



**República Federativa do Brasil**  
Ministério da Indústria, Comércio Exterior  
e Serviços  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) PI 9809126-3 B1**

**(22) Data do Depósito: 14/05/1998**

**(45) Data de Concessão: 06/02/2018**



---

**(54) Título:** COMPOSTO,USO E PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DO MESMO,E,FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA

**(51) Int.Cl.:** C07D 473/16; A61K 31/52

**(30) Prioridade Unionista:** 17/05/1997 GB 9709945.1

**(73) Titular(es):** GLAXO GROUP LIMITED

**(72) Inventor(es):** ALASTAIR COUPER BRODIE; MARTIN FRANCIS JONES; JOHN FREDERICK SEAGER; CHRISTOPHER JOHN WALLIS

“COMPOSTO, USO E PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DO MESMO, E, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA”

A presente invenção refere-se a um novo sal de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol  
5 ou a um seu solvato, às formulações farmacêuticas contendo um tal composto e ao seu uso em medicina, especificamente no tratamento de infecção causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e pelo vírus da hepatite B.

(1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-  
10 il)-2-ciclopenteno-1-metanol (“o composto”) e seu uso antiviral, especialmente contra infecções causadas por HIV, é descrito no relatório descritivo de patente europeia de número 0434450 que também se refere aos derivados farmacêuticamente aceitáveis de modo específico sais, ésteres e sais de tais ésteres do composto, e em particular descreve sais de  
15 cloridrato do composto. Em adição pedido de patente PCT de número PCT GB95/02014 descreve o sal de succinato do composto acima.

O composto (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol está correntemente sob  
20 investigação química como um agente farmacêutico anti-HIV. Há uma necessidade de o composto ser preparado em uma forma apropriada para fácil isolamento em fabricação de grande escala, e para fácil formulação em um produto aceitável para administração em humanos. Verificamos que a fabricação da base livre do composto produz um sólido amorfo que captura solventes e é, portanto, inadequado para purificação em grande  
25 escala, ou para formulação, sem procedimentos de purificação adicionais. Embora o sal de succinato descrito no pedido de patente PCT de número PCT/GB95/02014 apresente vantagens em sua preparação, por exemplo, ele forma o sal facilmente a partir de razões estequiométricas de ácido e de base e cristaliza muito facilmente da solução, ele não é um

componente ideal para formulação farmacêutica, em especial para preparação de tabletes. Em particular, o sal de succinato do composto aglomera-se para formar uma massa "informe" que não fluirá facilmente e é portanto inadequada para uso em máquinas comerciais preparadoras de tablete, de tal modo que uma etapa de processamento extra de moagem de elevada energia é requerida para dar um tamanho de partícula uniforme. Uma complicação adicional que acompanha a formulação do sal de succinato do composto é que ele pode existir em várias formas cristalinas, cada forma possuindo propriedades físicas ligeiramente diferentes. A preparação do sal de succinato do composto requer atenção cuidadosa para evitar a preparação de formas não desejadas, que se formadas requererão reprocessamento para a forma desejada.

Verificamos que as vantagens do sal de hemissulfato do composto sobre os sais de cloridrato e de succinato descritos torna o sal de hemissulfato particularmente apropriado e vantajoso para a preparação em grande escala, e em particular para o uso na preparação de formulações farmacêuticas. Especificamente o sal de hemissulfato forma um pó de livre fluidez, que apresenta qualquer tendência de aglomeração, e que é facilmente escoado e compactado, e portanto é ideal para o uso em máquinas comerciais de preparação de tablete sem a necessidade de moagem. É crido que o sal existe como uma única forma cristalina e mórfica. O sal não hidrata ou solvata prontamente (por exemplo durante armazenagem). O sal é filtrado e secado prontamente, promovendo portanto fácil preparação. Uma outra vantagem é a solubilidade aquosa mais elevada do hemissulfato em comparação com a do succinato, o que torna o hemissulfato particularmente apropriado para a preparação de formulações líquidas.

Também verificamos que se o sal de hemissulfato for preparado por um processo de 'troca salina', isto é pela conversão de um sal precursor de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-

Sal ideal

?

ciclopenteno-1-metanol, em particular o sal de glutarato ou de succinato, é obténivel um enriquecimento na pureza óptica em relação: aquela do sal precursor. Assim, a necessidade de quaisquer outras etapas de preparação ou de purificação para aumentar a pureza óptica do produto de sal de hemissulfato pode ser reduzida ou eliminada.

De acordo com o primeiro aspecto da invenção é proporcionado o sal de hemissulfato de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol ou um seu solvato, incluindo um seu hidrato, daqui por diante referido como o composto de acordo com a invenção.

Para evitar dúvidas, como aqui usado, o sal de hemissulfato de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol significa o sal formado entre (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol e ácido sulfúrico em uma razão estequiométrica de 2:1.

Outros aspectos da invenção incluem:

- a) O composto da invenção para uso em medicina, em particular no tratamento de infecções virais, especificamente de uma infecção causada por HIV ou por HBV.
- b) Um processo para o tratamento de uma infecção viral em particular uma infecção causada por HIV ou por HBV em um humano que compreende a administração ao citado humano de uma quantidade efetiva do composto de acordo com a invenção.
- c) Uso de um composto de acordo com a invenção na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção viral particularmente uma infecção causada por HIV ou HBV.

O composto da invenção é em particular útil para o tratamento de infecções causadas por HIV.

Será reconhecido por aquelas pessoas experientes na arte que

referência aqui ao tratamento se estende à profilaxia bem como ao tratamento de infecções ou sintomas estabelecidos.

Exemplos de condições clínicas causadas por infecções de HIV que podem ser tratadas de acordo com a invenção incluem síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) ou sintomas que frequentemente precedem a AIDS, ou condições clínicas relacionadas tais como complexo relacionado à AIDS (ARC), linfadenopatia progressiva generalizada (PGL), sarcoma de Kaposi, púrpura trombocitopênica, condições neurológicas relacionadas à AIDS, tais como esclerose múltipla ou paraparesia tropical e também condições HIV-positivas e de anticorpo-positivas de anti-HIV incluindo pacientes aidéticos assintomáticos.

Os compostos da invenção podem ser administrados sozinhos ou em combinação com outros agentes terapêuticos adequados no tratamento de infecções de HIV, tais como inibidores de nucleosídeo-transcriptase-reversa (NRTIs) por exemplo zidovudina, zalcitabina, lamivudina, didanosina, estaviduna, 5-cloro-2',3'-didesóxi-3'-fluoro-uridina, adefovir e (2R,5S)-5-fluoro-1-[2-(hidróxi-metil)-1,3-oxatiolan-5-il]-citosina, lovarida, não-NRTIs por exemplo neviraparina, delavuridina,  $\alpha$ -APA, HBY-1293 e inibidores de efavirenz HIV protease por exemplo saquinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir e VX-478, outros agentes anti-HIV por exemplo imuno-moduladores, CD4 solúveis, por exemplo interleucina II, eritropoetina, tucaresol, e interferons por exemplo  $\alpha$ -interferon. Em adição, o composto da invenção pode ser administrado em combinação com outros agentes terapêuticos adequados no tratamento de infecções de HIV por exemplo lamuvidina, (2R,5S)-5-fluoro-1-[2-(hidróxi-metil)-1,3-oxatiolan-5-il]-citosina, imuno-moduladores, e interferons como descritos acima. Tais combinações podem ser administradas juntas ou seqüencialmente desde que qualquer duração entre a administração de cada agente terapêutico não diminua seu efeito aditivo.

Embora seja possível que o composto da invenção seja administrado como o agente químico puro, é preferível e vantajoso apresentar o composto da invenção como uma formulação farmacêutica, e como tal representa um outro aspecto da invenção. A formulação farmacêutica compreende o composto da invenção juntamente com um ou mais veículos apropriados para o mesmo e opcionalmente outros agentes terapêuticos. O(s) veículo(s) tem (têm) que ser "aceitável(eis)" no sentido de ser(em) compatível(eis) com os outros ingredientes da formulação e não ser(em) prejudicial(ais) para seus recipientes.

10 Os compostos de acordo com a invenção podem ser administrados por qualquer rota apropriada à condição a ser tratada, rotas adequadas incluem oral, retal, nasal, tópica (incluindo transdermal, oral, sublingual), vaginal e parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular, intravenosa, intradermal, intratecal e epidural). Será reconhecido que a rota preferida pode variar com, por exemplo, a condição do recipiente.

15 Para cada uma das indicações e utilidades indicadas acima a quantidade requerida de ingrediente ativo individual dependerá de numerosos fatores incluindo a severidade da condição a ser tratada e a identidade do recipiente e por fim ficará sob o discernimento do médico atendente. Em geral, entretanto, para cada uma destas utilidades e indicações, uma dose efetiva, apropriada, estará dentro da faixa de 1 a 20 mg por quilograma de peso corporal do recipiente por dia, preferivelmente dentro da faixa de 3 a 90 mg por quilograma de peso corporal do recipiente por dia e mais preferivelmente dentro da faixa de 5 a 60 mg por quilograma de peso corporal do recipiente por dia. A dose pode, se desejado, ser apresentada como duas, três, quatro ou mais subdoses administradas em intervalos apropriados durante o dia.

20 As formulações incluem aquelas adequadas para administração oral, retal, nasal, tópica (incluindo, oral, sublingual), vaginal e

parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular, intravenosa, intradermal, intratecal e epidural). As formulações podem convenientemente ser apresentadas na forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por qualquer um dos processos bem conhecidos na arte da farmácia. Tais processos incluem a etapa de associação do ingrediente ativo com o veículo que constitui um ou mais ingredientes acessórios. Em geral as formulações são preparadas pela associação uniforme e íntima do ingrediente ativo com veículos líquidos ou veículos sólidos finamente divididos ou ambos, e depois, se necessário, moldagem do produto.

10                   Formulações da presente invenção apropriadas para administração oral podem se apresentar como unidades discretas tais como cápsulas, selos ou tabletes cada um contendo uma quantidade predeterminada de ingrediente ativo; como um pó ou grânulos; como uma solução ou suspensão em um líquido aquoso ou um líquido não-aquoso; ou como uma emulsão líquida de óleo-em-água ou uma emulsão líquida de água-em-óleo. O ingrediente ativo também pode ser apresentado como um bolo, ou uma pasta, ou pode estar contido dentro de lipossomas.

Um tablete pode ser preparado pela compressão ou moldagem, opcionalmente com um ou mais ingredientes acessórios. Tabletes comprimidos podem ser preparados pela compressão, em uma máquina adequada, do ingrediente ativo em uma forma de livre fluidez tal como um pó ou grânulos, opcionalmente misturado com um agente aglutinante (por exemplo, povidona, gelatina, hidróxi-propil-metil-celulose), lubrificante, diluente inerte, desintegrante (por exemplo amido-glicolato de sódio, povidona reticulada, sódio-carbóxi-metil-celulose reticulada), agente tensoativo ou dispersante. Tabletes moldados podem ser preparados pela moldagem, em uma máquina adequada, de uma mistura de composto em pó umedecido com um diluente líquido inerte. Os tabletes podem opcionalmente ser revestidos ou proporcionados com traço divisório no meio e podem ser

formulados de modo a proporcionar liberação lenta ou controlada do ingrediente ativo contido neles usando, por exemplo, hidróxi-propil-metil-celulose em proporções variadas para proporcionar o perfil de liberação desejado.

5                    Uma cápsula pode ser preparada pelo enchimento com um pó solto ou comprimido ou por meio de uma máquina de enchimento apropriada, opcionalmente com um ou mais aditivos. Exemplos de aditivos adequados incluem agentes aglutinantes tais como povidona, gelatina, lubrificantes, diluentes inertes, desintegrantes como para tabletes. Cápsulas também podem  
10 ser formuladas para conterem pelotas ou subunidades discretas para proporcionar liberação lenta ou controlada do ingrediente delineado. Isto pode ser conseguido pela extrusão e esferonização de uma mistura úmida de droga mais um ácido de extrusão (por exemplo celulose microcristalina) mais um diluente tal como lactose. As esferas assim produzidas podem ser  
15 revestidas com uma membrana semipermeável (por exemplo etil-celulose, Eudragit WE30D) para produzir propriedades de liberação prolongada.

Para infecções oculares ou de outros tecido externos, por exemplo, boca e pele, as formulações são preferivelmente aplicadas como um unguento tópico ou creme contendo o ingrediente ativo em uma quantidade  
20 de, por exemplo, 0,075 a 20% em peso, preferivelmente 0,2 a 15% em peso e mais preferivelmente 0,5 a 10% em peso. Quando formulados em um unguento, os ingredientes ativos podem ser empregados com uma base de unguento quer parafínica quer miscível em água. Alternativamente, os ingredientes ácidos podem ser formulados em uma base cremosa ou em uma  
25 base cremosa de óleo-em-água ou em uma base de água-em-óleo.

Se desejado, a fase aquosa da base cremosa pode incluir, por exemplo, pelo menos 40-45% em peso de um álcool poli-hídrico, isto é um álcool possuindo dois ou mais grupos hidroxila tal como propilenoglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol e poli(etilenoglicol) e suas

misturas. As formulações tópicas pode incluir desejavelmente um composto que aumente a absorção ou penetração do ingrediente ativo através da pele ou de outras áreas afetadas. Exemplos de tais agentes aumentadores de penetração dermal incluem dimetilsulfóxido e análogos relacionados.

5 A fase oleosa das emulsões desta invenção pode ser constituída de ingredientes conhecidos em uma maneira conhecida. Embora esta fase possa compreender meramente um emulsificador (de outro modo conhecido como um agente de emulsão), ela compreende desejavelmente uma mistura de pelo menos um emulsificador com uma gordura ou um óleo  
10 ou com ambos uma gordura e um óleo. De preferência, um emulsificador hidrofílico é incluído junto com um emulsificador lipofílico que atua como um estabilizador. Também é preferida a inclusão de ambos um óleo e uma gordura. Juntos, o(s) emulsificador(es) com ou sem estabilizador(es) compõem a denominada cera emulsificadora, a cera junta com o óleo e/ou a  
15 gordura compõe a denominada base de unguento emulsificadora que forma a fase oleosa dispersa das formulações cremosas.

Agentes de emulsão e estabilizadores de emulsão adequados para uso na formulação da presente invenção incluem Tween 60, Span 80, cetostearyl-álcool, miristil-álcool, monoestearato de glicerila e lauril-sulfato de sódio.  
20

De acordo com um primeiro processo (A), o composto da invenção pode ser preparado pela mistura de ácido sulfúrico e (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol em uma razão estequiométrica de cerca de 1:2, preferivelmente em solução,  
25 como em um solvente orgânico aquoso, preferivelmente em temperatura elevada, com maior preferência na temperatura de refluxo do sistema de solvente escolhido. Durante esfriamento formam cristais do composto da invenção. De preferência cristalização é efetuada pela 'semeadura' da solução com uma pequena quantidade de composto da invenção. Lavagem e

recristalização opcionais podem ser usadas para aumentar a pureza do produto.

De acordo com um processo alternativo (B), o composto da invenção pode ser formado pela mistura de monossulfato de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol (sal 1:1) e (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol em uma razão molar substancialmente de 1:1 em solução.

Um processo (C) particularmente vantajoso para a preparação do composto da invenção compreende a conversão de um sal de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol ao composto da invenção. Sais adequados para conversão incluem sais de ácido dicarboxílico tais como os sais de succinato, glutarato, hemi-suberato (isto é sal formado de 2:1, base : ácido subérico), adipato, fumarato, hemi-sebaçato (isto é sal formado de 2:1, base : ácido sebácico), e pimelato. Misturas de sais de ácido dicarboxílico podem ser empregadas. Uso de sais de succinato e glutarato é preferido. Preparação de sal de succinato está descrita no pedido PCT de número PCT/GB95/02014. Outros sais de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol úteis para conversão ao hemissulfato incluem sais de benzoato e de salicilato e suas misturas. Tais sais representam um outro aspecto da invenção.

Em um aspecto preferido da presente invenção, a conversão pode ser efetuada pela mistura de ácido sulfúrico e um sal de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol diferente do hemissulfato na razão estequiométrica apropriada. Para evitar dúvidas, a razão estequiométrica adequada (isto é sal de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol: ácido sulfúrico) será de 2:1 se o sal for um sal de 1:1 (isto é a razão de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol

para ácido é de 1:1) e 1:1 se o sal for um sal de 2:1 (isto é a razão de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-  
5 metanol para ácido é de 2:1). A misturação é preferivelmente realizada em  
solução, com maior preferência em um solvente orgânico aquoso,  
preferivelmente em temperatura elevada, com maior preferência na  
temperatura de refluxo do sistema de solvente escolhido. Os cristais de  
hemissulfato são formados durante esfriamento da mistura reacional,  
opcionalmente com sementeira, como previamente descrito. Este processo de  
interconversão salina proporciona vantagens em termos de pureza do  
10 composto da invenção obtido pelo mesmo.

Um aspecto particularmente vantajoso do processo de  
conversão dos sais acima mencionados ao hemissulfato é que a conversão  
resulta em um aumento da pureza óptica, isto é há uma quantidade do  
isômero (1R,4S) não desejado no composto da invenção, assim produzido,  
15 menor do que a no sal inicial.

Solventes adequados para uso nos processos da invenção  
incluem álcoois tais como, por exemplo, etanol ou propan-2-ol. Tais  
solventes podem ser utilizados sozinhos ou misturados, opcionalmente na  
presença de um outro solvente orgânico, tal como acetona, ou na presença de  
20 água, formando deste modo uma mistura de solvente orgânica aquosa.

O composto (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-  
purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol pode ser sintetizado de acordo com o  
relatório descritivo de patente europeia de número 0434450 ou  
alternativamente com o pedido PCT de número PCT/GB/9500225 que são  
25 aqui incorporados como referência.

O sal de succinato do composto (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-  
(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol pode ser  
sintetizado de acordo com o pedido de patente PCT de número  
PCT/GB95/02014, que é aqui incorporado como referência.

A invenção é adicionalmente descrita nos seguintes exemplos que são sua ilustração e não sua limitação.

Como usado nos seguintes exemplos, IMS significa álcoois desnaturados (etanol desnaturado) e IPA significa propan-2-ol.

5 Intermediário 1

**Preparação de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol**

10 Sal de cloridrato de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol (EP0434450 (80 g)) foi aquecido sob refluxo em álcoois industriais metilados (800 ml) com ciclopropilamina (110 ml) por cerca de 5 h. A mistura foi esfriada para 70-75°C e uma solução aquosa de hidróxido de sódio (10 M, 55 ml, 2 equivalentes molares) foi adicionada por gotejamento. A suspensão resultante foi esfriada para 20-25°C e filtrada, os sólidos coletados foram lavados com IMS (2 x 60 ml). Os filtrados e lavagens  
15 combinados foram tratados com carvão (8 g) e auxiliar de filtração Harbolite J2 (4 g) e depois aquecidos para 40-50°C. Após cerca de 0,5 h, a mistura foi esfriada para 15-20°C e os sólidos foram removidos por filtração, lavados com IMS (2 x 160 ml e 1 x 80 ml) e os filtrados e lavagens combinados  
20 foram concentrados por destilação sob pressão reduzida para um volume residual de cerca de 240 ml. IMS (560 ml) foi adicionado e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida para um volume residual de cerca de 240 ml. A diluição e a reconcentração foram repetidas e o concentrado resultante foi diluído com IMS (240 ml) e aquecido para obter uma solução completa que foi dividida em quatro porções iguais.

25 Uma porção foi concentrada por destilação sob pressão reduzida para um volume residual de cerca de 60 ml. Acetona (140 ml) foi adicionada e a mistura foi reconcentrada para cerca de 60 ml. Estas diluição e reconcentração foram repetidas duas vezes para dar um volume de fluido de cerca de 80 ml. A suspensão resultante foi esfriada para 0-5°C e o produto foi

filtrado, lavado com acetona fria (0-5°C) (2 x 40 ml) e seco em vácuo para dar o composto do título como um sólido laranja (16,8 g, 90%); <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O) δ: 7,71 (s, 1, CH de purina), 6,22 (m, 1, =CH), 5,93 (m, 1, =CH), 5,37 (m, 1, NCH), 3,61 (m, 2, OCH<sub>2</sub>), 3,04 (br m, 1, CH de ciclopropila), 2,82 (br m, 1, CH), 2,80-2,70 (m, 1, CH), 1,58-1,50 (m, 1, CH), 0,90-0,60 (m, 4, 2 x CH<sub>2</sub> de ciclopropila).

#### Exemplo A

#### **Preparação de sal de hemissulfato de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol**

10 Uma mistura agitada de água (25 ml) e IPA (100 ml) foi aquecida para 45-55°C e sal de succinato de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol (WO96/06844 (50 g)) foi adicionado, e lavado com IPA (12,5 ml). A mistura foi aquecida sob refluxo por cerca de 0,5 h para dar uma solução transparente e depois foi

15 esfriada para 65-75°C e uma solução de ácido sulfúrico concentrado (6,07 g) em água (12,5 g) foi adicionada. Uma mistura de IPA (37,5 ml) e água (12,5 ml) foi adicionada e a solução foi esfriada para 45-55°C, durante o qual foi adicionada uma semente de autêntico sal de hemissulfato de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol.

20 Após agitação nesta faixa de temperatura por cerca de 1 h para permitir cristalização estabelecida, mais IPA (300 ml) foi adicionado, mantendo a temperatura da mistura dentro da faixa de 45-55°C. A suspensão foi esfriada para 0-5°C durante cerca de 2 h, e o produto foi filtrado, lavado com IPA (2 x 75 ml), e seco em vácuo a 40-45°C para dar o composto do título como um

25 pó castanho (34,3 g, 90%), ponto de fusão 224-225°C (decomposição); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,76 (br m, 1, NH de purina), 8,53 (vbr m, 1, NH), 7,80 (s, 1, CH de purina), 6,67 (br m, 1, NH<sub>2</sub>), 6,13 (m, 1, =CH), 5,87 (m, 1, =CH), 5,40 (m, 1, NCH), 3,45 (d, J = 5,8 Hz, 2, OCH<sub>2</sub>), 2,96 (br m, 1, CH de ciclopropila), 2,87 (m, 1, CH), 2,67-2,57 (m, 1, CH), 1,65-1,55 (m, 1, CH),

0,84-0,64 (m, 4, 2 x CH<sub>2</sub> de ciclopropila)

Exemplo B

**Preparação de sal de hemissulfato de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol**

5 Uma suspensão agitada de sal de succinato de hemissulfato de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol: (WO96/06844 (1000 g)) em álcool industrial metilado (IMS) (7000 ml) foi aquecida sob refluxo por cerca de 0,5 h para obter uma solução transparente. O solução foi esfriada para cerca de 70°C e uma solução de

10 ácido sulfúrico concentração (121 g) em IMS (1000 ml) foi adicionada. Após sementeadura com autêntico sal de hemissulfato de hemissulfato de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol, a mistura foi agitada a cerca de 70°C para permitir cristalização do produto. Após cerca de 0,5 h, a mistura foi esfriada para 20-30°C durante cerca de 2 h.

15 A mistura foi filtrada, o bolo foi lavado com IMS (2 x 2000 ml) e seco em vácuo a 40-50°C para dar o composto do título como um pó castanho (764 g, 82%), espectros idênticos aos do produto do exemplo A.

Exemplo C

**Preparação de sal de hemissulfato de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol**

20 Uma suspensão de sal de succinato de hemissulfato de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol: (10 g) em álcool industrial metilado (IMS) (30 ml) e água (5 ml) foi aquecida sob refluxo por cerca de 0,5 h para obter uma solução

25 transparente. O solução foi esfriada para cerca de 55-65°C e uma solução de ácido sulfúrico concentração (1,21 g) em água (2,5 ml) foi adicionada, seguida por uma mistura de IMS (7,5 ml) e água (2,5 ml). A solução foi adicionalmente esfriada para 45-55°C e acetona (80 ml) foi adicionada durante cerca de 0,25 h na mistura dentro desta faixa de temperatura. A

suspensão resultante foi esfriada para 0-5°C durante cerca de 1 h. O produto foi filtrado, lavado com acetona (2 x 10 ml) e seco em vácuo a 40-45°C para dar o composto do título como um pó castanho (6,28 g, 82%) que foi espectroscopicamente idêntico ao produto do exemplo A.

5 Exemplo D

**Preparação de sal de hemissulfato de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol**

(1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol (Intermediário 1) (5,98 g) foi suspenso em IMS (40 ml) e a suspensão foi aquecida sob refluxo por cerca de 0,5 h. A mistura foi esfriada para 70-75°C e a mistura de uma solução de ácido sulfúrico concentrado em IMS (10 M, 1,03 ml, 0,5 equivalente molar) e IMS (10 ml) foi adicionada por gotejamento. O ácido foi lavado para dentro da mistura com mais IMS (10 ml) e a suspensão resultante foi esfriada para 0-5°C. O produto foi isolado por filtração, lavado com IMS (2 x 12 ml) e seco em vácuo a 40-45°C para dar o composto do título como um sólido amarelo pálido (6,15 g, 88%), de espectro idêntico ao do produto do exemplo A.

Exemplo E

20 **Preparação de sal de hemissulfato de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol**

Uma outra porção da solução em IMS do Intermediário 1 foi aquecida para 75-80°C para garantir completa dissolução. Esta foi esfriada para 70-75°C e uma solução de ácido sulfúrico concentrado (3,90 g) em IMS (30 ml) foi adicionada por gotejamento, para dar uma suspensão laranja. A mistura foi esfriada para 0-5°C durante cerca de 2 h e o produto foi filtrado, lavado com IMS (2 x 40 ml) e seco em vácuo a 40-45°C para dar o composto do título como um sólido amarelo/laranja (17,7 g, 76%), espectros idênticos aos do produto do exemplo A.

Deste produto, 5,0 g foram suspensos em uma mistura de

isopropanol (IPA) (40 ml) e água (10 ml) e aquecidos sob refluxo por cerca de 0,5 h e depois foram permitidos esfriar para 55-60°C, durante o qual sementes de autêntico sal de hemissulfato de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol foram adicionadas. A suspensão foi esfriada mais para 0-5°C e a temperatura foi mantida por cerca de 1 h. O sólido foi filtrado, lavado com IPA (2 x 5 ml) e seco em vácuo a 40-45°C para dar o composto do título como um pó amarelado (4,4 g, 88%), espectros idênticos aos do produto do exemplo A.

#### Exemplo F

#### 10 **Preparação de sal de benzoato de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol**

Sal de cloridrato de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol EP0434450 (70 g) foi aquecido sob refluxo em IMS (700 ml) com ciclopropilamina (94,5 ml) por cerca de 4 h. A solução foi esfriada para 45-50°C e tratada com auxiliar de filtração Harbolite J2 (3,5 g) e carvão (7 g). Após cerca de 0,5 h, a mistura foi esfriada para 20-25°C e filtrada. Os sólidos foram lavados com IMS (2 x 140 ml) e os filtrados e lavagens combinados foram concentrados por destilação sob pressão reduzida para um volume de cerca de 210 ml. Após diluição com IMS, (490 ml) a solução foi reconcentrada para cerca de 210 ml. A diluição e a reconcentração foram repetidas mais uma vez e o concentrado final foi dividido em sete porções iguais.

Uma porção foi diluída com IMS (80 ml) e aquecida até ser obtida uma solução completa. Ácido benzóico (4,85 g) foi adicionado como uma única porção e a mistura foi aquecida a 70-75°C para dar uma solução completa, que foi então permitida esfriar lentamente. A 40-45°C a mistura foi semeada com sal autêntico de benzoato de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol e a mistura foi esfriada adicionalmente para 0-5°C. O sólido foi filtrado, lavado com IMS (2

x 20 ml) e seco em vácuo a 40-45°C para dar o composto do título como um sólido branco (8,7 g, 64%); ponto de fusão 156-157°C; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,95 (m, 2, CH de benzoato), 7,63 (m, 1, CH de benzoato), 7,61 (s, 1, CH de purina), 7,50 (m, 2, CH de benzoato), 7,28 (br m, 1, NH), 6,11 (m, 1, =CH), 5,86 (m, 1, =CH), 5,81 (br m, 1, OH), 5,39 (m, 1, NCH), 3,45 (d, J = 6,0 Hz), 2, OCH<sub>2</sub>), 3,04 (br m, 1, CH de ciclopropila), 2,87 (br, m, 1, CH), 2,65-2,55 (m, 1, CH), 1,63-1,53 (m, 1, CH), 0,70-0,54 (m, 4, 2 x CH<sub>2</sub> de ciclopropila).

#### Exemplo G

#### 10 **Preparação de sal de hemissulfato de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol**

Uma suspensão de sal de benzoato de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol (5 g) em IPA (25 ml) foi aquecida para 60-65°C. Uma solução de ácido sulfúrico concentrado (0,64 g) em água (1,25 ml) foi adicionada e a suspensão turva resultante foi aquecida para 70-75°C. A mistura foi esfriada para 20-25°C e filtrada. O sólido foi lavado com IPA (2 x 10 ml) e seco em vácuo a 40-45°C para dar o composto do título como um sólido branco (3,57 g, 87%), espectros idênticos aos do produto do exemplo A.

#### 20 Exemplo H

#### **Preparação de sal de glutarato de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol**

Sal de cloridrato de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol (EP0434450) (25 g) foi aquecido sob refluxo em IMS (250 ml) com ciclopropilamina (30 ml) por cerca de 4 h. A solução foi esfriada para 45-50°C, diluída com IMS (75 ml) e tratada com carvão (1 g) e auxiliar de filtração Harbolite 2J (0,5 g). Após cerca de 1 h, a mistura foi esfriada para 20-25°C e filtrada. Os sólidos foram lavados com IMS (50 ml) e os filtrados e lavagens combinados foram diluídos com IMS (150 ml) e

depois concentrados por destilação: ~~sol~~ ~~pressão reduzida~~ para cerca de 75 ml. A mistura foi diluída com IMS (90 ml) e reconcentrada para cerca de 75 ml. O processo de diluição e reconcentração foi repetido duas vezes. O concentrado final foi diluído com IMS (75 ml) e aquecido para 70-75°C para dar uma solução. Nesta foi adicionada uma solução de ácido glutárico (13 g) em IMS (75 ml) que havia sido pré-aquecido para 70-75°C. A mistura foi adicionalmente diluída com IMS (25 ml) e esfriada para cerca de 25°C durante cerca de 2 horas. A mistura foi adicionalmente esfriada para 0-5°C, agitada por cerca de 2 horas e filtrada. O produto foi lavado com IMS (2 x 50 ml) e seco em vácuo a cerca de 45°C para fornecer o composto do título como um sólido marrom claro (27,1 g, 78%), ponto de fusão 184-188°C, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,60 (s, 1, CH de purina), 7,27 (br m, 1, NH), 6,10 (m, 1, =CH), 5,86 (m, 1, =CH), 5,82 (br m, 1, OH), 5,39 (m, 1, NCH), 3,44 (d, J = 5,9 Hz, 2 OCH<sub>2</sub>), 3,04 (br m, 1, CH de ciclopropila), 2,87 (br m, 1, CH), 2,65-2,55 (m, 1, CH), 2,24 (t, J = 7,2 Hz, 4, 2 x CH<sub>2</sub> de glutarato), 1,70 (m, J = 7,2 Hz, 2, CH<sub>2</sub> de glutarato), 1,62-1,54 (m, 1, CH), 0,68-0,54 (m, 4, 2 x CH<sub>2</sub> de ciclopropila).

#### Exemplo I

#### **Preparação de sal de hemissulfato de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol**

Uma suspensão de sal de glutarato de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol (20 g) em uma mistura de IPA (80 ml) e água (20 ml) foi aquecida para refluxar para dar uma solução. A solução foi esfriada para cerca de 75°C e uma solução de ácido sulfúrico concentrado (2,4 g) em água (5 ml) foi adicionada. A solução resultante foi diluída com uma mistura de IPA (16 ml) e água (4 ml) e depois com IPA (20 ml). A solução foi esfriada para 50-55°C, semeada com autêntico sal de hemissulfato de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol e agitada por

cerca de 30 minutos. Na suspensão resultante, foi adicionado IPA (160 ml) durante cerca de 15 minutos e depois a suspensão foi esfriada para cerca de 25°C durante cerca de 2 horas e depois para cerca de 0-5°C. Após agitação por mais 2 horas o produto foi filtrado, lavado com IPA (2 x 40 ml) e agitado em vácuo a cerca de 45°C para dar o composto do título como um sólido marrom claro (14,98 g, 93%), espectros idênticos aos do produto do exemplo A.

#### Exemplo J

#### **Preparação de sal de sal de hemissulfato de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol a partir do sal de succinato na presença de seu enantiômero**

Uma mistura de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol, sal de succinato e seu enantiômero (134 g) possuindo uma razão enantiomérica de 97,25:2,5 como mostrada pelo HPLC quiral (eluente (acetonitrila 1,0 v/v em tampão de fosfato de potássio aquoso 0,05 M, pH 6,5; coluna ChromTech Chiral-AGP, 100 x 4,0 mm; fluxo 1,0 ml/min., detecção a 220 nm) foi suspensa em isopropanol (IPA) (302 ml) e água (67 ml) e aquecida para refluxar a fim de dar uma solução transparente. A solução foi esfriada para 75-80°C e uma solução de ácido sulfúrico concentrado (16,26 g) em água (33,5 ml) foi adicionada, e a solução foi clarificada por uma filtração a quente, passando pelo filtro uma mistura de IPA e água (3:1, 134 ml). Os filtrados e lavagens foram esfriados para 45-50°C e semeados com autêntico sal de sal de hemissulfato de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol. Mais IPA (804 ml) foi adicionado nesta faixa de temperatura e a suspensão resultante foi esfriada para 0-5°C. A suspensão foi filtrada e o produto foi lavado com IPA (2 x 200 ml) e seco em vácuo a 40-45°C para dar o composto do título como um sólido cristalino branco (75 g, 68%).

Análise do produto por HPLC quiral (nas condições acima) mostrou a razão de enantiômeros como sendo de 99,2:0,8.

Uma série de experimentos semelhantes foi realizada em escala de 8 g usando diferentes razões de enantiômeros de sal de succinato inicial com o mesmo protocolo experimental. Os resultados estão sumariados na forma tabular:

Razão de enantiômeros de sal de succinato inicial:	Razão de enantiômeros de sal de hemiacetato produto:
99,5:0,5	99,9:0,1
99,0:1,0	99,7:0,3
98,0:2,0	99,5:0,5
96,0:4,0	99,0:1,0

5 Exemplo K

**Preparação de sal de sal de hemissulfato de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol a partir do sal de glutarato na presença de seu enantiômero**

Uma mistura de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol, sal de glutarato e seu enantiômero (100 g) possuindo uma razão enantiomérica de 98,6:1,4 como mostrada pelo HPLC quiral (nas condições iguais às do exemplo J) foi suspensa em isopropanol (IPA) (400 ml) e água (100 ml) e aquecida para refluxar a fim de dar uma solução transparente. A solução foi esfriada para 70-75°C e uma solução de ácido sulfúrico concentrado (12,01 g) em água (25 ml) seguida por uma mistura de IPA e água (4:1, 100 ml) e depois por IPA (100 ml). A solução foi esfriada para 50-55°C e semeada com autêntico sal de hemissulfato de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol. Mais IPA (800 ml) foi adicionado nesta faixa de temperatura e a suspensão resultante foi esfriada para 0-5°C, A suspensão foi filtrada e o produto foi lavado com IPA (2 x 200 ml) e seco em vácuo a 40-45°C para dar o composto do título como um sólido cristalino branco (72 g, 90%).

Análise do produto por HPLC quiral (condições como as do

exemplo J) mostrou a razão de enantiômeros, como sendo de 99,6:0,4.

#### Exemplo L

#### **Preparação de sal de salicilato de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol**

5 (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-  
2-ciclopenteno-1-metanol (Intermediário 1) (1,0 g) e ácido salicílico (0,482  
g) foram aquecidos em IMS (cd 25 ml) até formar uma solução transparente.  
Esta foi permitida esfriar para cerca de 20°C e a suspensão resultante foi  
filtrada e o produto sólido foi seco em vácuo a cerca de 40°C para dar o  
10 composto do título como um sólido branco, (1,163 g, 78%); ponto de fusão  
195–198°C; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,66 (d de d, J = 7,7 Hz, J = 1,7 Hz, 1 H,  
CH aromático); 7,66 (s, 1 H, CH de purina); 7,66 (br, m, 1H, NH); 7,43-7,48  
(m, 1H, CH de aromático); 6,85-6,92 (m, 2H, 2 x CH de aromático); 6,11 (m,  
1H, =CH); 6,11 (br, m, 1H, OH); 5,87 (m, 1H, =CH); 5,40 (m, 1H, NCH);  
15 3,45 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>); 3,03 (br m, 1H, CH de ciclopropila); 2,87 (m, 1H, CH);  
2,55-2,65 (m, 1H, CH); 1,63-1,55 (m, 1H, CH); 0,73-0,58 (m, 4, 2 x CH<sub>2</sub> de  
ciclopropila).

O sal de salicilato assim formado pode ser convertido no sal  
de hemissulfato desejado por um processo análogo ao descrito no exemplo G  
20 para conversão de sal benzoato no sal de hemissulfato.

#### Exemplo M

#### **Preparação de sal de monossulfato de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol**

Uma suspensão agitada de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-  
25 (ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol (10,00 g) em  
álcoois industriais metilados (IMS) (40 ml) foi aquecida para 60°C para obter  
uma solução transparente. Uma solução de ácido sulfúrico concentrado (6,99  
g) em IMS (15 ml) foi adicionada por gotejamento, e a mistura foi aquecida  
sob refluxo por cerca de 0,25 h para uma vez mais obter uma solução

transparente. Esta mistura foi esfriada para 20-30°C durante cerca de uma hora, com cristalização ocorrendo durante o esfriamento. Esta suspensão foi adicionalmente esfriada para 0-5°C durante cerca de 0,25 h, e foi agitada por cerca de 1 h dentro desta faixa de temperatura. O produto foi filtrado, lavado com IMS (2 x 15 ml), e seco em vácuo a 40-45°C para dar o composto do título como um pó branco fino (9,07 g, 67,5%); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,78 (2H, m), 0,93 (2H, m), 1,10 (3H, t, J 7,1 Hz) (etanol), 1,63 (1H, dt, J 13,8, 5,5 Hz), 2,64 (1H, dt, J 13,8, 8,8 Hz), 2,8-3,0 (3H largo m), 3,46 (2H, m), 3,74 (2H, q, J 7,4 Hz) (etanol), 5,42 (1H, m), 5,88 (1H, m), 6,17 (1H, m), 5,4-7,8 (largo, trocável), 8,0 (1H, s).

#### Exemplo N

#### **Preparação de sal de hemissulfato de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol**

Uma suspensão agitada de sal de monossulfato de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol (5,00 g), e (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol (3,725 g) em isopropanol (IPA) (30 ml) e água (10 ml) foi aquecida sob refluxo por cerca de 0,25 h para obter uma solução transparente. A solução foi esfriada para cerca de 50-55°C, e IPA (40 ml) foi adicionado durante cerca de 0,25 h mantendo a temperatura em 50-55°C. Cristalização ocorreu durante a adição. A mistura foi esfriada para 20-30°C durante uma hora, depois foi adicionalmente esfriada para 0-5°C durante cerca de 0,25 h, e agitada por cerca de 1 h dentro desta faixa de temperatura. O produto foi filtrado, lavado com IPA (2 x 10 ml), e seco em vácuo a 40-45°C para dar o composto do título como um pó branco fino (5,17 g, 59,1%), espectros idênticos aos do produto do exemplo A.

#### Exemplo 1: Formulações de tablete

As seguintes formulações A, B e C são preparadas por granulação a úmido dos ingredientes com uma solução de povidona, seguida

pela adição de estearato de magnésio e compressão.

Formulação A

	<u>mg/tablete</u>	<u>mg/tablete</u>
(a) ingrediente ativo	250	250
5 (b) Lactose B. P.	210	26
(c) Povidona B. P.	15	9
(d) Amido-glicolato de sódio	20	12
(e) Estearato de magnésio	<u>5</u>	<u>3</u>
	500	300

10 Formulação B

	<u>mg/tablete</u>	<u>mg/tablete</u>
(a) ingrediente ativo	250	250
(b) Lactose	150	-
(c) Avicel PH 101	60	26
15 (d) Povidona B. P.	15	9
(e) Amido-glicolato de sódio	20	12
(f) Estearato de magnésio	<u>5</u>	<u>3</u>
	500	300

Formulação C1 (Formulação de liberação controlada)

20 A formulação é preparada por granulação a úmido dos ingredientes (abaixo) com uma solução de povidona seguida pela adição de estearato de magnésio e compressão.

	<u>mg/tablete</u>
(a) ingrediente ativo	500
25 (b) hidróxi-propil-metil-celulose (Methocel K4M Premium)	112
(c) Lactose B. P.	53
(d) Povidona B. P. C.	28
(e) Estearato de magnésio	<u>7</u>
	700

Cápsulas são preparadas pela dispersão do ingrediente ativo em lecitina e óleo de arachis e pelo enchimento de cápsulas de gelatina mole, elástica, com a dispersão.

Formulação C (Cápsula de liberação controlada)

5 A seguinte formulação de cápsula de liberação controlada é preparada pela extrusão de ingredientes a, b e c usando um extrusor, seguida pela esferonização do extrusado e pela secagem. As pelotas secas são então revestidas com membrana controladora de liberação (d) e adicionadas dentro de cápsula de gelatina, dura, duas partes até enchê-las.

	<u>mg/cápsula</u>
10 (a) ingrediente ativo	250
(b) Celulose microcristalina	125
(c) Lactose BP	125
(d) Etil-celulose	13

15 Formulação D (tablete revestido de filme):

O seguinte tablete revestido de filme é preparado usando um processo de compressão direta. O sal de hemissulfato de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol é peneirado e misturado com celulose microcristalina e amido-glicolato de sódio. Estearato de magnésio e dióxido de silício coloidal são então peneirados e misturados com os outros ingredientes. A mistura é comprimida em tabletes que são então revestidos usando tecnologia padrão de revestimento filmico.

	<u>mg/tablete</u>
25 <u>Núcleo do tablete</u>	
(a) Sal de hemissulfato	351,0
(b) Celulose microcristalina	414,6
(c) Amido-glicolato de sódio	24,0
(d) Estearato de magnésio	<u>8,0</u>
(e) Dióxido de silício coloidal	2,4



**Total do peso do núcleo do tablete** 800,0

Revestimento do tablete

(f) Opadry<sup>MR</sup> Yellow 24,0 (g)

(g) Água purificada USP q.s.

5 **Total de peso do tablete** 824,0

A quantidade de dióxido de silício coloidal presente no núcleo do tablete pode ser variada em por exemplo 0,8 mg.

Exemplo 2: Formulação de injeção

Ingrediente ativo 0,200 g

10 Tampão de fosfato livre de pirogênio, estéril (pH 7,0) para 10 ml

O ingrediente ativo é dissolvido na maior parte do tampão de fosfato (35-40°C), depois o volume é completado e filtrado através de um filtro microporoso estéril para dentro de um frasco de vidro âmbar estéril de 10 ml (tipo 1) e selado com tampas e sobretampas estéreis.

15 Exemplo E: Injeção intramuscular

Ingrediente ativo 0,20 g

Benzil-álcool 0,10 g

Glicofurol 75 1,45 g

Água para injeção q.s. para 3,00 ml

20 O ingrediente ativo é dissolvido em glicofurol. O benzil-álcool é então adicionado e dissolvido, e água é adicionada para 3 ml. A mistura é então filtrada através de um filtro microporoso estéril e selada em frascos de vidro de 3 ml estéreis (tipo 1).

Exemplo 4:

25 Suspensão de xarope

Ingrediente ativo 0,2500 g

Solução de sorbitol 1,5000 g

Glicerol 2,0000 g

Celulose dispersável 0,0750 g

Benzoato de sódio 0,0050 g

Aromatizante, Pêssego 17.42.3169 0,0125 ml

Água purificada q.s. para 5,000 ml

## P I L O S O L I D O

O benzoato de sódio é dissolvido em uma porção de água purificada e a solução de sorbitol é adicionada. O ingrediente ativo é adicionado e disperso. No glicerol é disperso o espessante (celulose dispersável). As duas dispersões são misturadas e o volume requerido é completado com água purificada.

### Exemplo 5: Supositório

	<u>mg/supositório</u>
Ingrediente ativo	250
Gordura dura, BP (Witepsol H15 - Dynamit Nobel)	<u>770</u>
	1020

O ingrediente ativo é usado como um pó no qual pelo menos 90% das partículas são de diâmetro de 63  $\mu\text{m}$  ou menor.

Um quinto de Witepsol H15 é fundido em uma panela encamisada com vapor a 45°C no máximo. O ingrediente ativo é peneirado através de uma peneira de 200  $\mu\text{m}$  e adicionado na base fundida com misturação, usando silverson equipado com uma cabeça de corte, até ser obtida uma dispersão homogênea. Mantendo a mistura a 45°C, o restante de Witepsol H15 é adicionado na suspensão e agitado para garantir uma mistura homogênea. Toda a suspensão é passada através de uma tela de aço inoxidável de 250  $\mu\text{m}$  e, com agitação contínua, é permitida esfriar para 45°C. Em uma temperatura de 38°C a 40°C, 2,02 g da mistura é adicionada em moldes plásticos apropriados para enchê-los. Os supositórios são permitidos esfriar para a temperatura ambiente.

### Exemplo 6: Pessário

	<u>mg/pessário</u>
Ingrediente ativo	250
Dextrose anidra	380
Amido de batata	363
Estearato de magnésio	<u>7</u>
	1000

O ingrediente ativo é usado como um pó no qual pelo menos 90% das partículas são de diâmetro de 63 µm ou menor.

Os ingredientes acima são misturados diretamente e pressários são preparados por compressão direta da mistura resultante.

5 Exemplo 7: Formulação tópica

	<u>Creme</u>
Composto ativo	5,00 g
Glicerol	2,00 g
Cetoestearil-álcool	6,75 g
10 Lauril-sulfato de sódio	0,75 g
Parafina mole branca	2,50 g
Parafina líquida	5,00 g
Colesterol	0,10 g
Água purificada para	100,00 g

15 Dissolver o composto ativo em uma mistura de água purificada e glicerol e aquecer para 70°C. Aquecer os ingredientes restantes a 70°C. Adicionar as duas partes juntas e emulsificar. Esfriar e encher recipientes.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de ser um sal de hemissulfato de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol ou um seu solvato.

5 2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser usado em medicina.

3. Uso de um composto como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser para fabricação de um medicamento para tratamento de uma infecção viral.

10 4. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que a citada infecção viral é uma infecção de HIV ou HBV.

5. Processo para preparação do composto como definido na reivindicação 1, caracterizado o processo pelo fato de compreender:

15 misturação de ácido sulfúrico e (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol em uma razão estequiométrica de cerca de 1:2.

6. Processo para preparação do composto como definido na reivindicação 1, caracterizado o processo pelo fato de compreender:

20 misturação de sulfato de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol (sal 1:1) e (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol em uma razão molar, em solução, substancialmente de 1:1.

25 7. Processo para preparação do composto como definido na reivindicação 1, caracterizado o processo pelo fato de compreender:

misturação de ácido sulfúrico e um sal de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol diferente de sal de hemissulfato.

8. Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado

pelo fato de que o citado ácido sulfúrico e o citado sal estão presentes aproximadamente na razão estequiométrica requerida para formar o composto.

9. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 ou 8, caracterizado pelo fato de que o sal de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol é um sal com um ácido dicarboxílico.

10. Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o citado sal com um ácido dicarboxílico é selecionado do grupo consistindo de sais de succinato, glutarato, hemi-suberato, adipato, fumarato, hemi-sebaçato e pimelato e quaisquer suas misturas.

11. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 ou 8, caracterizado pelo fato de que o sal de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol é selecionado do grupo consistindo de sais de benzoato e de salicilato e de quaisquer suas misturas.

12. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 7 a 11, caracterizado pelo fato de que a pureza óptica do hemissulfato é maior do que aquela do sal inicial.

20. 13. Formulação farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender um composto como definido na reivindicação 1 e um seu veículo farmacêuticamente aceitável.

25. 14. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de se apresentar na forma de um tablete, de uma cápsula, ou de formulação líquida.

15. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de estar adaptada para administração parenteral.

16. Formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 13 a 15, caracterizada pelo fato de adicionalmente

compreender um ou mais agentes terapêuticos selecionados do grupo consistindo de inibidores de nucleosídeo-transcriptase-reversa, inibidores de não-nucleosídeo-transcriptase-reversa, inibidores de protease, imuno-moduladores e interferons.

5                    17. Composto, caracterizado pelo fato de ser um sal de dicarboxilato de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol, em que o citado dicarboxilato é selecionado do grupo consistindo de glutarato, hemi-suberato, adipato, fumarato, hemi-sebaçato e pimelato.

10                   18. Composto, caracterizado pelo fato de ser um sal de glutarato de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol.

15                   19. Composto, caracterizado pelo fato de ser um sal de monossulfato, de benzoato ou de salicilato de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il)-2-ciclopenteno-1-metanol.