



**Humán adenzin A2A receptor agonista hatású ribofuranoziluronamid-
származék kristályos formája**

ELŐÁLLÍTÁSA, ALKALMAZÁSA ÉS
ILYENÉKET

TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY

KIVONAT

5

A találmány tárgya a 6-[(2,2-difenyletil)amino]-9-(N-etil-β-D-ribofura-
noziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-9H-purin-2-
karboxamid kristályos formájára, a kristályos formát tartalmazó gyógyszerké-
szítményekre, ezek alkalmazására, valamint a kristályos forma előállítási eljá-
rására vonatkozik.

10 A találmány szerinti kristályosítási eljárás fontos jellemzője,
hogy a kristályos forma a kristályosítási oldatból nem hűtés, hanem melegítés
hatására válik ki.

SL

07101/22

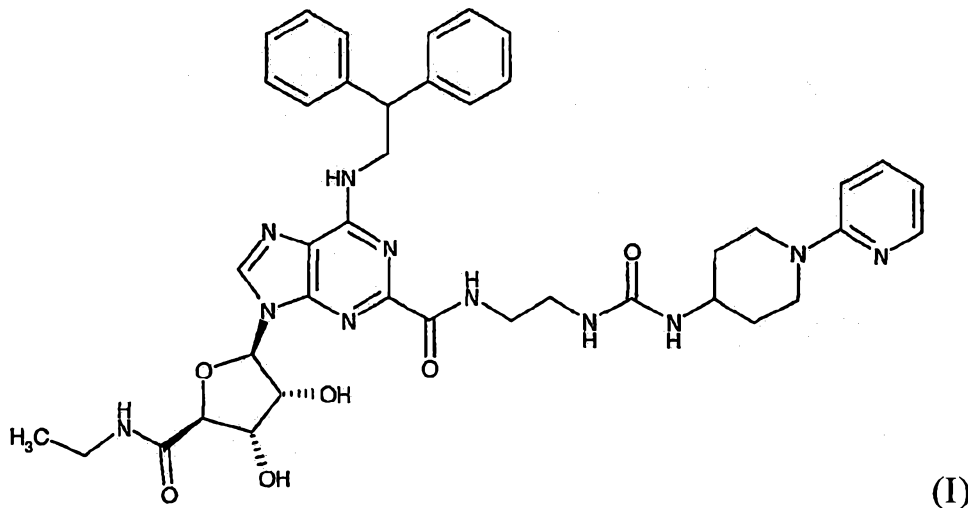
DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

5 **Humán adenozin A2A receptor agonista hatású ribofuranoziluronamid-
származék kristályos formája, ELŐÁLLÍTÁSA, ALKALMAZÁSA
ÉS ILYENKÉNT TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY**

A találmány a 6-[(2,2-difenyletil)amino]-9-(N-etil-β-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-9H-purin-2-karboxamid
10 kristályos formájára, ennek előállítási eljárására, a vegyületet tartalmazó készítményekre, valamint a kristályos forma alkalmazására vonatkozik.

A 6-[(2,2-difenyletil)amino]-9-(N-etil-β-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-9H-purin-2-karboxamid (ismert mint
15 6-[(2,2-difenyletil)amino]-9-((2R,3R,4S,5S)-5-[(etilamino)karbonil]-3,4-dihidroxitetrahydro-2-furanil)-N-{2-[[[1-(2-piridinil)-4-piperidinil]amino]-karbonil]amino}etil)-9H-purin-2-karboxamid) a következő (I) képletnek felel meg:



20 Az (I) képletű vegyületet és előállítási eljárását a WO-A-01/94368 számú közzétételi iratban ismertetik.

Mint az említett közzétételi iratban leírták, a 6-[(2,2-difenyletil)amino]-9-(N-etil-β-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]-
25 ureido}etil)-9H-purin-2-karboxamid szelektív funkcionális humán adenozin

A2a receptor agonista és felhasználható gyulladásgátló szerként többek között a légző traktus betegségeinek kezelésére. Így felhasználható bármilyen betegség kezelésére, amelynél egy adenozin A2a receptor agonista alkalmazható. Így többek között felhasználható leukocyta (például neutrofil, eozinofil, bazofil, limfocita, makrofág)-indukált szövetkárosodásokkal összefüggő betegségek kezelésénél, továbbá gyulladásgátló szerként a légzőszervi traktus betegségeinél, így felnőtt légzőszervi zavar szindróma (adult respiratory distress syndrome, ARDS), bronchitis, krónikus bronchitis, krónikus elzáródásos pulmonáris betegség, cisztás fibrosis, asztma, emphysema, bronchiectasia, krónikus sinusitis és nátha. Felhasználható továbbá a következő betegségek kezelésénél is: szep-
 5 tikus sokk, férfi erekciós zavarok, férfi faktor meddőség, női faktor meddőség, magas vérnyomás, stroke, epilepszia, agyi ischemia, perifériális vaszkuláris betegség, poszt-ischaemiás reperfüziós sérülések, diabetes, rheumás arthritis, multiplex sclerosis, psoriasis, dermatitis, allergiás dermatitis, ekcéma, fekélyes
 10 colitis, Crohn-féle betegség, gyulladósos bélbetegség, *Helicobacter pylori* gastritis, *nem-Helicobacter pylori* gastritis, a gasztrointesztinális traktus nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszer-indukált károsodása vagy pszichotikus be-
 15 tegségek, valamint sebhegedés.

Az említett nemzetközi szabadalmi bejelentés 8. és 35. példájában ismertek a 6-[(2,2-difenyletil)amino]-9-(N-etil-β-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-9H-purin-2-karboxamid előállítását. Ezzel a módszerrel a vegyület szilárd, amorf formáját nyerik (lásd a későbbi 1. és 2. összehasonlító példáinkat).

Mielőtt egy hatóanyagot kereskedelmi forgalomba hoznak, szükség van a nagybani előállítására, amellyel egyenletes és nagy tisztaságú vegyületet lehet előállítani. Továbbá, az eljárásnak biztosítani kell, hogy a vegyületet olyan formában nyerjék, amely megfelelően formulázható a betegeknek alkalmas dózis formákká és amely kémiaailag és fizikailag stabil hosszú időn át a készítményben.

A hatóanyag vegyületek kristályos formái előnyösebbek számos szempontból az amorf formákkal szemben. Így például a vegyület könnyen tisztítható kristályosítással és átkristályosítással. A kristályosítás sokkal olcsóbb és alkalmasabb módszer a tisztításra nagy méreteken mint más egyéb, ismert tiszt-

títási módszerek, például a kromatográfia. Továbbá, a kristályos forma általában stabilabb az amorfnál mind a készítmény előállítását megelőzően, a készítmény előállítása során, valamint az azt követő tárolásnál. Továbbá, ha a hatóanyagot inhalációs készítménnyé alakítják, a kristályos formát könnyebb őrléssel vagy mikronizálással a belélegezhető méretre hozni (ez általában kisebb, mint 5 mikront jelent átmérőben) mint az amorf formát.

Egy amorf anyag kristályos formára való alakítására nincs általánosan alkalmazható módszer. Tényelegetesen lehetetlen előre tudni, hogy egy adott vegyület bármilyen kristályos formában előfordul-e egyáltalán. Amikor kiderül, hogy egy vegyületet kristályosítani lehet, általában részletes kísérletek szükségesek az eljárás meghatározására, amely során a kristályos formát lehet izolálni. Több egymástól független változó körülmény (például oldószer koncentráció, oldószer összetétel, hőmérséklet, hűtési sebesség) megfelelő kombinációját kell kísérleti úton meghatározni, így is a hiba lehetőségek nem garantálják a sikert.

Számos sikertelen kísérlet történt a 6-[(2,2-difeniletill)amino]-9-(N-etyl-β-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etyl)-9H-purin-2-karboxamid kristályosítására. A vegyület egész sor különböző oldószerben (például metanol, etanol, tetrahidrofurán, acetonitril, diklórmétán, toluol) való szuszpendálása környezeti hőmérsékleten víz adagolásával vagy víz nélkül szintén nem volt sikeres. Hasonlóképpen az ilyen zagyok melegítésével kapott oldatok, majd ezek hűtése a szokásos módszerekkel sem eredményezte a megfelelő kristályos formát.

Meglepő módon azt találtuk, hogy a 6-[(2,2-difeniletill)amino]-9-(N-etyl-β-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etyl)-9H-purin-2-karboxamid létezik kristályos formában és ezt az alábbiakban ismertetésre kerülő eljárással lehet előállítani.

Így a találmányunk a 6-[(2,2-difeniletill)amino]-9-(N-etyl-(3-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etyl)-9H-purin-2-karboxamid kristályos formájára vonatkozik.

A találmány vonatkozik továbbá a 6-[(2,2-difeniletill)amino]-9-(N-etyl-β-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etyl)-9H-

purin-2-karboxamid kristályos formájának előállítási eljárására is, amely a következő lépésekből áll:

(a) feloldjuk az amorf 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-etil-β-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-9H-purin-2-karboxamidot egy szerves oldószerben, amely legalább 2 tömeg% oldott vizet tartalmaz; és

(b) a kapott oldatot legalább 50°C-ig melegítjük, amíg a kristályosodás bekövetkezik.

Ez az eljárás több szempontból is szokatlan. A kifejlesztett oldószer rendszer (legalább két tömeg% vizet tartalmazó szerves oldószeres oldat) nem szokásos. Továbbá, a kristályosítást úgy indítjuk, hogy az amorf vegyületet tartalmazó oldatot emelt hőmérsékleten tartjuk, míg általában a szokásos kristályosítási módszereknél a kristályosodást az oldatok hűtésével indítják. Így a találmányunk szerinti eljárás egyedülálló és nem szokásos körülmények kombinációja, amellyel nem várt módon megoldható a 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-etil-β-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-9H-purin-2-karboxamid kristályos formájának előállítása.

A találmány szerinti eljárással nyert kristályos forma továbbá nem várt előnyöket is mutat, ami nagyobb fajlagos ellenállást jelent, mint az amorf formáé az azonos koncentrációjú oldat esetén. Ez különösen előnyös atomizer-rel történő feldolgozás esetén, amely az elektrohidrodinamika elvén működik (lásd alább), mivel az lehetséges, hogy az ilyen készítmények fajlagos ellenállóképességét csökkentjük, például nátrium-klorid adagolásával, de jelenleg nem ismert annak növelése. Így minél nagyobb egy oldatban formulázott vegyület fajlagos ellenállóképessége, annál flexibilisebben lehet megválasztani a készítményhez a végső fajlagos ellenállást.

Bármilyen szerves oldószer alkalmazható a találmány szerinti eljárásnál, amely képes mind az amorf 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-etil-β-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-9H-purin-2-karboxamidot, mind legalább 2 tömeg%-nyi vizet oldani. Ilyen oldószeres példák például a következők: 2-butanon, etil-acetát, acetonitril, izopropil-acetát, izopropanol, metil-acetát, bután-2-ol vagy metil-acetát. Előnyös szerves oldó-

szer a 2-butanon, metil-acetát és etil-acetát. Különösen előnyös a metil-acetát és etil-acetát.

A szerves oldószer víztartalmát előnyösen a Karl-Fischer módszerrel határozzuk meg.

5 Legalább 50°C hőmérséklet szükséges a gyakorlatban megfelelő mértékű kristályosodás megindításához. Előnyösen 50-80°C közötti hőmérsékletet alkalmazunk.

10 A kristályosodás általában 24-72 órán belül befejeződik, de hosszabb vagy rövidebb időtartam is lehetséges, függően a szerves oldószer és a hőmérséklet megválasztásától.

15 A 6-[(2,2-difenyletil)amino]-9-(N-etil-β-D-ribofuranosziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-9H-purin-2-karboxamid kristályos formáját (a továbbiakban találmány szerinti vegyületként is említjük) adagolhatjuk önmagában, de alkalmas gyógyszerészeti excipiensekkel, hígítóval vagy hordozóval elkeverve is, amely utóbbiak megválasztása a gyógyszerészeti gyakorlat rutin feladatai közé tartozik.

20 Így például kialakíthatunk orálisan, bukkálisan vagy nyelv alatt adagolható készítményeket, ezek lehetnek tabletták, kapszulák, multi-részecskék, gélek, filmek, pirulák, elixírek, oldatok vagy szuszpenziók, amelyek tartalmazhatnak íz- és színezőanyagokat és ezeket alkalmazhatjuk azonnali, késleltetett, módosított, nyújtott, pulzáló vagy szabályozott adagoláshoz. Adagolhatjuk továbbá gyorsan diszpergálódó vagy gyorsan oldódó dózis formákban is vagy nagy energiájú diszperziók vagy-bevonatos részecskék formájában. Az alkalmas készítmények lehetnek bevonatosak vagy nem-bevonatosak.

25 A szilárd készítményekben, így például tablettákban az excipiens lehet mikrokristályos cellulóz, laktóz, nátrium-citrát, kalcium-karbonát, két bázisú kalcium-foszfát, glicin vagy keményítő (előnyösen kukorica-, burgonya- vagy tapiokakeményítő), továbbá tartalmazhatnak dezintegránsokat, amely lehet például nátrium-keményítő-glikolát, kroszkarmellóz-nátrium vagy bizonyos
30 komplex szilikátok, továbbá granulációs kötőanyagok, ilyen például a poli(vinilpirrolidon), hidroxipropilmetil-cellulóz (HPMC), hidroxipropil-cellulose (HPC), szacharóz, zselatin vagy akácmézga. Alkalmazhatunk továbbá

csúsztatószerkeket, ilyen például a magnézium-sztearát, nátrium-sztearil-fumarát, nátrium-lauril-szulfát, stearinsav, gliceril-behenát vagy talkum.

Általános példa

5 Egy tablettá készítmény tipikusan 0,01 mg - 500 mg hatóanyagot tartalmaz 50 mg - 1000 mg össz tömegű tablettában. Egy 10 mg-os tablettá összetétele például a következő:

	Összetevők	tömeg%
	Találmány szerinti vegyület	10,000*
	Laktóz	64,125
10	Keményítő	21,375
	Kroszkarmellóz-nátrium	3,000
	Magnézium-sztearát	1,500

*A mennyiséget a gyógyszer hatásának megfelelően állítják be.

15 A tablettát ismert módon állítjuk elő, például közvetlen sajtolással vagy nedves vagy száraz granulálási eljárással. A tablettá magot megfelelő külső-bevonattal is elláthatjuk.

20 Hasonló típusú szilárd készítményt alkalmazhatunk zselatin vagy HPMC kapszulák töltésére is. Előnyös excipiensek ilyen esetben például a laktóz, keményítő, cellulóz, tejcukor vagy nagy molekulatömegű polietilén-glikol. A vizes szuszpenziók és/vagy elixírek esetében a találmány szerinti vegyületet különböző édesítő vagy ízanyagokkal, színezőanyagokkal vagy festékekkel is elkeverhetjük, adagolhatunk emulgeálószerkeket és/vagy szuszpendálószerkeket, valamint hígítókat, ez lehet például víz, etanol, propilén-glikol vagy glicerin vagy ezek kombinációja.

25 A találmány szerinti vegyületet adagolhatjuk parenterálisan, például intravénásan, intraartériásan, intraperitoneálisan, intratekálisan, intraventrikulárisan, intrauretrálisan, intrasternálisan, intrakraniálisan, intramuszkulárisan vagy szubkután vagy adagolhatjuk infúzióval vagy tű nélküli injekciós módszerrel. Az ilyen parenterális adagoláshoz a legelőnyösebb forma a vizes oldat, amely 30 tartalmazhat egyéb anyagokat, például társoldószert és/vagy elegendő sót vagy cukrot, hogy az oldat izotoniás legyen a vérrel. A vizes oldatot megfelelően pufferozhatjuk (előnyösen pH=3-9), ha szükséges. A megfelelő parenterális ké-

szítmények steril körülmények között való előállítására könnyen elvégezhető a szakember számára ismert gyógyszerészeti eljárásokkal.

Humán betegeknek történő orális vagy parenterális adagolásnál a találmány szerinti vegyület napi dózisa általában 0,00001 - 100 mg/kg (előnyösen
 5 0,0001 - 100 mg/kg közötti dózis egyetlen vagy osztott dózisok formájában.

Így például a találmány szerinti vegyületeket tartalmazó tablettákban vagy kapszulákban a hatóanyag mennyisége például 0,01 - 500 mg és ezt egyetlen vagy, ha szükséges két- vagy többször adagoljuk naponta. Az orvos mindenképpen meghatározza a tényleges dózist egy adott beteg esetén, ami változik a
 10 beteg korával, tömegével és a hatóanyagra adott válasszal. A fenti dózisok egy általános eset példái. Így egyes esetekben ezeknél nagyobb vagy kisebb dózisok is alkalmazhatók, így ezek mindegyike az oltalmi körön belül van.

A találmány szerinti vegyületet adagolhatjuk intranazálisan vagy inhalációval és alkalmas adagolási forma a száraz por (akár önmagában, akár keverék,
 15 például laktózzal való keverék formájában), az adagolást végezhetjük száraz por inhalálóból vagy egy aeroszolos spray készüléket alkalmazunk, ez lehet nyomás alatti tartály, pumpás tartály, permetező, atomizáló (előnyösen elektrohidrodinamikával működő finom ködöt előállító atomizáló) vagy egy porlasztó, amelynél alkalmazunk alkalmas hajtóanyagot vagy nem, ez lehet
 20 például diklórdifluormetán, triklórfluormetán, diklórtetrafluoretán, valamely hidrofluoralkán, például 1,1,1,2-tetrafluoretán (HFA 134A márkanevű) vagy 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropán (HFA 227EA márkanevű), szén-dioxid, más perfluorozott szénhidrogén, így például Perflubron (márkanév) vagy más alkalmas gáz. Nyomás alatti aeroszol esetén a dózis egységet úgy határozhatjuk
 25 meg, hogy egy szelep működtetéssel a meghatározott mennyiség jusson ki. A nyomás alatti tartály, szivattyús tartály, spray, atomizáló vagy permetező készülékben lévő hatóanyag oldathoz vagy szuszpenzióhoz adagolhatunk például etanol (adott esetben vizes etanol) vagy alkalmas diszpergáló, szolubilizáló vagy felszabadulást megnyújtó szer és egy hajtóanyag, mint oldószer keveré-
 30 két, ez tartalmazhat továbbá még csúsztatóanyagot, például szorbitán-trioleátot. Az inhaláló vagy beszippantható készítményekben felhasználásra kerülő kapszulák, hólyagocskák és különböző töltetek (például zselatinból vagy HPMC-ből előállítva) olyan keverékek, amelyek a találmány szerinti vegyület, alkalmas poralap, így például laktóz vagy keményítő és egy teljesítmény

mas poralap, így például laktóz vagy keményítő és egy teljesítmény módosító, így például l-leucin, mannit vagy magnézium-sztearát keverékét tartalmazzák.

A száraz porkészítmények vagy szuszpenziók inhalálásra való alkalmazását megelőzően a találmány szerinti vegyületek részecskeméretét az inhaláláshoz alkalmas méretre kell beállítani, ez általában kevesebb, mint 5 µm. A megfelelő részecskeméretet biztosítására különböző módszereket alkalmazhatunk, ilyenek például a spirális sugármalomban vagy fluidágyas sugármalomban végzett őrlés vagy más egyéb módszerek, például a szuperkritikus fluidumos kristályosítás vagy porlasztva szárítás.

10 Az elektrohidrodinamika felhasználásával működő atomizálókhoz alkalmas oldat készítmények 1 µg és 100 mg közötti mennyiségben tartalmaznak találmány szerinti vegyületet egy működtetéshez és a működtetési térfogat 1 és 100 µl között változik. Egy tipikus készítmény találmány szerinti vegyületet, propilénlikolt, steril vizet, etanolt és nátrium-kloridot tartalmazhat. Oldószerként alkalmazhatunk még a propilénlikol helyett például glicerint vagy polietilénlikolt. Egy elektrohidrodinamika alapján működő atomizer-ben felhasználható készítmény összetétele például a következő:

	Összetevő	Mennyiség
	Találmány szerinti vegyület	14,6 mg
20	Propilénlikol	0,08 ml
	Steril víz	0,02 ml
	Etanol	1 ml-ig
	Nátrium-klorid	szükség szerint 1100 Ohm-m fajlagos ellenállás beállításához

25 Az aeroszol vagy száraz porkészítményeket előnyösen úgy alakítjuk ki, hogy mindegyik meghatározott "puff" 1 - 4000 µg találmány szerinti vegyület adagolását biztosítja. Az átlagos napi dózis aeroszol esetén 1 µg - 20 mg közötti érték, amit adagolhatunk egyetlen dózisban vagy általában gyakrabban, több dózissal elosztva a nap folyamán.

30 A találmány szerinti vegyületet adagolhatjuk kúpok vagy peszáriumok formájában is vagy topikálisan, például lemosók, oldatok, krémek, kenőcsök vagy hintőporok formájában. A találmány szerinti vegyületeket adagolhatjuk



továbbá dermálisan vagy transzdermálisan, például bőr tapaszok segítségével. Az adagolás történhet továbbá pulmonárisan, vaginálisan vagy rektálisan is.

A bőrre topikálisan való felvitelhez a találmány szerinti vegyületeket kialakíthatjuk például kenőcsök formájában, amelyekben a hatóanyag szuszpendált vagy oldott formában van, például egy vagy több valamely következő anyaggal elkeverve: ásványi olaj, folyékony petrolátum, fehér petrolátum, propilénglikol, polioxietilén, polioxipropilén vegyület, emulgeáló viasz és víz. A készítmény lehet továbbá megfelelő lemosó vagy krém, amelyben szuszpendálva vagy oldva például egy vagy több valamely következő anyag van jelen:
10 ásványi olaj, szorbitán-monosztearát, polietilénglikol, folyékony paraffin, poliszorbát 60, cetil-észter viaszok, cetaril-alkohol, 2-oktildodekanol, benzil-alkohol és víz.

A találmány szerinti vegyületet alkalmazhatjuk továbbá ciklodextrinnel kombinációban is. A ciklodextrinekről ismert, hogy inklúziós vagy nem-
15 inklúziós komplexeket alkotnak a hatóanyag molekulákkal. A hatóanyag-ciklodextrin komplexek módosíthatják az oldhatóságot, a kioldódási sebességet, biohosszúférhetőséget és/vagy a hatóanyag molekula stabilitási tulajdonságait. A hatóanyag-ciklodextrin komplexek általában felhasználhatók a legtöbb dózis formáknál és adagolási módozatnál. A hatóanyag és ciklodextrin közötti
20 direkt komplexálás helyett alkalmazhatjuk a ciklodextrint mint segédanyagot, például mint hígítót, hordozót vagy szolubilizálót. Általában alfa-, béta- vagy gamma-ciklodextrineket alkalmazunk, ilyeneket ismertetnek például a következő publikációkban: WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 és WO-A-98/55148.

A leírás során tett utalások a kezelésekre magukba foglalják a gyógyító,
25 enyhítő és profilaktikus kezeléseket egyaránt.

A találmány szerinti 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-etil- β -D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-9H-purin-2-karboxamid kristályos formája formulázható más egyéb farmakológiai hatóanyaggal együtt is. A légúti elzáródások és más egyéb gyulladással járó betegségek
30 kezelésénél felhasználható előnyös kombinációk például a következőket tartalmazzák: (a) a 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-etil- β -D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-9H-purin-2-karboxamid kristályos formája és (b) egy corticoszteroid, egy adrenerg β 2 agonista vagy



egy anticholinerg hatású vegyület. Az előnyös adrenerg β 2 agonisták közül említjük például a salmeterolt és formoterolt, az előnyös anti-cholinerg vegyületek például a tiotropium, ipratropium és oxitropium sók.

A találmányunk tehát a következőkre vonatkozik:

- 5 (i) 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-etyl- β -D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etyl)-9H-purin-2-karboxamid kristályos formája;
- (ii) eljárás a 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-etyl-(3-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etyl)-9H-purin-2-karboxamid
10 kristályos formájának előállítására;
- (iii) gyógyszerkészítmény, amely a 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-etyl- β -D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etyl)-9H-purin-2-karboxamid kristályos formáját tartalmazza gyógyszerészeti-
leg elfogadható excipienssel, hígítóval vagy hordozóval együtt;
- 15 (iv) 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-etyl- β -D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etyl)-9H-purin-2-karboxamid kristályos formája gyógyszerként való alkalmazásra;
- (v) 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-etyl-3-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etyl)-9H-purin-2-karboxamid kristályos
20 formája A2a receptor agonista aktivitású gyógyszerként való alkalmazásra;
- (vi) 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-etyl- β -D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etyl)-9H-purin-2-karboxamid kristályos formája gyulladásgátló szerként való alkalmazásra;
- 25 (vii) 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-etyl- β -D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etyl)-9H-purin-2-karboxamid kristályos formája légzőszervi betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerként való alkalmazásra;
- (viii) a (vii) pont szerinti kristályos forma a következő betegségek kezelésénél
30 való alkalmazásra: felnőtt légzőszervi zavar szindróma (ARDS), bronchitis, krónikus bronchitis, krónikus elzáródásos pulmonáris betegség, cisztás fibrosis, asztma, emphysema, bronchiectasia, krónikus sinusitis és nátha;



- (ix) 6-[(2,2-difenyletil)amino]-9-(N-etil-β-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-9H-purin-2-karboxamid kristályos formája a következő betegségek kezelésénél gyógyszerként való alkalmazásra: szeptikus sokk, férfi merevedési zavarok, férfi faktor meddőség, női faktor meddőség, magas vérnyomás, stroke, epilepszia, agyi ischemia, perifériális vaszkuláris betegség, poszt-ischaemiás reperfüziós sérülések, diabetes, rheumás arthritis, multiplex sclerosis, psoriasis, dermatitis, allergiás dermatitis, ekcéma, fekélyes colitis, Crohn-féle betegség, gyulladásos bélbetegség, *Heliobacter pylori* gastritis, *nem-Heliobacter pylori* gastritis, a gasztrointesztinális traktus nem-szteroid gyulladásgátló hatóanyag-indukált károsodása vagy pszichotikus elváltozások vagy sebhegésedés;
- 5
- (x) 6-[(2,2-difenyletil)amino]-9-(N-etil-β-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-9H-purin-2-karboxamid kristályos formájának alkalmazása A2a receptor agonista hatású gyógyszerek előállítására;
- 15
- (xi) 6-[(2,2-difenyletil)amino]-9-(N-etil-β-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-9N-purin-2-karboxamid kristályos formájának alkalmazása gyulladásgátló szerek előállítására;
- (xii) 6-[(2,2-difenyletil)amino]-9-(N-etil-β-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-9H-purin-2-karboxamid kristályos formájának alkalmazása a légzőszervi betegségek kezelésére alkalmas gyógyszerek előállítására;
- 20
- (xiii) a (xii) pont szerinti alkalmazás a következő betegségek esetén: felnőtt légzőszervi zavar szindróma (ARDS), bronchitis, krónikus bronchitis, krónikus elzáródásos pulmonáris betegség, cisztás fibrosis, asztma, emphysema, bronchiectasia, krónikus sinusitis vagy nátha;
- 25
- (xiv) 6-[(2,2-difenyletil)amino]-9-(N-etil-β-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-9H-purin-2-karboxamid kristályos formájának alkalmazása a következő betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására: szeptikus sokk, férfi merevedési zavarok, férfi faktor meddőség, női faktor meddőség, magas vérnyomás, stroke, epilepszia, agyi ischemia, perifériális vaszkuláris betegség, poszt-ischaemiás reperfüziós sérülések, diabetes, rheumás arthritis, multiplex
- 30



- sclerosis, psoriasis, dermatitis, allergiás dermatitis, ekcéma, fekélyes colitis, Crohn-féle betegség, gyulladásgátló hatóanyag-indukált károsodása vagy pszichotikus elváltozások vagy sebhegedés;
- 5
- (xv) emlősök, beleértve a humán egyedeket is, kezelése A2a receptor agonistával, amely során az emlősöknek a 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-etil-β-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]-ureido}etil)-9H-purin-2-karboxamid kristályos formájának hatásos mennyiségét adagoljuk;
- 10
- (xvi) emlősöknél, beleértve a humán egyedeket is, gyulladásgátló betegségek kezelése, amely során az emlősöknek a 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-etil-β-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]-ureido}etil)-9H-purin-2-karboxamid kristályos formájának hatásos mennyiségét adagoljuk;
- 15
- (xvii) emlősöknél, beleértve a humán egyedeket is, a légzőszervi betegségek kezelése, amely során a 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-etil-β-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]-ureido}etil)-9H-purin-2-karboxamid kristályos formájának hatásos mennyiségét adagoljuk;
- 20
- (xviii) a (xvii) szerinti kezelési eljárás, amelynél a betegség valamely következő betegség: felnőtt légzőszervi zavar szindróma (ARDS), bronchitis, krónikus bronchitis, krónikus elzáródásos pulmonáris betegség, cisztás fibrosis, asztma, emphysema, bronchiectasia, krónikus sinusitis vagy nátha;
- 25
- (xix) emlősöknél, beleértve a humán egyedeket is következő betegségeinél való kezelési eljárás: szeptikus sokk, férfi merevedési zavarok, férfi faktor meddőség, női faktor meddőség, magas vérnyomás, stroke, epilepszia, agyi ischemia, perifériális vaszkuláris betegség, poszt-ischaemiás reperfüziós sérülések, diabetes, rheumás arthritis, multiplex sclerosis, psoriasis, dermatitis, allergiás dermatitis, ekcéma, fekélyes colitis, Crohn-féle betegség, gyulladásgátló hatóanyag-indukált károsodása vagy pszichotikus elváltozások vagy sebhegedés;
- 30
- Heliobacter pylori* gastritis, *nem-Heliobacter pylori* gastritis, a gasztrointesztinális traktus nem-szteroid



gyulladásgátló hatóanyag-indukált károsodása vagy pszichotikus elváltozások vagy sebhegedés; amely kezeléseknél a 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-etil-β-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-9H-purin-2-karboxamid kristályos formájának hatásos mennyiségét adagoljuk.

A következő példákkal a találmány szerinti megoldást mutatjuk be közelebbről:

1. példa

5,0 g (0,0064 mól) amorf 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-etil-β-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-9H-purin-2-karboxamidot bemérünk egy Teflon-bevonatú, mágneses keverővel, hőmérővel és kondenzálóval ellátott edénybe, majd hozzáadunk 50 ml 2-butanont, amely 2 tf/100% vizet tartalmaz és a kapott keveréket 69-71°C-on melegítjük keverés közben nitrogénatmoszférában, amíg egy tiszta oldatot nyerünk. Az anyagot ezután 24 órán át ezen a hőmérsékleten tartjuk, amikor is egy mozgékony fehér szuszpenzió képződik. A keverék hőmérsékletét ezután 59-61°C-ra csökkentjük és a keverést további 24 órán át folytatjuk. A keveréket ezután 30 perc alatt környezeti hőmérsékletre hűtjük és ezen a hőmérsékleten 1 órán át keverjük. A szilárd anyagot ezután szűrővel elválasztjuk, a szűrőlepet 50 ml 2-butanonnal mossuk, a szilárd anyagot 50°C-on csökkentett nyomáson 48 órán át szárítjuk, így 3,99 g cím szerinti vegyületet nyerünk színtelen kristályok formájában, amely kb. 1 tömeg% 2-butanont tartalmaz ¹H-NMR-rel meghatározva. Mielőtt a további fizikai adatokat meghatároznánk, az anyagot még 50°C-on csökkentett nyomáson 5 napon át szárítjuk, így nyerjük a 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-etil-β-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-9H-purin-2-karboxamidot, amely kb. 0,5% tömeg% 2-butanont tartalmaz. Az elvégzett víztartalom meghatározás szerint az anyag 1,6% tömeg% vizet tartalmaz. További emelt hőmérsékleten való szárítással a 2-butanon mennyisége tovább csökken, ami jelzi, hogy a maradék 2-butanon feltehetően nem a kristályrács belső részét képezi, hanem a kristályrács csatornáiba van zárva.

A kapott kristályos forma jellemzői a következők.

Kis feloldású tömegspektrometria



Pozitív atmoszférikus nyomású kémiai izonizáció: m/z $[MH^+]$ 778.

Proton NMR spektroszkópia

(300 MHz, d_6 -DMSO, 30°C) δ : 8,80 (0,8H, br t), 8,67 (0,2H, br s), 8,53 (0,2H, br s), 8,48 (0,8H, s), 8,28 (1H, br t), 8,10-8,02 (1,8H, m), 7,84 (0,2H, br s), 7,50-7,30 (5H, m), 7,26 (4H, t), 7,14 (2H, t), 6,75 (1H, d), 6,56 (1H, dd), 6,11-5,82 (3H, m), 5,65 (1H, m), 5,60-5,45 (1H, m), 4,80-4,50 ((2,4H, m), 4,40-3,95 (5,6H, m), 3,67-3,55 (1H, m), 3,40-3,10 (6H, m (részben eltakarva a víznek megfelelő csúccsal)), 3,00-2,65 (2H, m), 1,74 (2H, br d), 1,30-1,16 (2H, br q), 0,98 (3H, t).

10 A 70°C-on felvett 1H -NMR spektrumon eltűnnek a 30°C-on meglévő, egy vagy több konformernek megfelelő jelek.

Infravörös spektroszkópia

15 Az infravörös spektrumot Nicolet 360 Avatar FT-IR spektrométerrel vettük fel, amely d-TGS detektorral és egyetlen reflexiós gyémánt ATR készlettel (Golden Gate™) ellátott. A vizsgálati mintákat úgy állítottuk elő, hogy kb. 0,5 mg mintát gyémánt ATR kristályra helyeztünk, biztosítva a jó kontaktust a kristály mintával, ezt egy beépített nyomásszabályozó mechanizmus segítségével gyarolt nyomással biztosítottuk. A spektrumot 4 cm^{-1} -nek megfelelő feloldással vettük fel 32 háttér- és 32 minta-beütés alkalmazásával Happ Genzel apodizációs működtetéssel.

20 Főbb csúcsok: 3478, 3395, 3375, 3301, 3060, 3024, 2971, 2943, 1657, 1639, 1597, 1552, 1527, 1494, 1475, 1468, 1456, 1434, 1405, 1374, 1351, 1324, 1310, 1300, 1233, 1220, 1163, 1150, 1123, 1113, 1102, 1078, 1054, 1000, 976, 947, 932, 909, 864, 813, 777, 759, 734, 699, 683 és 667 cm^{-1} .

Por-röntgendiffrakció (PXRD)

25 A röntgendiffrakciós görbét SIEMENS D5000 pordiffrakciós diffraktométerrel vettük fel, amely automatikus minta cserélővel, tetragoniométerrel, automatikus sugár divergencia résekkel, szekunder monokromátorral és szcintillációs számlálóval ellátott. Az analízisre szánt mintákat por formában egy szilikon mintatartóba építve készítettük el. A mintát, forgatása közben réz K-alfa₁ röntgensugárral (hullámhossz $1,5406\text{ \AA}$) sugároztuk be, a röntgensövet 40 kV/40 mA értékkel működtettük. A analízist a goniométerrel



végeztük, amelyet lépésenkénti scannelési módon működtettünk 5 másodperces beütésekkel $0,02^\circ$ lépésekben $4^\circ - 45^\circ$ közötti 2-teta tartományban.

A diffrakciós görbét az 1. ábrán mutatjuk be.

Az 5%-nál nagyobb csúcs intenzitásokat az 1. táblázatban foglaljuk össze.

- 5 A táblázatban a "2-teta szög" kifejezés a kristálysíkok közötti távolságára utal és az intenzitást a legnagyobb csúcs százalékában adjuk meg (I/I_1).

1. táblázat

2-teta szög $^\circ$	Intenzitás %	2-teta szög $^\circ$	Intenzitás %	2-teta szög $^\circ$	Intenzitás %	2-teta szög $^\circ$	Intenzitás %
5,185	22,9	17,099	27,4	24,861	29,5	33,177	13,8
6,647	96,0	17,369	23,8	24,966	29,5	33,596	18,3
8,232	23,7	17,908	35,6	25,795	26,9	34,484	18,2
9,131	11,3	18,517	35,8	26,214	24,4	35,048	16,2
9,794	15,4	18,753	29,0	26,570	21,4	35,399	13,7
10,702	10,1	19,414	62,3	26,949	40,8	35,704	14,2
11,370	16,1	20,079	35,3	27,054	38,5	36,797	17,1
12,495	6,3	20,418	100	27,308	28,3	37,819	15,4
13,494	30,1	21,357	38,0	27,776	21,2	38,667	16,6
14,393	7,8	21,696	77,7	28,718	25,1	39,568	12,8
14,536	6,8	22,455	28,3	28,991	24,4	40,463	12,9
14,899	8,1	23,187	65,2	29,854	43,7	40,929	17,6
15,148	10,1	23,697	27,0	30,581	16,7	41,473	16,2
15,369	9,9	24,030	15,0	31,142	15,6	42,455	14,5
16,111	33,5	24,755	28,5	32,517	17,2	43,347	14,5
16,439	30,2						

- 10 A krisztallográfia területén jártas szakember számára kitűnik, hogy az 1. táblázatban megadott különböző csúcsok relatív intenzitás értékei számos faktornak betudhatóan változhatnak, ilyen például a röntgensugárban a kristályok orientációs hatásának, az analizált minta tisztaságának vagy a minta kristályosságának mértékének függvényében. A csúcs helye a minta magasságának változása következtében eltolódhat, de a csúcs helyzetek lényegében az 1. táblázatban megadottak szerintiek.



A krisztallográfia területén jártas szakember számára nyilvánvaló továbbá, hogy a különböző hullámhosszoknál végzett mérések különböző eltolásokat eredményeznek a Bragg egyenlet szerint - $n\lambda = 2d \sin \theta$.

5 Az ilyen további, más hullámhosszoknál felvett PXRD spektrumok a találmány szerinti kristályos anyag más PXRD spektrumainak bemutatására szolgálnak és mint ilyenek szintén az oltalmi körbe tartoznak.

Differential scanning kalorimetria (DSC)

10 A differential scanning kalorimetriás méréseket Perkin Elmer DSC-7 típusú, automatikus mintaváltóval felszerelt berendezéssel végeztük. 3 mg mintát mértünk be nagy pontossággal az 50 mikroliteres alumínium edénybe és egy perforált tetővel zsugorítással lezártuk. A mintát 20°C/perc sebességgel 40-250°C tartományban nitrogéngáz öblítés mellett melegítettük.

A kapott eredményeket a 2. ábrán mutatjuk be. Az olvadási tartomány kb. 185-195°C.

15 **Termikus gravimetriás analízis (TGA)**

A termikus gravimetriás analízist Perkin Elmer Pyris1 TGA típusú automatikus minta cserélővel felszerelt berendezéssel végeztük. A kerámia mintatartóba bemértünk nagy pontossággal 8 mg körüli mintát, majd 20°C/perc sebességgel 25°C - 350°C közötti hőmérsékleten nitrogéngáz átöblítéssel melegítettük.

20 A kapott eredményeket a 3. ábrán mutatjuk be.

2. példa

66,1 g (0,085 mól) amorf 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-etíl- β -D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-9H-purin-2-karboxamidhoz 660 ml 2-butanont adagolunk, amely 2 tf/100%-ban vizet tartalmaz, majd a kapott keveréket 69-71 °C-on 18 órán át melegítjük. Ezen idő elteltével 0,149 g kristályos 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-etíl- β -D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-9H-purin-2-karboxamid oltókristályt adagolunk a keverékhez és a keverést 69-71 °C-on még 8 órán át folytatjuk. A keverék hőmérsékletét ezután 59-61 °C-ra csökkentjük, és a keverést ezen a hőmérsékleten még 64 órán át folytatjuk. A kapott zagyot ezután környezeti hőmérsékletre lehűtjük, és a szilárd anyagot szűréssel elválasztjuk. A szűrőleplenyt 2 x 100-100 ml 2-butanonnal átmoszuk, a kapott

szilárd anyagot 60°C-on vákuumban 60 órán, majd 80°C vákuumban 72 órán át szárítjuk, így 35,72 g kristályos, szilárd anyagot nyerünk, amely nyomokban 2-butanont tartalmaz. A kapott termékkel kapott analitikai adatok, így a por röntgendiffraktogramm konzisztens az 1. példában megadott adatokkal.

5 **3. példa**

25 ml etil-acetátot összerázunk 10 ml ionmentesített vízzel környezeti hőmérsékleten és a szerves fázist elválasztjuk, így nyerjük a vízzel telített etil-acetát oldatot. Egy Teflon[®] -bevonatú keverővel és egy kondenzorral ellátott edénybe bemérünk 1,0 g (0,0013 mól) amorf 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-
10 etil-β-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}-
etil)-9H-purin-2-karboxamidot, 10 ml fentiek szerint előállított, vízzel telített etil-acetát oldatot hozzáadunk az amorf szilárd anyaghoz, majd a kapott keve-
réket nitrogénatmoszférában 55-60°C-ra melegítjük. Hozzáadunk kb. 0,005 g
15 kristályos 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-etil-β-D-ribofuranoziluronamid)-N-
(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-9H-purin-2-karboxamid oltókris-
tályt, a kapott keveréket 55-60°C-on 3 napon át keverjük, ami alatt egy zagy
képződik. Ezt környezeti hőmérsékletre lehűtjük, a szilárd anyagot szűréssel
elválasztjuk, a szűrőlepenyt 2x5-5 ml etil-acetáttal mossuk és a kapott szilárd
anyagot 50°C-on 24 órán át szárítjuk, amikor is 0,898 g kristályos, szilárd anya-
20 got nyerünk, amely nyomokban nátrium-kloridot (ez véletlenszerűen van jelen
a kiindulási anyagban és a termékkel együtt kiszűrésre kerül) és etil-acetátot
tartalmaz. A termékkel kapott analitikai adatok, beleértve a röntgendiffrakciós
adatokat, konzisztensek az 1. példában megadottakkal, kivéve, hogy nátrium-
klorid nyomok vannak jelen.

25 **4. példa**

2tf%-os vizes acetonitril oldatot állítunk elő úgy, hogy 2 ml ionmentes vi-
zet oldunk acetonitrilben, majd a térfogatot 100 ml-re egészítjük ki
acetonitrillel. Ezután egy Teflon[®]-bevonatú mágneses keverővel és kondenzor-
ral ellátott edénybe bemérünk 1,0 g (0,0013 mól) amorf 6-[(2,2-
30 difeniletíl)amino]-9-(N-etil-(3-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-
piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-9H-purin-2-karboxamidot, majd hozzáadunk 10
ml fentiek szerinti 2tf%-os vizes acetonitril oldatot és a kapott keveréket 55-
60°C-on nitrogénatmoszférában melegítjük, majd hozzáadunk kb. 0,005 g 6-

[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-etyl-(3-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-
 piridil)-4-piperidil]ureido}etyl)-9H-purin-2-karboxamid oltókristályt és a keve-
 réket 55-60°C-on 3 napon át keverjük, miközben egy sűrű zagy képződik. Ezt
 szobahőmérsékletre hűtjük és hozzáadunk még 10 ml acetonitrilt. A szilárd
 5 anyagot szűréssel elválasztjuk, a szűrőlepenyt 2x5-5 ml acetonitrillel mossuk,
 50°C-on 24 órán át szárítjuk, így 0,866 g szintelen, kristályos, szilárd anyagot
 nyerünk, amely nátrium-klorid nyomokat (ez a kiindulási anyagban van jelen és
 a termékkel kiszűrésre kerül) és acetonitrilt tartalmaz. A termékkel kapott
 analitikai adatok, így a röntgendiffraktogramm, konzisztens az 1. példában
 10 leírtakkal, kivéve a nátrium-klorid nyomok jelenlétét.

5. példa

25 ml izopropil-acetátot összerázunk 10 ml ionmentesített vízzel
 környezeti hőmérsékleten, a szerves fázist elválasztjuk, így nyerjük a vízzel
 telített izopropil-acetát oldatot. 1,0 g (0,0013 mól) amorf 6-t(2,2-
 15 difeniletíl)amino]-9-(N-etyl-β-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-
 piridil)-4-piperidil]ureido}etyl)-9H-purin-2-karboxamidot bemérünk egy
 Teflon®-bevonatú, mágneses keverővel és kondenzorral ellátott edénybe, majd
 az amorf szilárd anyaghoz hozzáadunk 10 ml fentiek szerint előállított, vízzel
 telített izopropil-acetát oldtot és a kapott keveréket 55-60°C-on
 20 nitrogénatmoszférában keverjük. Az így kapott anyaghoz ezután hozzáadunk
 kb. 0,005 g kristályos 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-etyl-(3-D-
 ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etyl)-9H-
 purin-2-karboxamid oltókristályt és a kapott anyagot 55-60°C-on 3 napig
 keverjük, ami alatt zagy képződik. A keveréket ezután környezeti
 25 hőmérsékletre lehűtjük, a szilárd anyagot szűréssel elválasztjuk, a szűrőlepenyt
 2 x 5-5 ml izopropil-acetáttal mossuk, 50°C-on 24 órán át szárítjuk, így 0,445 g
 szintelen, kristályos anyagot nyerünk, amely nyomokban nátrium-kloridot
 (véletlenszerűen van jelen a kiindulási anyagban és a termékkel kiszűrésre
 kerül) és izopropil-acetátot tartalmaz. A terméken meghatározott analitikai
 30 adatok, így a röntgendiffrakciós görbe konzisztens az 1. példában
 megadottakkal, kivéve a nátrium-klorid nyomok jelenlétét.

6. példa

2tf%-os vizes izopropanol oldatot állítunk elő úgy, hogy 2 ml ionmentes vizet oldunk izopropanolban, majd a térfogatot 100 ml-re egészítjük ki izopropanollal. Ezután egy Teflon[®]-bevonatú mágneses keverővel és kondenzorral ellátott edénybe bemérünk 1,0 g (0,0013 mól) amorf 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-etil-(3-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-9H-purin-2-karboxamidot, majd hozzáadunk 10 ml fentiek szerinti vizes izopropanol oldatot és a kapott keveréket 55-60°C-on nitrogénatmoszférában melegítjük, majd hozzáadunk kb. 0,005 g 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-etil-(3-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-9H-purin-2-karboxamid oltókristályt és a keveréket 55-60°C-on 8 órán át keverjük, miközben egy zagy képződik. Ezt szobahőmérsékletre lehűtjük, a szilárd anyagot szűréssel elválasztjuk, a szűrőlepenyt 2x5-5 ml izopropanollal mossuk, 50°C-on 24 órán át szárítjuk, így 0,866 g színtelen, kristályos, szilárd anyagot nyerünk, amely nátrium-klorid nyomokat (ez a kiindulási anyagban van jelen és a termékkel kiszűrésre kerül) és izopropanolt tartalmaz. A termékkel kapott analitikai adatok, így a röntgendiffraktogramm, konzisztens az 1. példában leírtakkal, kivéve a nátrium-klorid nyomok jelenlétét.

7. példa

1,0 g (0,0013 mól) amorf 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-etil-β-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-9H-purin-2-karboxamidot bemérünk egy Teflon[®]-bevonatú mágneses keverővel és kondenzorral ellátott edénybe, majd hozzáadunk 10 ml metil-acetátot és 0,20 ml ionmentesített vizet és a kapott keveréket 55-60°C-on nitrogénatmoszférában keverjük. Ezután hozzáadunk 0,005 g kristályos 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-etil-β-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-9H-purin-2-karboxamid oltókristályt és a kapott anyagot 55-60°C-on 24 órán át keverjük, mialatt zagy képződik. A keveréket ezután környezeti hőmérsékletre lehűtjük, a szilárd anyagot szűréssel elválasztjuk, a szűrőlepenyt 2x5-5 ml metil-acetáttal mossuk, 50°C-on 24 órán át szárítjuk, így 0,860 g színtelen, kristályos, szilárd anyagot nyerünk, amely nátrium-klorid nyomokat (ez a kiindulási anyagban van jelen és a termékkel kiszűrésre kerül)

és metil-acetátot tartalmaz. A termékkel kapott analitikai adatok, beleértve a röntgendiffraktogrammot, konzisztensek az 1. példában leírtakkal, kivéve a nátrium-klorid nyomok jelenlétét.

8. példa

5 1,0 g (0,0013 mól) amorf 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-etyl-(3-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etyl)-9H-purin-2-karboxamidot bemérünk egy Teflon[®]-bevonatú mágneses keverővel és kondenzorral ellátott edénybe, majd hozzámérünk 0,20 ml ionmentesített vizet és a kapott keveréket 55-60°C-on nitrogénatmoszférában keverjük. Ezután hoz-

10 záadunk kb. 0,005 g kristályos 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-etyl-β-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etyl)-9H-purin-2-karboxamid oltókristályt és a kapott keveréket 55-60°C-on kb. 3 héten át keverjük, mialatt lassan zagy képződik. A keveréket ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, a szilárd anyagot szűrővel elválasztjuk, a szűrőlepenyt 2x5-5 ml

15 bután-2-ollal mossuk, 50°C-on több napon át szárítjuk, így 0,860 g szintelen, kristályos szilárd anyagot nyerünk, amely nátrium-klorid nyomokat (ez a kiindulási anyagban van jelen és a termékkel kiszűrésre kerül) tartalmaz. A termékkel nyert analitikai adatok (beleértve a röntgendiffraktogrammot) azonosak az 1. példában leírtakkal, kivéve a nátrium-klorid nyomok jelenlétét.

20 9. példa

200 g (0,245 mól) 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-etyl-2,3-O-izopropilidén-β-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etyl)-9H-purin-2-karboxamidot (lásd WO-A-01/94368) 1000 ml ionmentesített vízben szuszpendálunk, majd 17,5 ml (0,269 mól)

25 metánszulfonsavat adagolunk hozzá keverés közben nitrogénatmoszférában. A kapott anyagot ezután 95°C-ra melegítjük, majd ezen hőmérsékleten belül kb. 5 órán át keverjük, miközben az összes kiindulási anyag lereagál. A reakciót 10 tömeg%-os vizes dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát oldat (82 ml) adagolásával leállítjuk, a kapott anyagot ezután környezeti hőmérsékletre lehűtjük,

30 majd hozzáadunk 2000 ml metil-acetátot. A kapott keverékhez ezután lassan 10 tömeg%-os vizes dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát oldatot adagolunk erőteljes keverés közben, majd a fázisokat hagyjuk szétválni, a szerves fázist 2 tömeg%-os vizes dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát oldattal (2000 ml)



mossuk, majd hagyjuk a fázisokat szétválni, a szerves fázist szétválasztjuk és további 1000 ml metil-acetátot adagolunk. A kapott keveréket ezután azeotrópos desztillációval szárítjuk atmoszférikus nyomáson addig, amíg a keverékben visszamaradó vízmennyisége kb. 2 tömeg% lesz Karl-Fischer analízissel meghatározva. Ehhez még további metil-acetátot (3000 ml) adagolunk részletekben a desztilláció során és összesen kb. 3000 ml desztillátumot gyűjtünk. Ekkor a víz mennyisége a keverékben 1,8 tömeg%, a keveréket ezután visszafolyatás közben még 18 órán át melegítjük. Ezután 4 ml ionmentes vizet adagolunk, hogy a víztartalmat a keverékében 2 tömeg% értékre állítsuk be és a visszafolyatást további 24 órán át folytatjuk, amikor is zagy képződik. A keveréket ezután környezeti hőmérsékletre lehűtjük, a szilárd anyagot szűréssel elválasztjuk, a szűrőleplenyt 2 tömeg% víz/metil-acetát oldattal (200 ml, majd 400 ml) mossuk, 50°C-on csökkentett nyomáson 20 órán át szárítjuk, amikor is 155,6 g kristályos anyagot nyerünk, ami szervesen sókkal nyomokban szennyezett. 153,6 g ilyen anyagot ezután 1070 ml etil-acetát és 460 ml etanol keverékében szuszpendáljuk és visszafolyatás közben 10 percig melegítjük, amikor is egy enyhén zavaros oldatot nyerünk. Ezt környezeti hőmérsékletre lehűtjük, szűrjük, amikor is egy tiszta szűrletet nyerünk, ezt atmoszférikus nyomáson desztilláljuk. A desztilláció során további 2900 ml etil-acetátot adagolunk részletekben és összesen 2900 ml desztillátumot gyűjtünk. A desztilláció vége felé szükséges ionmentesített víz adagolása (60 ml két részletben), hogy a terméket oldatban tartsuk és a kristályosításhoz szükséges körülményeket kialakítsuk. A desztilláció végpontjánál kb. 2 mól% etanol marad vissza és a keverék kb. 2,3 t% vizet tartalmaz. A kapott keveréket ezután előnyösen ennél a pontnál környezeti hőmérsékleten kb. 60 órán át tartjuk, majd kb. 60°C-ra felmelegítjük, ezen a hőmérsékleten 30 órán át tartjuk, miközben zagy képződik. A keveréket ezután környezeti hőmérsékletre lehűtjük, a szilárd anyagot szűrjük, a szűrőleplenyt 2 t% víz/etil-acetát oldattal (150 ml, majd 30 ml) mossuk, vákuumban 70°C-on szárítjuk, így 134 g szintelen, kristályos anyagot nyerünk, amely nyomokban etil-acetátot tartalmaz. A termékkel nyert analitikai adatok, így a röntgendiffraktogramm, konzisztens az 1. példában leírtakkal.

1. összehasonlító példa

Por röntgendiffrakcióval vizsgáltuk a WO-A-01/94368 számú közzétételi irat 8. példájában ismertetett 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-étíl-(3-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}étíl)-9H-purin-2-

5 karboxamid mintáját és megállapítottuk, hogy az nem kristályos. A vonatkozó röntgendiffraktogramot a 4. ábrán mutatjuk be. A por röntgendiffraktogramot Siemens D5000 röntgendiffraktométerrel vettük fel, amely automatikus mintaváltóval, teta-teta goniométerrel, automatikus sugár divergencia résekkel, szekunder monokromátorral és szcintillációs számlálóval fel-
 10 szerelt. A vizsgálathoz a por minta szilikon mintatartóba építettük be, majd forgatás közben réz K- α_1 röntgensugárral (hullámhossz = 1,5406 Å) sugároztuk be 40 kV/40 mA-nél működő röntgenső felhasználásával. Az analízis során a goniométert lépésenként letapogatási módon üzemeltettük 5 másodperces be-
 15 ütésekkel 0,02 teta° lépésekben 4° - 55° tartományban.

2. összehasonlító példa

Por röntgendiffrakcióval vizsgáltuk a WO-A-01/94368 számú közzétételi irat 35. példájában ismertetett 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-étíl-(3-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}étíl)-9H-

20 purin-2-karboxamid mintáját és megállapítottuk, hogy az nem kristályos. A vonatkozó röntgendiffraktogramot a 4. ábrán mutatjuk be. A por-röntgendiffraktogramot Siemens D5000 röntgendiffraktométerrel vettük fel, amely automatikus mintaváltóval, teta-teta goniométerrel, automatikus sugár divergencia résekkel, szekunder monokromátorral és szcintillációs számlálóval felszerelt. A vizsgálathoz a por minta szilikon mintatartóba építettük be, majd
 25 forgatás közben réz K- α_1 röntgensugárral (hullámhossz = 1,5406 Å) sugároztuk be 40 kV/40 mA-nél működő röntgenső felhasználásával. Az analízis során a goniométert lépésenként letapogatási módon üzemeltettük 5 másodperces be-
 30 ütésekkel 0,02 teta° lépésekben 4° - 55° tartományban.



Szabadalmi igénypontok

1. A 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-etil- β -D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-9H-purin-2-karboxamid kristályos formája.

2. Az 1. igénypont szerinti 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-etil- β -D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-9H-purin-2-karboxamid kristályos formája, amelynek szilárd állapotú infravörös spektrumában szignifikáns abszorpciós sávok vannak a következő értékeknél:
10 $\nu=3478, 3395, 3375, 3301, 3060, 3024, 2971, 2943, 1657, 1639, 1597, 1552, 1527, 1494, 1475, 1468, 1456, 1434, 1405, 1374, 1351, 1324, 1310, 1300, 1233, 1220, 1163, 1150, 1123, 1113, 1102, 1078, 1054, 1000, 976, 947, 932, 909, 864, 813, 777, 759, 734, 699, 683$ és 667 cm^{-1} ,

és a réz K- α_1 röntgensugár (hullámhossz = 1,5406 Å) alkalmazásával
15 felvett por röntgendiffraktogrammon fő csúcsok vannak a következő helyen:
5,185, 6,647, 8,232, 9,131, 9,794, 10,702, 11,370, 12,495, 13,494, 14,393, 14,536, 14,899, 15,148, 15,369, 16,111, 16,439, 17,099, 17,369, 17,908, 18,517, 18,753, 19,414, 20,079, 20,418, 21,357, 21,696, 22,455, 23,187, 23,697, 24,030, 24,755, 24,861, 24,966, 25,795, 26,214, 26,570, 26,949,
20 27,054, 27,308, 27,776, 28,718, 28,991, 29,854, 30,581, 31,142, 32,517, 33,177, 33,596, 34,484, 35,048, 35,399, 35,704, 36,797, 37,819, 38,667, 39,568, 40,463, 40,929, 41,473, 42,455 és 43,347 2 θ fok értékek.

3. Gyógyszerkészítmény, amely az 1. vagy 2. igénypont szerinti 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-etil-(3-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-9H-purin-2-karboxamid kristályos formáját tartalmazza gyógyszerészetileg elfogadható excipienssel, hígítóval vagy hordozóval együtt.

4. Az 1. vagy 2. igénypontok szerinti 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-etil- β -D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-9H-purin-2-karboxamid kristályos formája gyógyszerként való alkalmazásra.

5. Az 1. vagy 2. igénypontok szerinti 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-etil- β -D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-



9H-purin-2-karboxamid kristályos formájának alkalmazása A2a receptor agonista hatású gyógyszer előállítására.

6. Az 1. vagy 2. igénypontok szerinti 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-etil- β -D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-

5 9H-purin-2-karboxamid kristályos formájának alkalmazása gyulladásgátló szer előállítására.

7. Az 1. vagy 2. igénypontok szerinti 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-etil- β -D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-

10 9H-purin-2-karboxamid kristályos formájának alkalmazása a légzőszervi betegségek kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására.

8. A 7. igénypont szerinti alkalmazás, amelynél a betegség valamely következő betegség: felnőtt légzőszervi zavar szindróma (ARDS), bronchitis, krónikus bronchitis, krónikus elzáródásos pulmonáris betegség, cisztás fibrosis, asztma, emphysema, bronchiectasia, krónikus sinusitis és nátha.

15 9. Az 1. vagy 2. igénypontok szerinti 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-etil- β -D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-

20 9H-purin-2-karboxamid kristályos formájának alkalmazása a következő betegségek kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására: szeptikus sokk, férfi merevedési zavarok, férfi faktor meddőség, női faktor meddőség, magas vérnyomás, stroke, epilepszia, agyi ischemia, perifériális vaszkuláris betegség, poszt-ischaemiás reperfüziós sérülések, diabetes, rheumás arthritis, multiplex sclerosis, psoriasis, dermatitis, allergiás dermatitis, ekcéma, fekélyes colitis, Crohn-féle betegség, gyulladásgátló hatóanyag-indukált károsodása vagy pszichotikus elváltozások vagy sebhegedés.

10. Az 1. vagy 2. igénypontok szerinti 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-etil- β -D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-

30 9H-purin-2-karboxamid kristályos formája A2a receptor agonista hatású gyógyszerként való alkalmazásra.

11. Az 1. vagy 2. igénypontok szerinti 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-etil- β -D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-



9H-purin-2-karboxamid kristályos formája emlősöknél, beleértve a humán egyedeket is, gyulladásos betegségek kezelésénél történő alkalmazásra.

12. Az 1. vagy 2. igénypontok szerinti 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-etil- β -D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-

5 9H-purin-2-karboxamid kristályos formája emlősöknél, beleértve a humán egyedeket is, légzőszervi betegségek kezelésénél történő alkalmazásra.

13. A 12. igénypont szerinti vegyület a következő betegségeknel történő alkalmazásra: felnőtt légzőszervi zavar szindróma (ARDS), bronchitis, krónikus bronchitis, krónikus elzáródásos pulmonáris betegség, cisztás fibrosis, asztma, emphysema, bronchiectasia, krónikus sinusitis és nátha.

14. Az 1. vagy 2. igénypontok szerinti 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-etil- β -D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-9H-purin-2-karboxamid kristályos formája emlősöknél, beleértve a humán egyedeket is, a következő betegségek kezelésénél történő alkalmazásra: szeptikus sokk, férfi merevedési zavarok, férfi faktor meddőség, női faktor meddőség, magas vérnyomás, stroke, epilepszia, agyi ischemia, perifériális vaszkuláris betegség, poszt-ischaemiás reperfüziós sérülések, diabetes, rheumás arthritis, multiplex sclerosis, psoriasis, dermatitis, allergiás dermatitis, ekcéma, fekélyes colitis, Crohn-féle betegség, gyulladásos bélbetegség, *Helicobacter pylori* gastritis, *nem-Helicobacter pylori* gastritis, a gasztrointesztinális traktus nem-szteroid gyulladásgátló hatóanyag-indukált károsodása vagy pszichotikus elváltozások vagy sebhegedés

15. Eljárás az 1. vagy 2. igénypontok szerinti 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-etil- β -D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-9H-purin-2-karboxamid kristályos formájának előállítására **azzal jellemezve**, hogy

(a) feloldunk amorf 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(N-etil- β -D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-9H-purin-2-karboxamidot szerves oldószerben, amely legalább 2 tömeg% oldott vizet tartalmaz; és

(b) a kapott oldatot legalább 50°C hőmérsékletig melegítjük, amíg kristályosodás bekövetkezik.



16. A 15. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy a szerves oldószer 2-butanon, etil-acetát, acetonitril, izopropil-acetát, izopropanol, metil-acetát, butan-2-ol vagy metil-acetát.

5 17. A 15. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy a szerves oldószer 2-butanon, metil-acetát vagy etil-acetát.

18. A 15-17. igénypontok szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy a szerves oldószer víztartalma 2 t^o%.

19. A 15-18. igénypontok bármelyike szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy az oldatot 50°C-ról 80°C-ra melegítjük.

10

A meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Olchváry Gézáne

szabadalmi ügyvivő

15

Sul'
+ 3 rajt oldal

Eredeti igénypontok

1. A 6-[(2,2-difenyletil)amino]-9-(N-etil- β -D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-9H-purin-2-karboxamid kristályos formája.

2. Az 1. igénypont szerinti 6-[(2,2-difenyletil)amino]-9-(N-etil- β -D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-9H-purin-2-karboxamid kristályos formája, amelynek szilárd állapotú infravörös spektrumában szignifikáns abszorpciós sávok vannak a következő értékeknél: $\nu=3478, 3395, 3375, 3301, 3060, 3024, 2971, 2943, 1657, 1639, 1597, 1552, 1527, 1494, 1475, 1468, 1456, 1434, 1405, 1374, 1351, 1324, 1310, 1300, 1233, 1220, 1163, 1150, 1123, 1113, 1102, 1078, 1054, 1000, 976, 947, 932, 909, 864, 813, 777, 759, 734, 699, 683$ és 667 cm^{-1} ,

és a réz K- α_1 röntgensugár (hullámhossz = $1,5406 \text{ \AA}$) alkalmazásával felvett por röntgendiffraktogrammon fő csúcsok vannak a következő helyen: $5,185, 6,647, 8,232, 9,131, 9,794, 10,702, 11,370, 12,495, 13,494, 14,393, 14,536, 14,899, 15,148, 15,369, 16,111, 16,439, 17,099, 17,369, 17,908, 18,517, 18,753, 19,414, 20,079, 20,418, 21,357, 21,696, 22,455, 23,187, 23,697, 24,030, 24,755, 24,861, 24,966, 25,795, 26,214, 26,570, 26,949, 27,054, 27,308, 27,776, 28,718, 28,991, 29,854, 30,581, 31,142, 32,517, 33,177, 33,596, 34,484, 35,048, 35,399, 35,704, 36,797, 37,819, 38,667, 39,568, 40,463, 40,929, 41,473, 42,455$ és $43,347$ 2θ fok értékek.

3. Gyógyszerkészítmény, amely az 1. vagy 2. igénypont szerinti 6-[(2,2-difenyletil)amino]-9-(N-etil-(β -D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-9H-purin-2-karboxamid kristályos formáját tartalmazza gyógyszerészetileg elfogadható excipienssel, hígítóval vagy hordozóval együtt.

4. Az 1. vagy 2. igénypontok szerinti 6-[(2,2-difenyletil)amino]-9-(N-etil- β -D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-9H-purin-2-karboxamid kristályos formája gyógyszerként való alkalmazásra.

5. Az 1. vagy 2. igénypontok szerinti 6-[(2,2-difenyletil)amino]-9-(N-etil- β -D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-



9H-purin-2-karboxamid kristályos formájának alkalmazása A2a receptor agonista hatású gyógyszer előállítására.

6. Az 1. vagy 2. igénypontok szerinti 6-[(2,2-difeniletill)amino]-9-(N-etil-β-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-

5 9H-purin-2-karboxamid kristályos formájának alkalmazása gyulladásgátló szer előállítására.

7. Az 1. vagy 2. igénypontok szerinti 6-[(2,2-difeniletill)amino]-9-(N-etil-β-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-

10 9H-purin-2-karboxamid kristályos formájának alkalmazása a légzőszervi betegségek kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására.

8. A 7. igénypont szerinti alkalmazás, amelynél a betegség valamely következő betegség: felnőtt légzőszervi zavar szindróma (ARDS), bronchitis, krónikus bronchitis, krónikus elzáródásos pulmonáris betegség, cisztás fibrosis, asztma, emphysema, bronchiectasia, krónikus sinusitis és nátha.

15 9. Az 1. vagy 2. igénypontok szerinti 6-[(2,2-difeniletill)amino]-9-(N-etil-β-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-

9H-purin-2-karboxamid kristályos formájának alkalmazása a következő betegségek kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására: septicus sokk, férfi merevedési zavarok, férfi faktor meddőség, női faktor meddőség, magas vérnyomás, 20 stroke, epilepszia, agyi ischemia, perifériális vaszkuláris betegség, poszt-ischaemiás reperfüziós sérülések, diabetes, rheumás arthritis, multiplex sclerosis, psoriasis, dermatitis, allergiás dermatitis, ekcéma, fekélyes colitis, Crohn-féle betegség, gyulladásgátló hatóanyag-indukált károsodása vagy pszichotikus elváltozások 25 gyulladásgátló hatóanyag-indukált károsodása vagy pszichotikus elváltozások vagy sebhegedés.

10. Eljárás emlősök, beleértve az embereket is, kezelésére A2a receptor agonistával **azzal jellemezve**, hogy említetteknek az 1. vagy 2. igénypontok szerinti 6-[(2,2-difeniletill)amino]-9-(N-etil-β-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2- 30 {N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-9H-purin-2-karboxamid kristályos formájának hatásos mennyiségét adagoljuk.

11. Eljárás emlősök, beleértve az embereket is, gyulladásgátló hatóanyag-indukált károsodása vagy pszichotikus elváltozások kezelésére **azzal jellemezve**, hogy az említetteknek az 1. vagy 2. igénypontok



szerinti 6-[(2,2-difeniletil)amino]-9-(N-etil-β-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-9H-purin-2-karboxamid kristályos formájának hatásos mennyiségét adagoljuk.

5 12. Eljárás emlősök, beleértve a humán egyedeket is, légzőszervi betegségeinek kezelésére **azzal jellemezve**, hogy az említetteknek az 1. vagy 2. igénypontok szerinti 6-[(2,2-difeniletil)amino]-9-(N-etil-β-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-9H-purin-2-karboxamid kristályos formájának hatásos mennyiségét adagoljuk.

10 13. A 12. igénypont szerinti eljárás a következő betegségek kezelésére: felnőtt légzőszervi zavar szindróma (ARDS), bronchitis, krónikus bronchitis, krónikus elzáródásos pulmonáris betegség, cisztás fibrosis, asztma, emphysema, bronchiectasia, krónikus sinusitis és nátha.

15 14. Eljárás emlősök, beleértve a humán egyedeket is, következő betegségeinek kezelésére: szeptikus sokk, férfi merevedési zavarok, férfi faktor meddőség, női faktor meddőség, magas vérnyomás, stroke, epilepszia, agyi ischemia, perifériális vaszkuláris betegség, poszt-ischaemiás reperfüziós sérülések, diabetes, rheumás arthritis, multiplex sclerosis, psoriasis, dermatitis, allergiás dermatitis, ekcéma, fekélyes colitis, Crohn-féle betegség, gyulladásgátló hatóanyag-indukált károsodás vagy pszichotikus elváltozások vagy sebhegedés **azzal jellemezve**, hogy az említetteknek az 1. vagy 2. igénypontok szerinti 6-[(2,2-difeniletil)amino]-9-(N-etil-β-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-9H-purin-2-karboxamid kristályos formájának hatásos mennyiségét adagoljuk.

25 15. Eljárás az 1. vagy 2. igénypontok szerinti 6-[(2,2-difeniletil)amino]-9-(N-etil-β-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-9H-purin-2-karboxamid kristályos formájának előállítására **azzal jellemezve**, hogy

30 (a) feloldunk amorf 6-[(2,2-difeniletil)amino]-9-(N-etil-β-D-ribofuranoziluronamid)-N-(2-{N'-[1-(2-piridil)-4-piperidil]ureido}etil)-9H-purin-2-karboxamidot szerves oldószerben, amely legalább 2 tömeg% oldott vizet tartalmaz; és

(b) a kapott oldatot legalább 50°C hőmérsékletig melegítjük, amíg kristályosodás bekövetkezik.

5 16. A 15. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy a szerves oldószer 2-butanon, etil-acetát, acetonitril, izopropil-acetát, izopropanol, metil-acetát, butan-2-ol vagy metil-acetát.

17. A 15. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy a szerves oldószer 2-butanon, metil-acetát vagy etil-acetát.

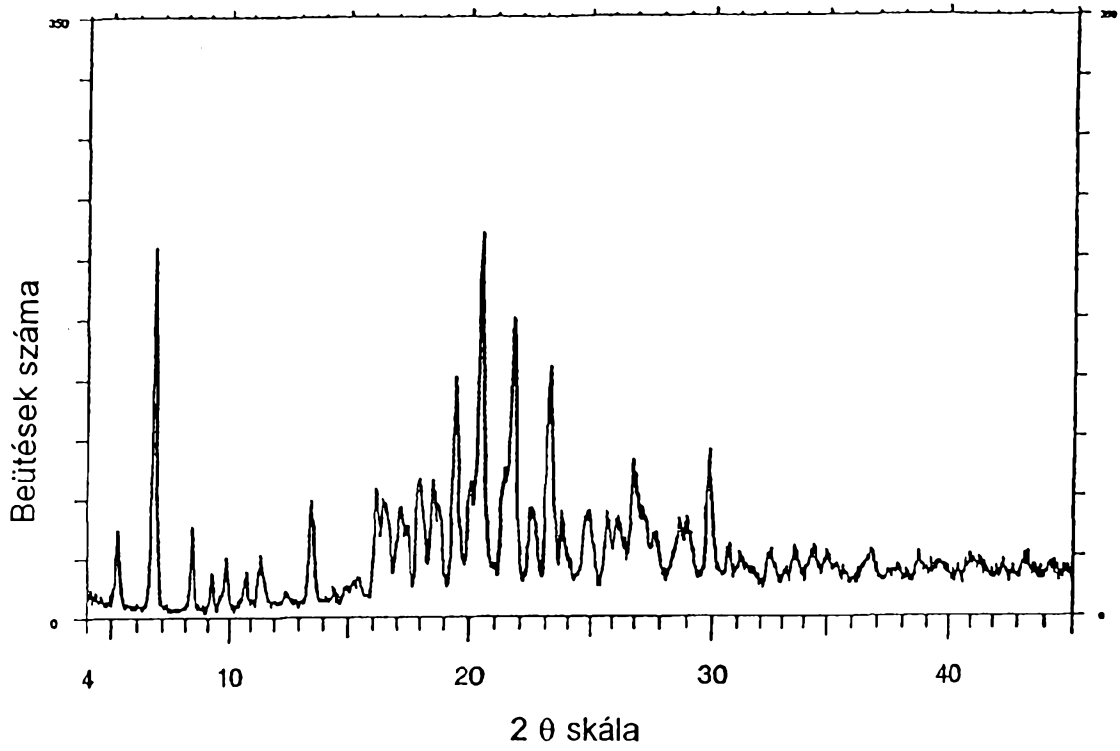
18. A 15-17. igénypontok szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy a szerves oldószer víztartalma 2 tf%.

10 19. A 15-18. igénypontok bármelyike szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy az oldatot 50°C-ról 80°C-ra melegítjük.

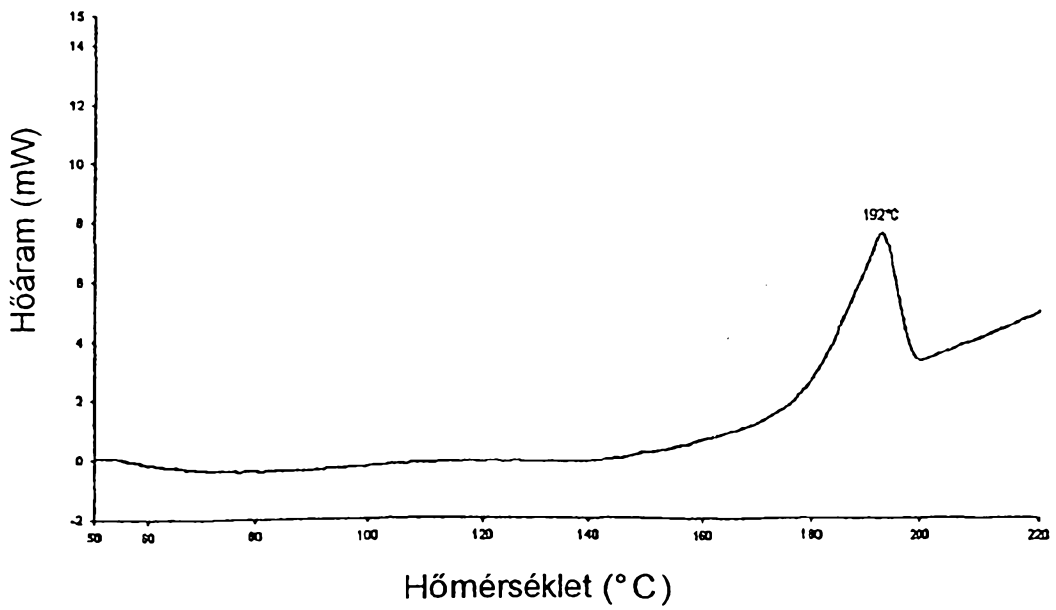
46107

2000 A2

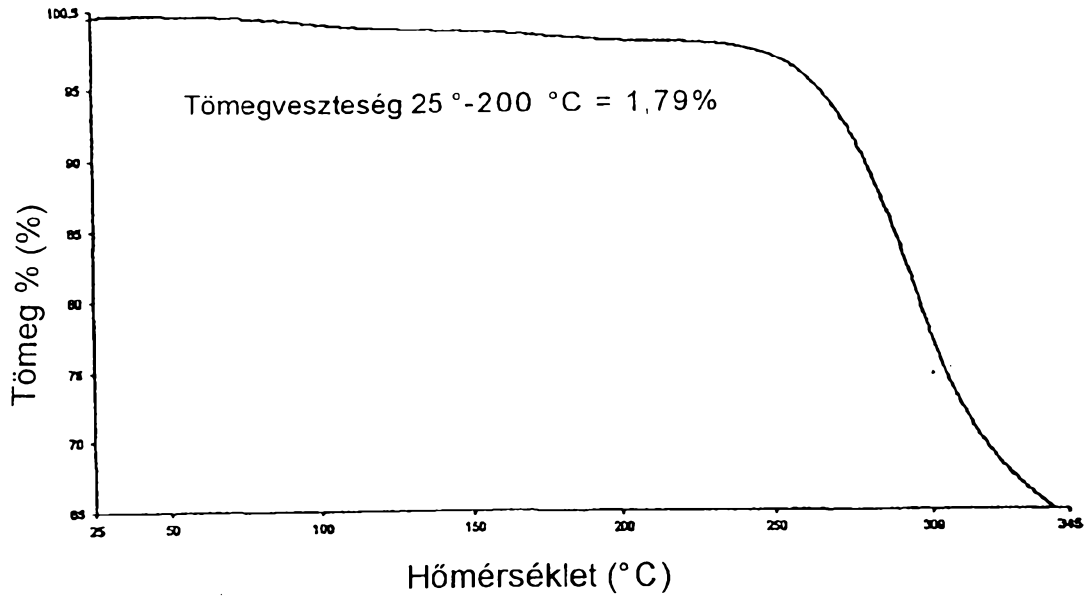
1/3



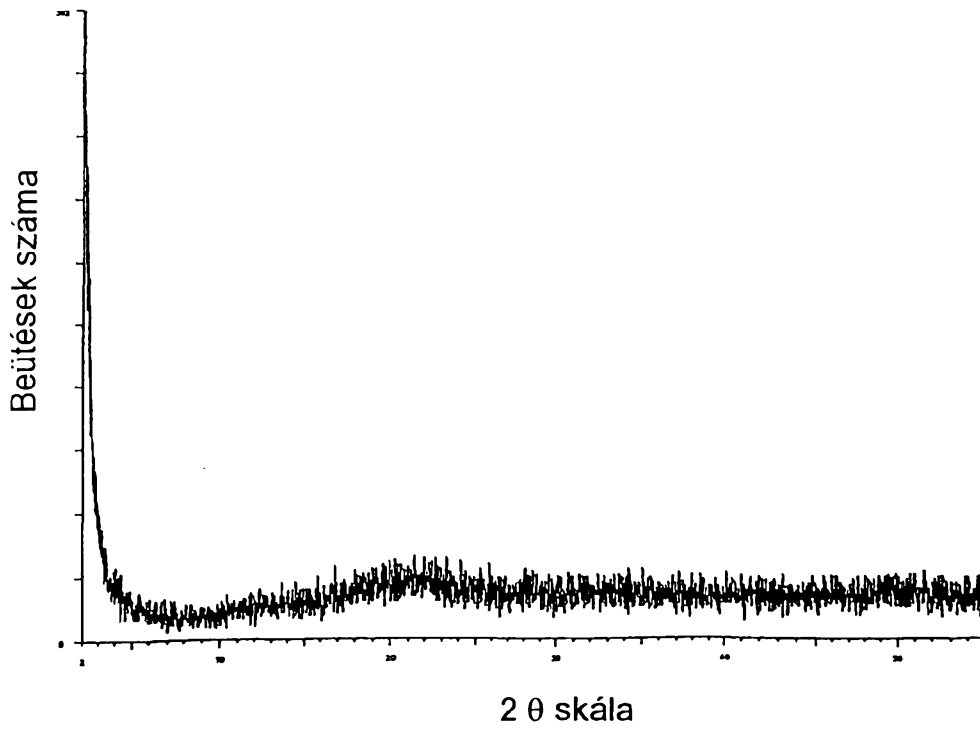
1. ábra



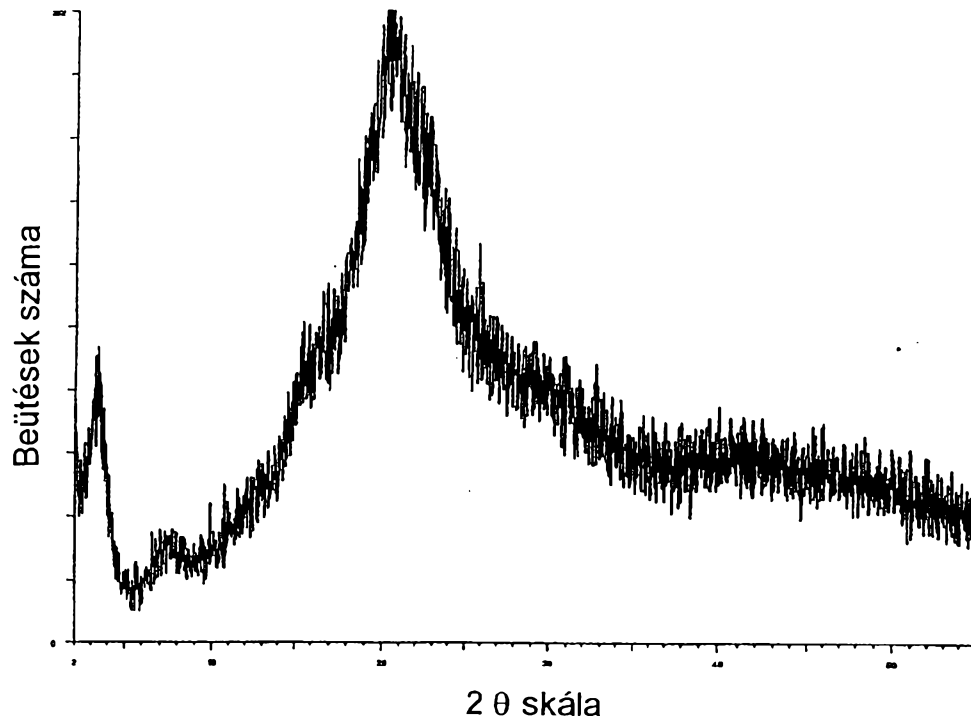
2. ábra



3. ábra



4. ábra



5. ábra