin 4,0 g
 Propylenglykol 5,0 g
 Methylhydroxybenzoat 0,1 g
 gereinigtes Wasser bis zu 100,0 g

e) Wasserlösliche Salbengrundlage
 9-[2-(2-Hydroxyäthoxy)äthoxymethyl]guanin 0,5 g
 Glycerin 15,0 g
 Macrogol 300 20,0 g
 Polyäthylenglykol 1500 64,5 g