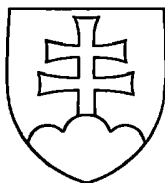


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania prihlášky: 04.02.1999
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 9802472.2
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 06.02.1998
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: GB
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 09.04.2001
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/EP99/00663
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO 99/39691

(21) Číslo dokumentu:

1168-2000

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7 :

A 61K 9/00
A 61K 47/12
A 61K 31/52

(71) Prihlasovateľ: GLAXO GROUP LIMITED, Greenford, Middlesex, GB;

(72) Pôvodca vynálezu: Brooks Nikki Thoennes, Glen Allen, VA, US;

(74) Zástupca: Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Farmaceutický prostriedok**

(57) Anotácia:
Farmaceutický prostriedok obsahuje (1*S*,4*R*)-cis-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purin-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolu alebo jeho farmaceuticky prijateľný derivát a aspoň jedno sladidlo vybrané zo sorbitolu a sacharínu pri pH v rozsahu 2,0 až 4,5.

Farmaceutický prostriedok

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka farmaceutických prostriedkov (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolu.

Doterajší stav techniky

(1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanol a jeho použitie, najmä proti infekciám HIV je opísané v európskej patentovej prihláške 0434450. Sukcinátová soľ (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolu je opísaná vo W096/06844. Hemisulfátová soľ (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolu je opísaná vo W098/52949.

(1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanol (rovnako známy ako 1592U89) je priebežne skúmaný ako farmaceutický prostriedok proti HIV. Existuje potreba pripraviť zlúčeninu vo forme roztoku, napríklad na pediatrické použitie.

Roztoky (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolu majú horkú chuť a preto vyžadujú prídanie sladidiel a prostriedkov, ktoré maskujú chuť. Ale formulácia (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolu je ťažká, pretože materiály, obsahujúce skupinu -COOH predstavujú problémy s kompatibilitou (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolu. Napríklad glukóza tvorí adukt so zlúčeninou náhradou metanolovej funkcie na cyklopentylovom kruhu (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolu. Zistilo sa, že (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanol je nekompatibilný so sacharózou (ktorá sa degraduje na glukózu a fruktózu) a rovnako s glukózou.

U roztokov (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolu obsahujúcich sorbitol dochádza pri pH 4,5 až 6,5 k farebným zmenám a k tvorbe tmavo sfarbených tuhých častíc.

Ďalej, koncentrácia polypropylénglykolu má vplyv na tvorbu farby a vyššia koncentrácia polypropylénglykolu (10 %) spôsobuje tvorbu farby.

Zistilo sa, že sorbitol alebo sacharín alebo kombinácia sorbitolu a sacharínu sú kompatibilné s (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolom a nevedú k tvorbe aduktov s ním. Ďalej, zníženie pH na približne 4,0 eliminuje farebnú zmenu a tvorbu tuhých častíc. Tiež sa zistilo, že kombinácie fruktózy, acesulfámu a sacharínu sú kompatibilné s (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolom. Ďalej sme zistili, že abacavir je stabilný pri pH v rozsahu od približne 2,0 do približne 4,5 a od približne 6,6 do 7,5. Výhodne môže byť pH 3,8 až 4,5. Tiež sa zistilo, že prídavok kovového chelátora zvyšuje stabilitu abacaviru v roztoku.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je farmaceutický prostriedok zahrnujúci (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanol a sorbitol v rozsahu pH od približne 2,0 do približne 4,5, výhodne pH 4,0. V alternatívnom uskutočnení vynález poskytuje (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanol a sacharín v rozsahu pH od približne 2,0 do približne 4,5, výhodne pH 4,1. Farmaceutický prostriedok môže zahŕňať tak sorbitol ako aj sacharín v rozsahu pH od približne 2 do približne 4,5, výhodne pH 4,1.

Ďalej vynález poskytuje farmaceutické prostriedky zahrnujúce (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanol a sorbitol a/alebo sacharín pri pH v rozsahu od približne 6,6 do približne 7,5, výhodne pH 7,0. Prostriedky pri pH približne 7 môžu zahŕňať propylénglykol alebo iný vhodný solubilizér na zlepšenie rozpustnosti.

Ďalej vynález poskytuje farmaceutický prostriedok zahrnujúci (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanol a sladidlo,

ktoré je kompatibilné s (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolom pri pH v rozsahu od približne 2,0 do približne 4,5.

Ďalej vynález poskytuje farmaceutický prostriedok zahrnujúci (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanol a fruktózu, acesulfám a sacharín v rozsahu pH od približne 2,0 do približne 4,5, výhodne pH 4,0. Alternatívne prostriedky môžu byť formulované pri pH v rozsahu od približne 6,6 do 7, 5, výhodne pH 7, 0.

Ďalej vynález poskytuje farmaceutický prostriedok zahrnujúci (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanol, sorbitol, sacharín a citran v rozsahu pH od približne 2,0 do približne 4,5. Koncentrácia citranového iónu môže byť výhodne v rozsahu od približne 0,01 M do približne 0,13 M. Výhodne sa môže použiť citran sodný a kyselina citrónová.

Prostriedky podľa vynálezu môžu obsahovať jedno alebo viac farmaceuticky prijateľných organických rozpúšťadiel, napríklad propylénglykol, polypropylénglykol, polyetylénglykol a podobne; farmaceuticky prijateľné alkoholy, napríklad etanol alebo 2-(2-etoxy)etanol a podobne; antioxidanty, napríklad edetát disodný, kyselina jablčná, kyselina fumárová alebo metadisiričitan sodný a podobne; farmaceuticky prijateľné kyseliny, napríklad kyselina chlorovodíková, kyselina octová, kyselina citrónová, kyselina sírová, a podobne; a oleje alebo povrchovo aktívne látky a podobne.

Prostriedky podľa vynálezu môžu zahŕňať aj ďalšie farmaceuticky prijateľné sladidlá a/alebo aromatizačné prísady, napríklad aspartam, sacharózu a podobne a/alebo ochucovadlá dodávajúce čerešňovú príchuť, banánovú príchuť, čokoládovú príchuť, mäťovú príchuť, grepovú príchuť, príchuť planých čerešní, malinovú príchuť, jahodovú príchuť, citrusovú príchuť, pomarančovú príchuť, jablčnú príchuť, slivkovú príchuť, lipovú príchuť, krémovú príchuť, vanilkovú príchuť, mentolovú príchuť a podobne.

Podľa vynálezu sa môže použiť akýkoľvek ester hydroxybenzoátu (parabény) alebo môže byť použitá kombinácia takých esterov, ktoré zahrnujú metyl- a propylparabén a butyl- a propylparabén. Benzoát sodný (0,02 až 0,5 % hmotn./objem) alebo sorbát sodný (0,05 až 0,2 %) sa môžu použiť ako konzervačné činidlá.

Ďalej vynález poskytuje (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolové prostriedky obsahujúce metylparabén a propylparabén. Pre orálne roztoky a suspenzie môže byť rozsah koncentrácie metylparabénu 0,15 až 0,2 % (1 mg/ml až 2 mg/ml) a rozsah koncentrácie propylparabénu môže byť 0,01 % až 0,02 % (0,1 ž 0,2 mg/ml).

Podľa ďalšieho uskutočnenia vynálezu sa môže použiť akýkoľvek vhodný pufor, aby sa dosiahlo pH > 5,5. Výhodne sa môže použiť citran alebo fosforečnan sodný. Na dosiahnutie pH v rozsahu od približne 2,0 do približne 4,5 sa výhodne môže použiť citran, fumarát, glutarát, malát, maleát, vínan alebo octan.

Vynález tiež zahrnuje farmaceuticky prijateľné soli, estery alebo soli takých esterov (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolu alebo akúkoľvek ďalšiu zlúčeninu, ktorá po podaní bezpečného a terapeuticky účinného množstva zlúčeniny ľudskému subjektu je schopná poskytnúť (priamo alebo nepriamo) protivírusovo aktívny metabolit alebo jeho zvyšok.

Výhodné estery podľa vynálezu sú vybrané zo skupiny, ktorá zahrnuje: (1) estery karboxylových kyselín, v ktorých je nekarbonylová časť časťou karboxylovej kyseliny esterového zoskupenia vybraná zo skupiny zahrnujúcej alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom (napríklad metyl, *n*-propyl, *terc*-butyl alebo *n*-butyl), cykloalkyl, alkoxyalkyl (napríklad metoxymetyl), aralkyl (napríklad benzyl), aryloxyalkyl (napríklad fenoxymetyl), aryl (napríklad fenyl prípadne substituovaný napríklad halogénom, C₁₋₄ alkylom alebo C₁₋₄ alkoxylom) alebo aminoskupinou; (2) sulfonátované estery, ako je alkyl- alebo aralkylsulfonyl (napríklad metánsulfonyl); (3) estery aminokyselín (napríklad L-valyl alebo L-izoleucyl); a (4) fosfonátové estery. V takých esteroch, pokiaľ nie je inak uvedené, alkylová časť výhodne obsahuje 1 až 18 atómov uhlíka, výhodne 1 až 6 atómov uhlíka, výhodnejšie 1 až 4 atómy uhlíka. Akákoľvek cyklolalkylová časť takýchto esterov výhodne zahrnuje 3 až 6 atómov uhlíka. Akákoľvek arylová časť takýchto esterov výhodne zahrnuje fenylovú skupinu. Akýkoľvek odkaz na ktorékoľvek hore uvedené zlúčeniny tiež zahrnuje odkaz na ich fyziologicky prijateľné soli.

Výhodné deriváty 1592U89 sú mono-, di- a trifosfátové estery (1*R*,4*S*)-9-[4-(hydroxymetyl)-2-cyklopentén-1-yl]guanínu (carbovir).

Príklady fyziologicky prijateľných solí 1592U89 a ich fyziologicky prijateľných derivátov zahrnujú soli odvodené od vhodnej bázy, ako je alkalický kov (napríklad sodík), kov alkalickéj zeminy (napríklad horčík), amónium a NX_4^+ (kde X je C_{1-4} alkyl). Fyziologicky prijateľné soli atómu vodíka alebo amínovej skupiny zahrnujú soli organických karboxylových kyselín, ako je kyselina octová, mliečna, vinná, jablčná, isetionová, laktobionová a kyselina jantárová, organické sulfónové kyseliny, ako je kyselina metánsulfónová, etánsulfónová, benzénsulfónová a *p*-toluén-sulfónová a anorganické kyseliny, ako je kyselina chlorovodíková, sírová, fosforečná a sulfámová. Fyziologicky prijateľné soli zlúčenín hydroxylovej skupiny zahrnujú anión uvedenej zlúčeniny v kombinácii s vhodným kationom, ako je Na^+ , NH_4^+ a NX_4^+ (kde X je C_{1-4} alkylová skupina).

Na terapeutické použitie by soli 1592U89 mali byť fyziologicky prijateľné, t.j. mali by byť odvodené od fyziologicky prijateľnej kyseliny alebo bázy. Ale soli kyselín alebo báz, ktoré nie sú fyziologicky prijateľné, môžu byť tiež použité, napríklad pri príprave a čistení fyziologicky prijateľnej zlúčeniny. Všetky soli, bez ohľadu na to, či sú alebo nie sú odvodené od fyziologicky prijateľnej kyseliny alebo bázy sú zahrnuté do rozsahu vynálezu.

Výhodné soli 1592U89 sú sukcinátová soľ a hemisulfátová soľ.

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu môžu byť prítomné v rôznych formách, upravených na priame orálne podanie, zahrnujúce kvapalné formy, napríklad sirupy, suspenzie alebo roztoky. Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu môžu zahŕňať iné farmaceuticky prijateľné nosiče a excipienty, používané v takýchto prostriedkoch.

Prostriedky podľa vynálezu môžu byť formulované s použitím spôsobov a techník vhodných pre fyzikálne a chemické charakteristiky prostriedkov a ktoré sú odborníkom známe pri príprave orálnych dávkových foriem (Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 19. vydanie, 1995).

Prostriedky podľa vynálezu môžu byť použité pri liečbe v kombinácii s inými prostriedkami vhodnými na liečenie infekcií HIV, ako sú nukleozidové inhibitory reverznej transkriptázy, napríklad zidovudín, zalcitabín, didanosín, stavudín, 5-chlór-2',3'-dideoxy-3'-fluóruridín, lamivudín a (2*R*,5*S*)-5-fluór-1-[2-(hydroxymetyl)-1,3-oxatiolan-5-yl]cytozín; nenukleozidové inhibitory reverznej transkriptázy, napríklad

HEPT, deriváty TIBO, atevirdín, L-ofloxacín, L-697,639, L-697-661, nevirapín (BI-RG-587), lovírid (α -APA), delavuridín (BHAP), kyselina fosfonomravčia, (-)-6-chlór-4-cyklopropyletínyl-4-trifluórmetyl-1,4-dihydro-2*H*-3,1-benzoxazín-2-ón (L-743,726 alebo DMP-266) a izopropyl (2*S*)-7-fluór-3,4-dihydro-2-etyl-3-oxo-1-(2*H*)-chinolínkarboxylát (HBY 1293); inhibítory HIV proteázy, napríklad saquinavír, indinavír, ritonavír, nelfinavír a 141W94; ďalšie prostriedky proti HIV, napríklad rozpustný CD4; imunomodulátory, napríklad interleukín II, erytropoetín, tucaserol; a interferóny, napríklad α -interferón.

Podľa ďalšieho aspektu vynález poskytuje spôsob liečenia infekcie HIV u infikovaného živočícha ako je napríklad cicavec vrátane človeka, ktorý zahŕňa liečbu uvedeného živočícha prostriedkom podľa vynálezu.

Odkazy tu uvedené na liečbu sú tiež rozšírené na profylaxiu a rovnako na liečbu tradičných infekcií, symptómov a spojených klinických stavov, ako je komplex spojený s AIDS (ARC), Kaposiho sarkóm a demencia spôsobená AIDS.

Predkladaný vynález rovnako poskytuje použitie prostriedku, opísaného vyššie, na prípravu liečiva na liečbu a/alebo profylaxiu infekcií HIV a spojených klinických stavov opísaných vyššie.

Vo všeobecnosti, vhodná dávka 1592U89 na podanie človeku pri liečbe HIV pomocou injekcií môže byť v rozsahu 0,1 až 120 mg/kg telesnej hmotnosti príjemcu na deň, výhodne v rozsahu 3 až 90 mg/kg telesnej hmotnosti a najvýhodnejšie v rozsahu 5 až 60 mg/kg telesnej hmotnosti na deň.

Pokiaľ nie je uvedené inak, všetky hmotnosti aktívnych zložiek sú počítané v termínoch liečiva ako takého. V prípade fyziologicky funkčného derivátu 1592U89 alebo solvátu budú príslušné údaje primerane zvýšené. Požadovaná dávka môže byť podaná ako jedna dávka alebo môže byť rozdelená do dvoch, troch, štyroch, piatich, šiestich alebo viacerých čiastkových dávok, ktoré sú podávané v príslušných intervaloch počas dňa. Tieto dielčie dávky môžu byť podávané v jednotkových dávkových formách, napríklad obsahujúcich 1 až 1500 mg, výhodne 5 až 1000 mg, najvýhodnejšie od 10 do 700 mg aktívnej zložky na jednotkovú dávkovú formu. Alternatívne, pokiaľ to stav príjemcu vyžaduje, dávka môže byť podaná ako kontinuálna infúzia.

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu môžu obsahovať jeden alebo viac farmaceuticky prijateľných nosičov alebo excipientov a prípadne ostatných terapeutických prostriedkov. Nosiče musia byť prijateľné v zmysle kompatibility s ostatnými zložkami prostriedku a nesmú byť škodlivé voči príjemcovi.

Predkladaný vynález môže byť výhodne vo forme farmaceutického prostriedku v jednotkovej dávkovej forme. Konvenčná jednotková dávka prostriedku obsahuje aktívne zložky v množstve od 50 mg do 3 g, napríklad 100 mg až 2 g.

Koncentrácia hemisulfátovej soli 1592U89 môže byť 1 až 90 mg/ml pri pH od približne 2,0 do približne 4,5.

Jednotková dávka sa môže pripraviť spôsobmi, ktoré sú v oblasti farmácie známe. Tieto spôsoby predstavujú ďalšie uskutočnenia predkladaného vynálezu a zahŕňujú stupeň, pri ktorom sa aktívna zložka spojí s nosičom, ktorý tvorí jednu alebo viac prídavných zložiek. Vo všeobecnosti, prostriedky sa pripravujú rovnomerným a dôkladným zmiešaním aktívnych zložiek s kvapalnými nosičmi alebo jemne rozdrvenými tuhými nosičmi alebo obidvoma a keď je to nevyhnutné ďalším tvárnením produktu.

Výhodné jednotkové dávkové prostriedky sú tie, ktoré obsahujú dennú dávku alebo dennú čiastkovú dávku aktívnych zložiek ako bolo uvedené vyššie, alebo jej vhodnú frakciu.

Farmaceutické prostriedky sú často predpisované pacientom v takzvaných „balíčkoch pre pacienta“, obsahujúcich celú dávku na vyliečenie v jednom obale, obvykle ako blister alebo fóliové vrecúško. Tieto balíčky pre pacientov majú výhodu pred tradičnými predpismi, kedy lekárnik oddelí pacientovi dávku liečiva z hromadného balenia. Výhoda pozostáva v tom, že pacient má kedykoľvek prístup k pribalenému letáku, ktorý chýba pri tradičných predpisoch. Bolo dokázané, že pribalený leták zlepšuje spoluprácu pacientov s lekárom, čo vedie vo všeobecnosti k úspešnejšej liečbe.

Bolo by treba vziať do úvahy, že vedľa zložiek, najmä vyššie uvedených, môžu farmaceutické prostriedky podľa vynálezu zahŕňať ďalšie prostriedky známe v danej oblasti techniky, napríklad prostriedky na orálne podanie môžu zahŕňať ďalšie prostriedky, ako sú sladidlá, zahusťovadlá a aromatické látky.

1592U089 sa môže pripraviť spôsobom opísaným v európskej patentovej prihláške č. 0434450 alebo v prihláške PCT č. GB95/00225, ktoré sú tu uvádzané ako odkaz.

Sukcinátová soľ 1592U89 môže sa pripraviť spôsobom, ktorý je opísaný v prihláške PCT č. GB95/02014; uvádzanej tu ako odkaz.

Nasledujúce príklady sú uvedené len na ilustráciu a v žiadnom prípade neobmedzujú rozsah vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Príprava hemisulfátovej soli (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolu

Miešaná zmes vody (25 ml) a izopropanolu (IPA) (100 ml) sa zohrieva na 45 až 55 °C a pridá sa sukcinátová soľ (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolu (WO 96/06844) (50 g) a premyje sa IPA (12,5 ml). Zmes sa zohrieva pri spätnom toku počas 0,5 hodiny a získa sa číry roztok, ktorý sa potom ochladí na 65 až 75 °C a pridá sa roztok koncentrovanej kyseliny sírovej (6,07 g) vo vode (12,5 ml). Pridá sa zmes IPA (37,5 ml) a vody (12,5 ml) a roztok sa ochladí na 45 až 55 °C; pridá sa očkovací kryštál autentickej hemisulfátovej soli (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolu. Zmes sa mieša pri tejto teplote približne 1 hodinu, aby sa začala kryštalizácia, potom sa pridá ďalší IPA (300 ml) a teplota reakčnej zmesi sa udržiava v rozsahu 45 až 55 °C. Suspenzia sa ochladí počas 2 hodín na 0 až 5 °C, produkt sa prefiltruje, premyje sa IPA (2 x 75 ml) a suší sa vo vákuu pri 40 až 45 °C a získa sa zlúčenina uvedená v názve ako svetlý žltohnedo sfarbený prášok (34,3 g, 90 %); teplota topenia 224 až 225 °C (rozklad; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 10,76 (br m, 1, purínový NH), 8,53 (vbr m, 1, NH), 7,80 (s, 1, purínový CH), 6,67 (br m, 1, NH₂), 6,13 (m, 1, =CH), 5,87 (m, 1, =CH), 5,40 (m, 1, NCH), 3,45 (d, J = 5,8 Hz, 2, OCH₂), 2,96 (br m, 1, CH cyklopropylu), 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 CH₂ cyklopropylu).

Príklad 2

Orálny roztok (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2cyklopentén-1-metanolu (Hemisulfát 1592U89)

A. Zloženie A

Zložka	Stupeň (USP/NF)	Množstvo/dávkovú jednotku	Funkcia
Hemisulfát 1592U89		23,4 ¹	aktívna
Sorbitol ^{2,3}	NF	344,4	sladidlo
Sodná soľ sacharínu ³	USP	0,3	sladidlo
Umelá jahodová príchuť ³		2,0	príchuť
Umelá banánová príchuť ³		2,0	príchuť
Citran sodný (dihydrát)	USP	10,0	na úpravu pH
Kyselina citrónová (bezvodá)	USP	7,0	na úpravu pH
Metylparabén	NF	1,5	konzerv. činidlo
Propylparabén	NF	0,18	konzerv. činidlo
Propylénglykol	USP	50,0	zvýšenie rozpustnosti
Zriedená kyselina chlorovodíková/roztok hydroxidu sodného	NF	do pH 4,0 ⁵	na úpravu pH
Čistená voda ⁴	USP	do 1,0 ml	vehikulum

¹Hemisulfátová soľ prepočítaná na bázu použitím faktora 1,17 môže byť upravená s ohľadom na čistotu.

²Sorbitolový roztok USP alebo nekryštalizujúci sorbitolový roztok NF môže byť nahradený za Sorbitol NF.

³Množstvo sa môže líšiť od uvedeného v hodnotách ± 10 %.

⁴V priebehu výrobného postupu môže byť použitá voda pre injekcie namiesto čistej vody USP.

⁵pH môže byť v rozsahu 3, 8 až 4, 5.

B. Príprava

Veľkosť dávky 500 l, 20 mg (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolu na ml.

1. Použitie roztoku sorbitolu

40% propylénglykol sa vloží do pomocnej nádoby primeranej veľkosti. K propylénglykolu USP sa pridá za miešania metylparabén NF a propylparabén NF a zmes sa mieša, pokiaľ sa nerozpustí. Do nerezovej nádoby opatrenej miešadlom sa nadávkuje očistená voda USP v množstve približne na 40 % objemu konečnej vsádzky. Do tejto nerezovej nádoby sa nadávkuje príslušný objem sorbitolového roztoku USP. Počas miešania sa pridá hemisulfát 1592U89 a zmes sa mieša, pokiaľ sa nerozpustí. Počas pokračujúceho miešania sa pridá parabén/glykolový roztok, zostávajúci propylénglykol USP, umelá jahodová príchuť, umelá banánová príchuť, sodná soľ sacharínu NF, bezvodá kyselina citrónová USP a dihydrát citranu sodného USP a zmes sa mieša do rozpustenia. Mixér sa vypne a roztok sa doplní na objem 500 l a mieša sa, pokiaľ sa nedosiahne homogénny roztok. Odoberie sa vzorka a zmeria sa pH. Potom sa upraví pH na 3,8 až 4,5 použitím roztoku NaOH alebo HCl. Konečný roztok sa filtruje cez čistiaci filter do primerane veľkej nádoby. Potom sa hemisulfát 1592U89 na orálne podanie plní do nádobiek, ktoré boli prefúkané čistým, stlačeným a prefiltrovaným vzduchom a nádobky sa uzavrujú a zaskrutkujú.

Alternatívne sa môže v pracovnom postupe použiť voda pre injekcie USP namiesto čistenej vody USP.

2. Použitie sorbitolu NF

Alternatívne sa môže použiť sorbitol NF namiesto sorbitolového roztoku USP. Čistená voda USP sa pridá na objem v množstve približne 70 % vsádzky do nerezovej nádoby opatrenej vhodným miešadlom. Počas miešania sa pridá sorbitol NF a mieša sa, pokiaľ sa nerozpustí. Počas miešania sa pridá hemisulfát 1592U89 a zmes sa mieša, pokiaľ sa nerozpustí. Počas pokračujúceho miešania sa pridá parabén/glykolový roztok, zvyšný propylénglykol USP, umelá jahodová príchuť,

umelá banánová príchuť, sodná soľ sacharínu NF, bezvodá kyselina citrónová USP a dihydrát citranu sodného USP a zmes sa mieša až do rozpustenia. Mixér sa vypne a roztok sa doplní na objem 500 l a mieša sa, pokiaľ sa nedosiahne homogénny roztok. Odoberie sa vzorka a zmeria sa pH. Potom sa upraví pH na 4,0 použitím roztoku NaOH alebo HCl. Konečný roztok sa prefiltruje cez čistiaci filter do primerane veľkej nádoby. Potom sa hemisulfát 1592U89 na orálne podanie plní do nádobiek, ktoré boli prefúknuté čistým, stlačeným a prefiltrovaným vzduchom a nádoby sa uzavrujú a zaskrutkujú.

Príklad 3

Orálny roztok (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino-9*H*-purín-9-yl)]-2cyklopentén-1-metanolu (Hemisulfát 1592U89)

A. Zloženie B

Zložka	Množstvo/dávkovú jednotku (mg/ml)
Hemisulfát 1592U89	23,4 ¹
Fruktóza	200,0
Sodná soľ sacharínu	1,0
Acesulfam K	5,0
Umelá jahodová príchuť	2,0
Umelá banánová príchuť	2,0
Citran sodný (dihyrát)	10,0
Kyselina citrónová (bezvodá)	7,0
Metylparabén	1,5
Propylparabén	0,18
Propylénglykol	50,0
Zriedená kyselina chlorovodíková a/alebo roztok hydroxidu sodného ⁴	do pH 4,0
Čistená voda	do 1,0 ml

¹Hemisulfátová soľ prepočítaná na bázu použitím faktora 1,17 môže byť upravená s ohľadom na čistotu.

B. Príprava

40% propylénglykol sa vloží do pomocnej nádoby primeranej veľkosti. K propylénglykolu USP sa pridá počas miešania metylparabén NF a propylparabén NF zmes sa mieša, pokiaľ sa nerozpustí. Do nerezovej nádoby s miešadlom sa nadávkuje čistená voda USP v množstve približne na 70 % objemu dávky. Počas miešania sa pridá fruktóza USP, a mieša sa, pokiaľ sa nerozpustí. Počas miešania sa pridá hemisulfát 1592U89 a zmes sa mieša, pokiaľ sa nerozpustí. Pri pokračujúcom miešaní sa pridá parabén/glykolový roztok, zostávajúci propylénglykol USP, umelá jahodová príchuť, umelá banánová príchuť, sodná soľ sacharínu NF, acesulfám, bezvodá kyselina citrónová USP a dihydrát citranu sodného USP a zmes sa mieša až do rozpustenia. Mixér sa vypne a roztok sa doplní na objem 500 l a mieša sa pokiaľ sa nedosiahne homogénny roztok. Odoberie sa vzorka a zmeria sa pH. Potom sa upraví pH na 3,8 až 4,5 použitím roztoku NaOH alebo HCl. Konečný roztok sa filtruje cez čistiaci filter do primerane veľkej nádoby. Potom sa hemisulfát 1592U89 pre orálne podanie plní do nádobiek, ktoré boli prefúknuté čistým, stlačeným a filtrovaným vzduchom a nádoby sa uzatvoria a zaskrutkujú.

Alternatívne sa môže v pracovnom postupe použiť voda pre injekcie USP namiesto čistenej vody USP.

Príklad 4

Príprava (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolu

Hydrochloridová soľ (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-chlór-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolu (EP 0434450 (80 g)) sa zahrieva pri spätnom toku v priemyselnom metylovanom alkohole (IMS, 800 ml) s cyklopropylamínom (110 ml) počas približne 5 hodín. Zmes sa ochladí na 70 až 75 °C a po kvapkách sa pridá vodný roztok hydroxidu sodného (10M, 55 ml, 2 molárne ekvivalenty). Vzniknutá suspenzia sa ochladí na 20 až 25 °C a zozbierané tuhé látky sa premyjú IMS (2 x 60 ml). Spojené filtráty a premývacie kvapaliny sa spracujú aktívnym uhlím (8 g) a prostriedkom pre uľahčenie filtrácie Harborlit J2 (4 g) a potom sa zahrejú na 40 až 50 °C. Po 0,5 hodine sa zmes ochladí na 15 až 20 °C a tuhé látky sa odstránia

filtráciou, premyjú sa s IMS (2 x 160 ml a 1 x 80 ml) a spojené filtráty a premývacie kvapaliny sa koncentrujú destiláciou za zníženého tlaku na zvyškový objem 240 ml. Pridá sa IMS (560 ml) a zmes sa koncentruje za zníženého tlaku na konečný objem 240 ml. Zriedenie a opätovná koncentrácia sa opakuje a výsledný koncentrát sa riedi IMS (240 ml) a zahrieva za získania kompletneho roztoku, ktorý sa rozdelí na 4 rovnaké časti.

Jedna časť sa koncentruje destiláciou za zníženého tlaku na zvyškový objem približne 60 ml. Pridá sa acetón (140 ml) a zmes sa znovu koncentruje na približne 60 ml. Toto riedenie a opätovná koncentrácia sa opakuje dvakrát a získa sa kvapalina s objemom 80 ml. Vzniklá suspenzia sa ochladí na 0 až 5 °C a produkt sa filtruje, premyje sa studeným (0 až 5 °C) acetónom (2 x 40 ml) a suší sa vo vákuu a získa sa zlúčenina uvedená v názve ako oranžová tuhá látka (16,8 g, 90 %); ¹H-NMR (D₂O) δ: 7,71 (s, 1, purínový CH), 6,22 (m, 1, =CH), 5,93 (m, 1, =CH), 5,37 (m, 1, NCH), 3,61 (m, 2, OCH₂), 3,04 (br m, 1, CH cyklopropylu), 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 CH₂ cyklopropylu).

Príklad 5

Príprava hemisulfátovej soli (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolu

Miešaná zmes vody (25 ml) a IPA (100 ml) sa zahrieva na 45 až 55 °C a pridá sa sukcinátová soľ (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolu (W096/06844 (50 g)) a zmes sa premyje s IPA (12,5 ml). Zmes sa zahrieva pri spätnom toku približne 0,5 hodiny a získa sa číry roztok, ktorý sa potom ochladí na 65 až 75 °C a pridá sa roztok koncentrovanej kyseliny sírovej (6,07 g) vo vode (12,5 ml). Potom sa pridá zmes IPA (37,5 ml) a vody (12,5 ml) a roztok sa ochladí na 45 až 55 °C, potom sa pridá očkovací kryštál autentickej hemisulfátovej soli (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolu. Zmes sa mieša pri tomto teplotnom rozsahu počas 1 hodiny a nechá sa kryštalizovať, pridá sa ďalší IPA (300 ml), pričom sa teplota udržiava v rozsahu 45 až 55 °C. Suspenzia sa ochladí na 0 až 5 °C v priebehu 2

hodín, produkt sa prefiltruje, premyje sa IPA (2 x 75 ml) a suší sa vo vákuu pri 40 až 45 °C za získania zlúčeniny uvedenej v názve ako prášok svetlej žltohnedej farby (34,3 g, 90 %); teplota topenia 224 až 225 °C (rozklad); ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 10,76 (br m, 1, purínový NH), 8,53 (vbr m, 1, NH), 7,80 (s, 1, purínový CH), 6,67 (br m, 1, NH₂), 6,13 (m, 1, =CH), 5,87 (m, 1, =CH), 5,40 (m, 1, NCH), 3,45 (d, J = 5,8 Hz, 2, OCH₂), 2,96 (br m, 1, CH cyklopropylu), 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 CH₂ cyklopropylu).

Príklad 6

Príprava hemisulfátovej soli (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolu

Miešaná suspenzia sukcinátovej soli (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolu (W096/06844 (1000 g)) v priemyselnom metylovanom alkohole (IMS) (7000 ml) sa zahrieva pri spätnom toku počas 0,5 hodiny a získa sa číry roztok. Roztok sa ochladí na približne 70 °C a pridá sa roztok koncentrovanej kyseliny sírovej (121 g) v IMS (1000 ml). Pridá sa očkovací kryštál autentickej hemisulfátovej soli (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolu, zmes sa mieša pri teplote približne 70 °C a nechá sa kryštalizovať. Po približne 0,5 hodine sa zmes ochladí počas 2 hodín na 20 až 30 °C. Zmes sa filtruje, koláč sa premyje IMS (2 x 2000 ml) a suší sa vo vákuu pri 40 až 45 °C a získa sa zlúčenina uvedená v názve ako svetlý žltohnedý sfarbený prášok (764 g, 92 %), spektra sú rovnaké so spektrami produktu príkladu 5.

Príklad 7

Príprava hemisulfátovej soli (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolu

Suspenzia sukcinátovej soli (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolu (10 g) v priemyselnom metanolovom alkohole (IMS) (30 ml) a vode (5 ml) sa zahrieva pri spätnom toku počas približne

0,5 hodiny a získa sa číry roztok. Tento roztok sa ochladí na 55 až 65 °C a pridá sa roztok koncentrovanej kyseliny sírovej (1,21 g) vo vode (2,5 ml) a potom zmes IMS (7,5 ml) a vody (2,5 ml). Roztok sa ďalej ochladí na 45 až 55 °C a počas 0,25 hodiny sa pridá pri tejto teplote acetón (80 ml). Vzniklá suspenzia sa ochladí počas 1 hodiny na 0 až 5 °C. Produkt sa filtruje, premyje sa acetónom (2 x 10 ml) a suší sa vo vákuu pri teplote 40 až 55 °C a získa sa zlúčenina uvedená v názve ako svetlý hnedožltý prášok (6,28 g, 82 %), ktorý je stereošpecificky zhodný s produktom príkladu 5.

Príklad 8

Príprava hemisulfátovej soli (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolu

(1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanol (medziprodukt 1) (5,98 g) sa suspenduje v IMS (40 ml) a suspenzia sa zahrieva pri spätnom toku počas približne 0,5 hodiny. Zmes sa ochladí na 70 až 75 °C a po kvapkách sa pridá zmes roztoku koncentrovanej kyseliny sírovej v IMS (10M, 1,03 ml, 0,5 molárnych ekvivalentov) a IMS (10 ml). Kyselina sa premyje ďalším IMS (10 ml) a vzniklá suspenzia sa ochladí na 0 až 5 °C. Produkt sa izoluje filtráciou, premyje sa IMS (2 x 12 ml) a suší sa vo vákuu pri teplote 40 až 45 °C a získa sa zlúčenina uvedená v názve ako svetložltá tuhá látka (6,15 g, 88 %), spektrá sú identické so spektrami produktu príkladu 5.

Príklad 9

Príprava hemisulfátovej soli (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolu

Ďalšia časť IMS roztoku medziproduktu 1 sa zahrieva na 75 až 80 °C aby sa dosiahlo úplné rozpustenie. Roztok sa potom ochladí na 70 až 75 °C a po kvapkách sa pridá roztok koncentrovanej kyseliny sírovej (3,90 g) v IMS (30 ml) a získa sa oranžovo sfarbená suspenzia. Zmes sa ochladí na 0 až 5 °C v priebehu 2 hodín a produkt sa filtruje, premyje sa IMS (2 x 40 ml) a suší sa vo vákuu pri 40 až 45 °C a

získa sa zlúčenina uvedená v názve ako žltoranžová tuhá látka (17,7 g, 76 %); spektrá sú identické so spektrami produktu z príkladu 5.

Z tohto produktu sa 5 g suspenduje v zmesi izopropanolu (IPA) (40 ml) a vody (10 ml) a zmes sa zahrieva pri spätnom toku približne 0,5 hodiny a potom sa nechá ochladiť na 55 až 60 °C, vzápätí sa pridajú zárodočné kryštály autentickej hemisulfátovej soli (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolu. Suspenzia sa ochladí ďalej na 0 až 5 °C a pri tejto teplote sa udržiava počas 1 hodiny. Tuhá látka sa filtruje, premyje sa IPA (2 x 5 ml) a suší sa vo vákuu pri teplote 40 až 45 °C a získa sa zlúčenina uvedená v názve ako žltohnedý prášok (4,4 g, 88 %), spektrá sú identické so spektrami produktu z príkladu 5.

Príklad 10

Príprava benzoátovej soli (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolu

Hydrochloridová soľ (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolu EP 0434450 (70 g) sa zahrieva pri spätnom toku v IMS (700 ml) s cyklopropylamínom (94,5 ml) počas 4 hodín. Roztok sa ochladí na 45 až 50 °C a spracuje sa filtračnou pomôckou Harborlit J2 (3,5 g) a aktívnym uhlím (7 g). Po približne 0,5 hodine sa zmes ochladí na 20 až 25 °C a filtruje sa. Tuhé látky sa premyjú IMS (2 x 140 ml) a spojené filtráty a premývacie kvapaliny sa koncentrujú destiláciou pri zníženom tlaku na objem približne 210 ml. Po zriedení IMS (490 ml) sa roztok znovu koncentruje na približne 210 ml. Riedenie a koncentrácia sa opakuje ešte raz a finálny koncentrát sa rozdelí do siedmych rovnakých častí. Jedna časť sa zriedi s IMS (80 ml) a zahrieva sa, pokiaľ sa nezíska kompletný roztok. Do jednej dávky sa pridá kyselina benzoová (4,85 g) a zmes sa zahrieva na 70 až 75 °C a získa sa kompletný roztok, ktorý sa potom nechá pomaly ochladiť. Pri 40 až 45 °C sa zmes očkuje autentickým kryštálom benzoátovej soli (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolu a zmes sa ďalej ochladí na 0 až 5 °C. Tuhá látka sa odfiltruje, premyje sa IMS (2 x 20 ml) a suší sa vo vákuu pri 40 až 45 °C a získa sa zlúčenina uvedená v názve

ako biela tuhá látka (8,7 g, 64 %); teplota topenia 156 až 157 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7,95 (m, 2, benzoátový CH), 7,61 (s, 1, purínový CH), 7,50 (m, 2, benzoátový CH), 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, OCH₂), 3,04 (br m, 1, CH cyklopropylu), 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 CH₂ cyklopropylu).

Príklad 11

Príprava hemisulfátovej soli (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolu

Suspenzia benzoátovej soli (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolu (5 g) v IPA (25 ml) sa zahrieva na 60 až 65 °C. Potom sa pridá roztok koncentrovanej kyseliny sírovej (0,64 g) vo vode (1,25 ml) a vzniklá zakalená suspenzia sa zahrieva na 70 až 75 °C. Zmes sa ochladí na 20 až 25 °C a filtruje sa. Tuhá látka sa premyje IPA (2 x 10 ml) a suší sa vo vákuu pri 40 až 45 °C a získa sa zlúčenina uvedená v názvu ako biela tuhá látka (3,57 g, 87 %), spektrá sú identické so spektrami produktu z príkladu 5.

Príklad 12

Príprava glutarátovej soli (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolu

Hydrochloridová soľ (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolu (EP 0434450) (80 g) sa zahrieva pri spätnom toku v IMS (800 ml) s cyklopropylamínom (108 ml) počas 3,5 hodiny. Roztok sa ochladí na 45 až 50 °C a spracuje sa s aktívnym uhlím (8 g) a s filtračnou pomôckou Harborlīt J2 (4 g). Po približne 1 hodine sa zmes ochladí na 20 až 25 °C a filtruje sa. Tuhé látky sa premyjú IMS (2 x 160 ml) a spojené filtráty a premyvacie kvapaliny sa koncentrujú destiláciou pri zníženom tlaku na objem približne 240 ml. Po zriedení IMS (560 ml) sa roztok znovu koncentruje na približne 240 ml. Riedenie a koncentrácia sa opakuje ešte dvakrát a finálny koncentrát sa rozdelí do štyroch

rovnakých častí. Jedna časť sa zahrieva na 70 až 75 °C a získa sa roztok, ku ktorému sa pridá roztok kyseliny glutárovej (8,75 g) vo vode (144 ml), ktorá bola predhriatá na 70 až 75 °C. Zmes sa ochladí na 60 až 65 °C a očkuje sa kryštálom autentickej glutarátovej soli (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolu. Zmes sa ochladí na 0 až 5 °C a filtruje sa. Produkt sa premyje zmesou vody a IMS (4:1, 2 x 36 ml) a suší sa vo vákuu pri 40 až 45 °C a získa sa zlúčenina uvedená v názvu ako svetlohnedá tuhá látka (19,9 g, 80 %); teplota topenia 184 až 188 °C; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7,60 (s, 1, purínový CH), 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, 1, OCH₂), 3,04 (br m, 1, CH cyklopropylu), 2,87 (br m, 1, CH), 2,65- 2,55 (m, 1, CH), 2,24 (t, J = 7,2 Hz, 4, glutarátový 2 x CH₂), 1,70 (m, J = 7,2 Hz, 2, glutarátový CH₂), 1,62 - 1,54 (m, 1, CH), 0,68 - 0,54 (m, 4, 2 x CH₂ cyklopropylu).

Príklad 13

Príprava hemisulfátovej soli glutarátovej soli (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolu

Suspenzia glutarátovej soli (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolu (10 g) v IPA (50 ml) sa zahrieva na 60 až 65 °C a pridá sa roztok koncentrovanej kyseliny sírovej (1,18 g) vo vode (2,5 ml). Vzniklá suspenzia sa ďalej zahrieva na 70 až 75 °C a potom sa ochladí na 20 až 25 °C. Produkt sa filtruje, premyje sa IPA (2 x 20 ml) a suší sa vo vákuu pri 40 až 45 °C a získa sa zlúčenina uvedená v názvu ako svetlohnedá tuhá látka (6,78 g, 85 %), spektrá sú identické so spektrami produktu z príkladu 5.

Príklad 14

Príprava hemisulfátovej soli (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolu zo sukcinátovej soli v prítomnosti jej enantioméru

Zmes sukcinátovej soli (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolu a jej enantioméru (134 g) majúceho enantio-

mérny pomer 97,5:2,5, ako bolo dokázané chirálnou HPLC (eluent 1,0 objem/objem acetonitrilu vo vodnom 0,05M pufri fosforečnanu draselného, pH 6,5; kolóna ChromTech Chiral-AGP, 100 x 4,0 mm; prietok 1,0 ml/min; detekcia pri 220 nm) sa suspenduje v izopropanole (IPA) (302 ml) a vode (67 ml) a zahrieva sa pri spätnom toku a získa sa číry roztok. Roztok sa ochladí na 75 až 80 °C a pridá sa roztok koncentrovanej kyseliny sírovej (16,26 g) vo vode (33,5 ml) a roztok sa čistí filtráciou za horúca a následne sa filter premyje zmesou IPA a vody (3:1, 134 ml). Filtráty a premývacie kvapaliny sa ochladia na 45 až 50 °C a naočkujú sa zárodočným kryštálom autentickej hemisulfátovej soli (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolu. Ďalej sa pri tomto teplotnom rozsahu pridá IPA (804 ml) a vzniklá suspenzia sa ochladí na 0 až 5 °C. Suspenzia sa filtruje a produkt sa premyje IPA (2 x 200 ml) a suší sa vo vákuu pri 40 až 45 °C a získa sa zlúčenina uvedená v názve ako biela kryštalická tuhá látka (75 g, 68 %).

Analýzou produktu chirálnej HPLC (podmienky uvedené vyššie) bol zistený pomer enantiomérov 99,2:0,8.

Bol uskutočnený rad podobných experimentov pri 8 g škále s použitím rôznych pomerov enantiomérov vstupnej sukcinátovej soli s rovnakým experimentálnym protokolom. Výsledky sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

Pomer enantiomérov vstupnej sukcinátovej soli	Pomer enantiomérov získanej hemisulfátovej soli
99,5 : 0,5	99,87 : 0,1
99,0 : 1,0	99,72 : 0,3
98,0 : 2,0	99,47 : 0,5
96,0 : 4,0	98,97 : 1,0

Príklad 15

Príprava hemisulfátovej soli (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolu z glutarátovej soli v prítomnosti jej enantioméru

Zmes glutarátovej soli (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolu a jej enantioméru (100 g), ktorá má enantiomérený

pomer 98,6:1,4 ako bolo dokázané chirálnou HPLC (podmienky sú uvedené vyššie) sa suspenduje v izopropanole (IPA) (400 ml) a vode (100 ml) a zahrieva sa pri spätnom toku a získa sa číry roztok. Roztok sa ochladí na 75 až 80 °C a pridá sa roztok koncentrovanej kyseliny sírovej (12,01 g) vo vode (25 ml) a potom zmes IPA a vody (4:1,100 ml) a potom IPA (100 ml). Roztok sa ochladí na 50 až 55 °C a naočkuje sa zárodočným kryštálom autentickej hemisulfátovej soli (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolu. Ďalej sa pri tomto teplotnom rozsahu pridá IPA (800 ml) a vzniklá suspenzia sa ochladí na 0 až 5 °C. Suspenzia sa filtruje a produkt sa premyje IPA (2 x 200 ml) a suší sa vo vákuu pri 40 až 45 °C a získa sa zlúčenina uvedená v názve ako biela kryštalická tuhá látka (72 g, 90 %):

Analýzou produktu chirálnej HPLC (podmienky sú uvedené vyššie v príklade 14) sa zistil pomer enantiomérov 99,2:0,8.

Prihláška vynálezu, ktorej súčasťou je tento opis a nároky, môže byť použitá ako základ na priznanie priority s ohľadom na akúkoľvek nasledujúcu prihlášku. Nároky takej nasledujúcej prihlášky môžu byť zamerané na akýkoľvek rys alebo kombináciu rysov opísaných v predkladanej prihláške. Tieto nároky môžu zahŕňať produkt, prostriedok, postupu alebo použitia a môžu zahŕňať ako príklad, v žiadnom prípade však nie s obmedzením, nasledujúce nároky.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahrnuje (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanol, alebo jeho farmaceuticky prijateľný derivát, s aspoň jedným sladidlom vybraným zo sorbitolu a sacharínu pri pH v rozsahu 2,0 až 4,5.

2. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahrnuje (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanol, alebo jeho farmaceuticky prijateľný derivát, s aspoň jedným sladidlom vybraným zo sorbitolu a sacharínu pri pH v rozsahu 6,6 až 7,5.

3. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1 na orálne podanie, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sladidlo je sacharín a prostriedok ďalej zahrnuje fruktózu a acesulfám.

4. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 2 na orálne podanie, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sladidlo je sacharín a prostriedok ďalej zahrnuje fruktózu a acesulfám.

5. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že farmaceuticky prijateľný derivát (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolu je hemisulfátová soľ.

6. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahrnuje citran.

7. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahrnuje (1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanol, alebo jeho farmaceuticky prijateľný derivát a sladidlo kompatibilné s uvedeným

(1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolom pri pH v rozsahu 2,0 až 4,5.

8. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 7, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahrnuje kovový chelátor.

9. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 8, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že kovový chelátor je citran.

10. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 7, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že rozsah pH je 3,8 až 4,5.

11. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 10, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že pH je 4,1.

12. Farmaceutický prostriedok podľa nárokov 7 až 11, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sladidlo je vybrané zo skupiny zahrnujúcej sorbitol, sacharín, acesulfám, fruktózu, sacharózu a aspartam.

13. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 9, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že koncentrácia citranového iónu je v rozsahu od 0,01 M do 0,13 M.

14. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 13, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je vo forme na orálne podanie.

15. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 14, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je vo forme roztoku.