



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **324731**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 473/16 (2006.01)

C07D 473/16 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	19995622	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1998.05.14 PCT/EP98/02835
(22)	Inng.dag	1999.11.16	(85)	Videreføringsdag	1999.11.16
(24)	Løpedag	1998.05.14	(30)	Prioritet	1997.05.17, GB, 9709945
(41)	Alm.tilgj	2000.01.14			
(45)	Meddelt	2007.12.03			
(73)	Innehaver	Glaxo Group Ltd, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, UB6ONN GREENFORD, MIDDLESEX, GB			
(72)	Oppfinner	Alastair Brodie, Stevenage, Hertfordshire, England, GB Martin Francis Jones, Stevenage, Hertfordshire, England, GB John Frederick Seager, Stevenage, Hertfordshire, England, GB Christopher John Wallis, Stevenage, Hertfordshire, England, GB			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO			
(54)	Benevnelse	Karbocyklisk hemisulfat, anvendelse og fremstilling derav, samt farmasøytisk formulering og dikarboksylylsalt, gutarsalt og monosulfat, benzoat eller salicylsalt			
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen			
(57)	Sammendrag				

Det er beskrevet hemisulfatsalt av (1 S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol eller et solvat derav. Det er også beskrevet fremgangsmåter og utgangsforbindelser for fremstilling av hemisulfatsaltet. Hemisulfatsaltet er nyttig innen legemidler, spesielt for behandling av virale infeksjoner.

Foreliggende oppfinnelse vedrører karbocyklisk hemisulfat, anvendelse og fremstilling derav, samt farmasøytisk formulering og dikarboksylylsalt, glutaratsalt og monosulfat, benzoat eller salicylatsalt.

- 5 Foreliggende oppfinnelse vedrører følgelig et nytt salt av (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklo-propylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol eller et solvat derav og farmasøytiske formuleringer inneholdende en slik forbindelse. De kan anvendes for behandling av humant immunsvikt virus (HIV) og hepatitt B-virus (HBV) infeksjon.
- 10 (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol ("forbindelsen") og dets antivirale anvendelse, spesielt mot HIV infeksjoner, er beskrevet i europeisk patentbeskrivelse nr. 0434450 som også refererer til farmasøytiske akseptable derivater, spesifikt salter, estere og salter av slike estere av forbindelsen og som spesielt beskriver hydrokloridsalter av forbindelsen. I tillegg beskriver PCT
- 15 patentsøknad nr. PCT GB95/02014 succinatsaltet av ovennevnte forbindelse.

Forbindelsen (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol er for tiden under klinisk undersøkelse som et anti-HIV farmasøytisk middel. Det eksisterer et behov for at forbindelsen blir fremstilt i en form egnet for å lette

20 isolering av denne ved fremstilling i stor skala, og for å lette formulering av denne i et akseptabelt produkt for administrering til mennesker. Vi har oppdaget at fremstilling av den frie basen av forbindelsen produserer et amorf faststoff som fanger opp løsningsmidler og som derfor er uegnede for rensing i stor skala, eller for formulering uten ytterligere rensningsprosedyrer.

25

Succinatsaltet beskrevet i PCT patentsøknad nr. PCT GB95/02014 har fordeler ved dets fremstilling, for eksempel dannes saltet lett fra støkiometriske forhold mellom syre og base og krystalliseres lett ut av løsningen men er ikke et ideelt emne for farmasøytisk formulering, spesielt tablettdannelse. Succinatsaltet av forbindelsen agglomerer slik at

30 det dannes en "klumpet" masse som ikke lett lar seg helle og er derfor uegnet for anvendelse i kommersielle tablettdannende maskiner slik at et ekstra prosesseringstrinn

med maling med høy energi er nødvendig for å oppnå en jevn partikkelstørrelse. En annen applikasjon vedrører formulering av succinatsaltet av forbindelsen er at den kan eksistere i flere krystallisere i flere krystallformer hvor hver form har noe forskjellige fysiske egenskaper. Fremstilling av succinatsaltet av forbindelsen krever nær oppfølging
5 for å unngå fremstilling av uønskede former som hvis de blir dannet krever ny opparbeidning til ønsket form.

Vi har oppdaget at fordelene med hemisulfatsaltet til forbindelsen i forhold til beskrevne hydrokloridsalter og succinatsalter gjør hemisulfatsaltet spesielt egnet og fordelaktig å
10 fremstille i stor skala og spesielt for anvendelse ved fremstilling av farmasøytiske formuleringer. Hemisulfatsaltet danner spesielt et frittstrømmende pulver som mangler unødig tendens for å agglomerere og som lett kan helles og komprimeres og som derfor er ideell for anvendelse i kommersielle tablettdannende maskiner uten behov for maling. Saltet antas å eksistere som en enkel morf og krystallin form. Saltet blir ikke lett hydrert
15 eller solvatisert (for eksempel ved lagring). Saltet filtreres og tørkes lett og dette letter dermed fremstillingen. En annen fordel er den høyere vandige oppløseligheten av hemisulfat sammenlignet med succinat som gjør hemisulfatet spesielt egnet for fremstilling av flytende formuleringer.

Vi har også oppdaget at når hemisulfatsaltet blir fremstilt ifølge en "saltutvekslings"-
20 prosess, dvs. omdanning av et forløpssalt av (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropyl-amino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol, spesielt glutarat eller succinatsaltet, blir en anrikning av optisk tetthet i forhold til saltet oppnådd. Behovet for ytterligere preparative trinn eller rensningstrinn for å forsterke den optiske renheten til hemisulfat-
25 saltproduktet kan dermed bli redusert eller eliminert.

Ifølge det første aspektet av oppfinnelsen er det tilveiebrakt hemisulfatsalt av (1S, 4R)-
cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol eller et solvat derav, inkludert et hydrat derav, nedenfor referert til som forbindelsen ifølge
30 oppfinnelsen.

For å unngå tvil betyr hemisulfatsaltet av (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol saltet dannet mellom (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6-(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol og svovelsyre i et støkiometrisk forhold på 2:1.

5

Foreliggende oppfinnelse vedrører anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 eller 2 for fremstilling av et medikament for behandling av en viral infeksjon.

Det er videre beskrevet fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen ifølge krav 1 eller
10 krav 2, kjennetegnet ved at den omfatter:

sammenblanding av svovelsyre og (1S, 4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyklopropyl-amino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol i et støkiometrisk forhold på omtrent 1:2.

Oppfinnelsen beskriver også farmasøytisk formulering, kjennetegnet ved at den omfatter
15 en forbindelse ifølge krav 1 eller krav 2 og en farmasøytisk akseptabel bærer derav.

Foreliggende oppfinnelse vedrører videre dikarboksylatsalt av (1S, 4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol, kjennetegnet ved at nevnte
20 dikarboksylat blir valgt fra gruppen bestående av glutarat, hemisuberat, adipat, fumarat, hemisebacat, og pimelat.

Det er også beskrevet glutaratsalt, kjennetegnet ved at at det er (1S, 4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol.

25 Oppfinnelsen beskriver videre monosulfat, benzoat eller salicylatsalt, kjennetegnet ved at det er (1S, 4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol.

Forbindelsen ifølge oppfinnelsen er spesielt nyttig for behandling av HIV infeksjoner.

30

Det er å bemerke for fagfolk at referansen heri til behandling også utgjør profylakse samt behandling av etablerte infeksjoner eller symptomer.

Eksempler på kliniske tilstander forårsaket av HIV infeksjoner som kan bli behandlet i
5 henhold til oppfinnelsen innbefatter ervervet immunsviktsyndrom (AIDS) eller symptomer
som ofte følger av AIDS, eller beslektede kliniske tilstander så som AIDS-relatert
kompleks (ARC), progressiv generalisert lymfadenopati (PGL), kaposi sarkoma,
trombocytopenipurpura, AIDS relaterte nevrologiske tilstander så som multippel sklerose
eller tropisk para parese og også anti-HIV antistoff-positive og HIV-positive tilstander
10 som innbefatter AIDS asymptomatiske pasienter.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan bli administrert alene eller i kombinasjon med
andre terapeutiske midler egnede for behandling av HIV infeksjoner, så som Nukleosid
Revers Transkriptaseinhibitorer (NRTI) for eksempel zidovudin, zalcitabin, lamivudin,
15 didanosin, stavudin, 5-klor-2',3'-dideoxy-3'-fluoruridin, adefovir og (2R,5S)-5-fluor-1[2-
(hydroksymetyl)-1,3-oksatiolan-5-yl]cytosin, lovarid, non-NRTI for eksempel nevirapin,
delavuridin, α -APA. HBV-1293 og efavirenz HIV proteaseinhibitorer for eksempel
saquinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir og VX-478, andre anti-HIV midler for eksempel
oppløselig CD4, immunmodulatorer for eksempel interleukin II, erytropoetin, tukaresol
20 og interferoner for eksempel α -interferon. I tillegg kan forbindelsen ifølge oppfinnelsen
bli administrert i kombinasjon med andre terapeutiske midler egnede ved behandling av
HBV infeksjoner, for eksempel lamivudin, (2R,5S)-5-fluor-1[2-(hydroksymetyl)-1,3-
oksatiolan-5-yl]cytosin, immunmodulatorer og interferoner som beskrevet ovenfor. Slike
kombinasjoner kan bli administrert sammen eller sekvensielt forutsatt at eventuell
25 varighet mellom administrering av hvert terapeutisk middel ikke reduserer deres
additive effekt.

Det er mulig å administrere forbindelsen ifølge oppfinnelsen som råkjemikalie, men det
er foretrukket og fordelaktig å presentere forbindelsen ifølge oppfinnelsen som en
30 farmasøytisk formulering og dette representerer et ytterligere trekk ved oppfinnelsen.
Den farmasøytiske formuleringen omfatter forbindelsen ifølge oppfinnelsen sammen

med en eller flere akseptable bærere derav og eventuelt andre terapeutiske midler. Bæreren(ene) må være "akseptable" ved at de er kompatible med andre ingredienser av formuleringen og ikke skadelige for mottakeren derav.

- 5 Forbindelsen ifølge oppfinnelsen kan bli administrert ifølge en hvilken som helst vei som er hensiktsmessig for tilstanden som skal bli behandlet, idet egnede veier innbefatter oral, rektal, nasal, topisk (inkludert transdermal, bukal og sublingual), vaginal og parenteralt (inkludert subkutan, intramuskulært, intravenøst, intradermalt, intratekalt og epidural). Det er å bemerke at den foretrukne veien kan variere med for eksempel
- 10 tilstanden til mottakeren.

- For hver av ovennevnte anvendelser og indikasjon vil mengden som er nødvendig av det individuelle aktive ingredienset avhenge av et antall faktorer som innbefatter hvor alvorlig tilstanden som skal bli behandlet er og identiteten til mottakeren og vil være
- 15 avhengig av behandlende lege. For hver av disse anvendelsene og indikasjonene utgjør generelt en egnet effektiv dose i området 1 til 120 mg pr kg kroppsvekt til mottakeren pr dag, for eksempel fortrinnsvis i området 3 til 90 mg pr kg kroppsvekt pr dag, og mest foretrukket er i området 5 til 60 mg pr kg kroppsvekt pr dag så som 5 til 20 mg pr kg kroppsvekt pr dag. Dosen kan om ønskelig bli presentert som to, tre, fire eller flere
- 20 underdoser administrert ved hensiktsmessige intervaller i løpet av dagen.

- Formuleringer innbefatter formuleringer egnede for oral, rektal, nasal, topisk (inkludert bukal og sublingual), vaginal eller parenteral (inkludert subkutan, intramuskulær, intravenøs, intradermal, intratekal og epidural) administrering. Formuleringene kan
- 25 hensiktsmessig bli presentert i enhetsdoseringsform og kan bli fremstilt ifølge en hvilken som helst fremgangsmåte velkjent innenfor området farmasi. Slike fremgangsmåter innbefatter trinnet av å bringe i assosiasjon det aktive ingredienset med bæreren som utgjør en eller flere tilleggsingredienser. Generelt blir formuleringene fremstilt ved å bringe jevnt og intimt det aktive ingredienset sammen med flytende bærere eller
- 30 finfordelte faste bærere eller begge, og deretter, om nødvendig, forming av produktet.

Formuleringer ifølge oppfinnelsen egnede for oral administrering kan bli prementert som diskrete enheter så som kapsler, puter eller tabletter som hver inneholder en forutbestemt mengde av det aktive ingredienset; som et pulver eller granuler; som en løsning eller en suspensjon i en vandig væske eller en ikke-vandig væske; eller som en
5 olje-i-vann flytende emulsjon eller en vann-i-olje flytende emulsjon. Det aktive ingredienset kan også bli presentert som en bolus, pasta eller kan bli kombinert i liposomer.

En tablett kan bli fremstilt ved kompressjon eller forming, eventuelt med en eller flere
10 tilleggsingredienser. Komprimerte tabletter fremstilt ved komprimering i en egnet maskin det aktive ingredienset i en fritt-flytende form så som et pulver eller granuler, eventuelt blandet med et bindemiddel (for eksempel povidon, gelatin, hydroksypropylmetylcellulose), smøremiddel, intert fortynningsmiddel, oppløsningsmiddel (for eksempel natriumstivelseglykolat, kryss-bundet povidon, kryss-bundet natriumkarboksymetyl-
15 cellulose), overflate-aktivt eller dispergeringsmiddel. Støpte tabletter kan bli dannet ved støping i en egnet maskin en blanding av den pulverformige forbindelsen fuktet med et inert flytende fortynningsmiddel. Tablettene kan eventuelt bli belagt eller finsnittet og kan bli formulert for å tilveiebringe sakte eller kontrollert frigjøring av det aktive ingredienset deri ved anvendelse av for eksempel hydroksypropylcellulose i varierende proposjoner
20 for å tilveiebringe ønsket frigjøringsprofil.

En kapsel kan bli dannet ved å fylle et løst eller komprimert pulver eller en hensiktsmessig fyllingsmaskin, eventuelt med en eller flere additiver. Eksempler på egnede additiver innbefatter bindemidler så som povidon, gelatin, smøremidler, inerte
25 fortynningsmidler, oppløsningsmidler som for tabletter. Kapsler kan også bli formulert slik at de inneholder pelleter eller diskrete subenheter for tilveiebringende sakte eller kontrollert frigjøring av angitte ingrediens. Dette kan bli oppnådd ved ekstrudering og sfæronisering av en våt blanding av medikamentet pluss en ekstrusjonssyre (for eksempel mikrokrySTALLinsk cellulose) pluss et fortynningsmiddel så som laktose.
30 Sfæroider som dermed blir produsert kan bli belagt med en semi-permeabel membran

(for eksempel etylcellulose, Eudragit WE30D) for å danne egenskaper med vedvarende frigjøring.

For infeksjoner i øyet eller andre ytre vev, for eksempel munn og hud, blir formuler-
5 ringene fortrinnsvis påført som en topisk salve eller krem inneholdende det aktive ingredienset i en mengde på for eksempel 0,075 til 20% w/w, fortrinnsvis 0,2 til 15% w/w og mest foretrukket er 0,5 til 10% w/w. Når formulert til en salve kan de aktive ingrediensene bli anvendt med enten en paraffinholdig eller en vannblandbar smøre-
base. Alternativt kan de aktive ingrediensene bli formulert til en krem med en olje-i-vann-
10 krembase eller som en vann-i-olje-base.

Om ønskelig kan den vandige fasen til krembasen innbefatte for eksempel minst 40-55% w/w av en polyhydrisk alkohol, dvs. en alkohol med to eller flere hydroksylgrupper så som propylenglykol, butan-1,3-diol, mannitol, sorbitol, glycerol og polyetylglykol og
15 blandinger derav. Topiske formuleringer kan om ønskelig innbefatte en forbindelse som forsterker absorpsjonen eller penetreringen av det aktive ingredienset gjennom huden eller andre påvirkede områder. Eksempler på slike dermale penetreringsforsterkende midler innbefatter dimetylsulfoksid og beslektede analoger. Den oljeholdige fasen av emulsjonene kan bli dannet fra kjente ingredienser på kjent måte. Idet denne fasen bare
20 kan omfatte en emulgerer (ellers kjent som et emulgerings-middel), som om ønskelig omfatter en blanding av minst et emulgeringsmiddel med et fettstoff eller en olje med både et fettstoff og en olje. Det er foretrukket at hydrofilt emulgeringsmiddel blir innbefattet sammen med et lipofilt emulgeringsmiddel som virker som en stabilisator. Det er også foretrukket at det innbefatter både en olje og et fettstoff. Sammen danner
25 emulgeringsmidlet(ene) med eller uten stabiliseringsmiddel(er) den såkalte emulgeringsvoksen, og voksen sammen med en olje og/eller fettstoff danner den såkalte emulgerende salvebasen som danner den oljeholdige disperserte fasen av kremformuleringene.

Emulgeringsmidler og emulsjonsstabiliseringsmidler egnede for anvendelse i formuleringen ifølge foreliggende oppfinnelse innbefatter Tween 60, Span 80, cetostearylalkohol, myritylalkohol, glyceryl mono-stearat og natriumlaurylsulfat.

- 5 Ifølge en første fremgangsmåte (A) kan forbindelsen ifølge oppfinnelsen bli fremstilt ved sammenblanding av svovelsyre og (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol i et støkiometrisk forhold på omtrent 1:2, fortrinnsvis i løsning, mer foretrukket i et vandig organisk oppløsningsmiddel, fortrinnsvis ved forhøyet temperatur, mer foretrukket ved tilbakeløpstemperaturen til det valgte
- 10 løsningsmiddelsystemet. Ved avkjøling dannes krystaller av forbindelsen ifølge oppfinnelsen. Det er foretrukket at krystalliseringen blir oppnådd ved "utsåing" av løsningen med en liten mengde av forbindelsen ifølge oppfinnelsen. Valgfri vasking og omkrystallisering kan bli anvendt for å forbedre renheten til produktet.
- 15 Ifølge en alternativ fremgangsmåte (B) kan forbindelsen ifølge oppfinnelsen bli dannet ved sammenblanding av (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol monosulfat (1:1 salt) og (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol i et vesentlig 1:1 molart forhold i løsning. En spesielt fordelaktig fremgangsmåte (C) for fremstilling av forbindelsen ifølge
- 20 oppfinnelsen omfatter omdanning av et salt av (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol til forbindelsen ifølge oppfinnelsen. Egende salter for omdanning innbefatter dikarboksylyresalter så som succinat, glutarat, hemisuberat (dvs. salt dannet fra 2:1, base:suberinsyre), adipat, fumarat, hemisebacat (dvs. dannet fra 2:1, base:sebacinsyre), og pimelatsalter. Blandinger av dikarboksylyresalter
- 25 salter kan bli anvendt. Anvendelse av succinat og glutaratsalter er foretrukket. Fremstilling av succinatsaltet er beskrevet i PCT søknad nr. PCT/GB95/02014. Andre salter av (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol nyttige for omdanning til hemisulfat innbefatter benzoat og salicylatsalter og blandinger derav.

I et foretrukket aspekt av foreliggende oppfinnelse kan omdanningen bli oppnådd ved en sammenblanding av svovelsyre og et salt av (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol forskjellig fra hemisulfat i hensiktsmessig støkiometrisk forhold. For å unngå tvil vil det hensiktsmessige støkiometriske forhold (dvs. salt av (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol:svovelsyre) være 2:1 dersom saltet er et 1:1 salt (dvs. forholdet mellom (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol til syre er 1:1) og 1:1 dersom saltet er et 2:1 salt (dvs. forholdet mellom (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol og syre er 2:1). Sammenblandingen blir fortrinnsvis utført i løsning, mer foretrukket i et vandig organisk løsningsmiddel, fortrinnsvis ved forhøyet temperatur, mer foretrukket ved tilbaketemperatur til det valgte løsningsmiddelsystemet. Hemisulfatkrystaller blir blandet ved avkjøling av reaksjonsblandingen, eventuelt med utsåing, som tidligere beskrevet. Denne prosessen for salt interomdanning utgjør fordeler med hensyn på renheten til forbindelsen ifølge oppfinnelsen som dermed blir oppnådd.

Et spesielt fordelaktig trekk ved fremgangsmåten for omdanning av ovennevnte salter til hemisulfatet er at omdanningen resulterer i en forsterkning av optisk renhet, dvs. det er en mindre mengde av uønsket (1R, 4S) isomer i forbindelsen ifølge oppfinnelsen som dermed blir produsert enn det var i utgangssaltet.

Egnede løsningsmidler for anvendelse i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen innbefatter alkoholer så som for eksempel etanol eller propan-2-ol. Slike oppløsningsmidler kan bli anvendt alene eller blandes sammen, eventuelt i nærvær av et ytterligere organisk løsningsmiddel, så som aceton, eller i nærvær av vann for derved å danne en vandig organisk løsningsmiddelblanding.

Forbindelsen (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol kan bli fremstilt i henhold til europeisk patentspesifikasjon nr. 0434450 eller alternativt PCT søknad nr. PCT/GB95/00225 som er inkorporert heri som referanse.

Succinatsaltet til forbindelsen (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol kan bli fremstilt i henhold til PCT patentsøknad nr. PCT/GB95/02014, som inkorporert heri som referanse.

5 Oppfinnelsen er ytterligere beskrevet i følgende eksempler som illustrerer denne.

Som anvendt i følgende eksempler betyr IMS industrielt metylerte alkoholer (denaturet etanol) og IPA betyr propan 2-ol.

10

Mellomprodukt 1

Fremstilling av (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol

15

(1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol ble oppvarmet under tilbakebøp i industrielt metylert sprit (800 ml) med syklopropylamin (110 ml) i omtrent fem timer. Blandingen ble avkjølt til 70-75°C og en vandig løsning av natriumhydroksid (10 M, 55 ml, 2 molar/ekvivalenter) ble dråpevis tilsatt. Den resulterende suspensjonen ble avkjølt til 20 til 25°C og filtrert, og samlede faste stoffer blir vasket med IMS (2x60 ml). Kombinerte filtrater og vaskevannene ble behandlet med trekull (8 g) og filter-hjelpemidlet Harbolite J2 (4 g) og deretter oppvarmet til 40 til 50°C. Etter omtrent 0,5 timer ble blandingen avkjølt til 15 til 20°C og de faste stoffene ble fjernet ved filtrering, vasket med IMS (2x160 ml og 1x80 ml) og kombinerte filtrater og vaskevann ble konsentrert ved destillering under redusert trykk til et gjenværende volum på omtrent 240 ml. IMS (560 ml) ble tilsatt og blandingen ble konsentrert under redusert trykk til et gjenværende volum på omtrent 240 ml. Fortynning og rekonsentrering ble gjentatt og resulterende konsentrat ble fortynnet med IMS (240 ml) og oppvarmet for å oppnå en fullstendig løsning som ble delt inn i fire like porsjoner.

30

En porsjon ble konsentrert ved destillering under redusert trykk til et gjenværende volum på omtrent 60 ml. Aceton (140 ml) ble tilsatt og blandingen på ny konsentrert til omtrent 60 ml. Denne fortynningen og rekonsentreringen ble gjentatt to ganger for å tilveiebringe et fluidvolum på omtrent 80 ml. Resulterende suspensjon ble avkjølt til 0 til 5°C og

produktet ble filtrert, vasket med kald (0 til 5°C) aceton (2x40 ml) og tørket i vakuum for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et oransjefarget fast stoff (16,8 g, 90%); ¹H-NMR (D₂O)δ: 7,71 (s, 1, purin 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 syklopropyl), 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, 2 x CH₂ syklopropyl).

Eksempel A

Fremstilling av (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol hemisulfatsalt.

En omrørt blanding av vann (25 ml) og IPA (100 ml) ble oppvarmet til 45 til 55°C og (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol succinatsalt (WO96/06844 (50 g)) ble tilsatt, og vasket med IPA (12,5 ml). Blanding ble oppvarmet under tilbaketrekning i omtrent 0,5 timer for å tilveiebringe en klar løsning og deretter avkjølt til 65 til 75°C og en løsning av konsentrert svovelsyre (6,07 g) i vann (12,5 ml) ble tilsatt. En blanding av IPA (37,5 ml) og vann (12,5 ml) ble tilsatt og løsningen ble avkjølt til 45 til 55°C, hvorpå et frø av autentisk (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol ble tilsatt. Etter omrøring i dette temperaturområdet i omtrent en time for å muliggjøre at krystalliseringen skjer ble ytterligere IPA (300 ml) tilsatt, ved å opprettholde temperaturen til blandingen i området 45 til 55°C. Suspensjonen ble avkjølt til 0 til 5°C i løpet av omtrent to timer og produktet ble filtrert, vasket med IPA (2x75 ml) og tørket i vakuum ved 40 til 45°C for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et lysebrunt pulver (34,3 g, 90%), smp. 224-225°C (dekomp); ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 10,76 (br m, 1, purin NH), 8,53 (vbr m, 1, NH), 7,80 (s, 1, purin CH), 6,67 (br m, 1, NH₂), 6,13 (m, 1, =CH), 5,87 (m, 1m =CH), 5,40 (m, 1,

NCH), 3,45 (d, $J = 5,8\text{Hz}$, 2, OCH_2), 2,96 (br m, 1, CH cyklopropyl), 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, $2\times\text{CH}_2$ cyklopropyl).

Eksempel B

5

Fremstilling av (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol hemisulfatsalt

En omrørt suspensjon av (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol succinatsalt (WO96/06844 (1000 g)) i industrielt metylert sprit ble oppvarmet under tilbakeløp i omtrent 0,5 timer for å oppnå en klar løsning. Løsningen ble avkjølt til omtrent 70°C og en løsning av konsentrert svovelsyre (121 g) i IMS (1000 ml) ble tilsatt. Etter utsåing med autentisk (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklo-propylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol hemisulfatsalt, ble blandingen rørt ved omtrent 70°C for å muliggjøre at produktet krystalliseres. Etter omtrent 0,5 timer ble blandingen avkjølt til 20 til 30°C i løpet av to timer. Blandingene ble filtrert, kaken ble vasket i IMS ($2\times 2000\text{ ml}$) og tørket i vakuum ved 40 til 45°C for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et lysebrunt pulver (764 g, 92%), spektre identiske med de i produktet ifølge eksempel A.

20

Eksempel C

Fremstilling av (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol hemisulfatsalt

25

En suspensjon av (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol succinatsalt (10 g) i industriell metylert sprit (IMS) (30 ml) og vann (5 ml) ble omdannet under tilbakeløp i omtrent 0,5 timer for å tilveiebringe en klar løsning. Løsningen ble avkjølt til 55 til 65°C og en løsning av konsentrert svovelsyre (1,21 g) i vann (2,5 ml) ble tilsatt, etterfulgt av en blanding av IMS (7,5 ml) og vann (2,5 ml). Løsningen ble ytterligere avkjølt til 45 til 55°C og aceton (80 ml) ble tilsatt i løpet av

30

omtrent 0,25 timer til blandingen innenfor dette temperaturområdet. Den resulterende suspensjonen ble avkjølt til 0 til 5°C i løpet av omtrent en time. Produktet ble filtrert, vasket med aceton (2x10 ml) og tørket i vakuum ved 40 til 45°C for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et lysebrunt pulver (6,28 g, 82%) som var spektroskopisk identisk med produktet ifølge eksempel A.

Eksempel D

Fremstilling av (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol hemisulfatsalt

(1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol (mellomprodukt 1) (5,98 g) ble suspendert i IMS (40 ml) og suspensjonen ble oppvarmet under tilbakeløp i omtrent 0,5 timer. Blanding ble avkjølt til 70 til 75°C og en blanding av en løsning av konsentrert svovelsyre i IMS (10 M, 1,03 ml, 0,5 molar ekvivalent) og IMS (10 ml) ble dråpevis tilsatt. Syren ble vasket med ytterligere IMS (10 ml) og resulterende suspensjon ble avkjølt til 0 til 5°C. Produktet ble isolert ved filtrering, vasket med IMS (2x12 ml) og tørket i vakuum ved 40 til 45°C for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et svakt gult fast stoff (6,15 g, 88%), med spektre identiske med de til produktet ifølge eksempel A.

Eksempel E

Fremstilling av (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol hemisulfatsalt

En ytterligere porsjon av IMS løsningen av mellomprodukt 1 ble oppvarmet til 75 til 80°C for å forsikre fullstendig løsning. Denne ble avkjølt til 70 til 75°C og en løsning av konsentrert svovelsyre (3,90 g) i IMS (30 ml) ble dråpevis tilsatt for å tilveiebringe en orangerfarget suspensjon. Blanding ble avkjølt til 0 til 5°C i løpet av omtrent to timer og produktet ble filtrert, vasket med IMS (2x40 ml) og tørket i vakuum ved 40 til 45°C for å

tilveiebringe tittelforbindelsen som et gult/orange fast stoff (17,7 g, 76%), spektre identiske med de til produktet ifølge eksempel A.

Av dette produktet ble 5,0 g suspendert i en blanding av isopropanol (IPA) (40 ml) og vann (10 ml) og oppvarmet under tilbakeløp i omtrent 0,5 timer og deretter avkjølt til 55 til 60°C, hvorpå frø av autentisk (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol hemisulfatsalt ble tilsatt. Suspensjonen ble ytterligere avkjølt til 0 til 5°C og temperaturen ble opprettholdt i omtrent en time. Faststoffet ble filtrert, vasket med IPA (2x5 ml) og tørket i vakuum ved 40 til 45°C for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et brungult pulver (4,4 g, 88%), spektre identiske med de til produktet ifølge eksempel A.

Eksempel F

(1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol benzoatsalt

(1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol hydrokloridsalt EP0434450 (70 g) ble oppvarmet under tilbakeløp i IMS (700 ml) med cyklopropylamin (94,5 ml) i omtrent fire timer. Løsningen ble avkjølt til 45 til 50°C og behandlet med filter-hjelpemidlet Harbolite J2 (3,5 g) og trekull (7 g). Etter omtrent 0,5 timer ble blandingen avkjølt til 20 til 25°C og filtrert. Faststoffene ble vasket med IMS (2x140 ml) og kombinerte filtrater og vaskevann ble konsentrert ved destillering under redusert trykk til et volum på omtrent 210 ml. Etter fortynning med IMS (490 ml) ble løsningen på ny konsentrert til omtrent 210 ml. Fortynning og rekonsentrering ble gjentatt en gang og det endelige konsentratet ble delt inn i syv like porsjoner. En porsjon ble fortynnet med IMS (80 ml) og varmet helt til en fullstendig løsning ble oppnådd. Benzosyre (4,5 g) ble tilsatt i en enkelt porsjon og blandingen ble oppvarmet ved 70 til 75°C for å tilveiebringe en fullstendig løsning som deretter ble sakte avkjølt. Ved 40 til 45°C ble blandingen utsådd med autentisk (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol benzoatsalt og blandingen ble

ytterligere avkjølt til 0 til 5°C. Faststoffet ble filtrert, vasket med IMS (2x20 ml) og tørket i vakuum ved 40 til 45°C for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (8,7 g, 64%), smp. 156-157°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7,95 (m, 2, benzoat CH), 7,63 (m, 1, benzoat CH), 7,61 (s, 1, purin CH), 7,50 (m, 2, benzoat 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 cyklopropyl), 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, 2xCH₂ cyklopropyl).

Eksempel G

Fremstilling av (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol hemisulfatsalt

En suspensjon av (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol benzoatsalt (5 g) i IPA (25 ml) ble oppvarmet til 60 til 65°C. En løsning av konsentrert svovelsyre (0,64 g) i vann (1,25 ml) ble tilsatt og den resulterende slørete suspensjonen ble varmet til 70 til 75°C. Blandingen ble avkjølt til 20 til 25°C og filtrert. Faststoffet ble vasket med IPA (2x10 ml) og tørket i vakuum ved 40 til 45°C for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (3,57 g, 87%), spektre identiske med de til produktet i eksempel A.

Eksempel H

Fremstilling av (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol glutaratsalt

(1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol hydrokloridsalt (EP0434450) (25 g) ble oppvarmet under tilbakeløp i IMS (250 ml) med cyklopropylamin (30 ml) i omtrent fire timer. Løsningen ble avkjølt til 45 til 50°C, fortynnet med IMS (75 ml) og behandlet med trekull (1 g) og filter-hjelpemidlet Harbolite J2 (0,5 g). Etter omtrent en time ble blandingen avkjølt til 20 til 25°C og filtrert.

Faststoffene ble vasket med IMS (75 ml) og kombinerte filtrater og vaskevann ble fortynnet med IMS (150 ml) og deretter konsentrert ved destillasjon under redusert trykk til omtrent 75 ml. Blandingen ble fortynnet med IMS (90 ml) og rekonsentrert til omtrent 75 ml. Fortynningsprosessen og rekonsentreringen ble gjentatt to ytterligere ganger. Det

5 endelige konsentratet ble fortynnet med IMS (75 ml) og oppvarmet til 70 til 75°C for å tilveiebringe en løsning. Til denne ble det tilsatt en løsning av glutarsyre (13 g) i IMS (75 ml) som nå er blitt forvarmet til 70 til 75°C. Blandingen ble ytterligere fortynnet med IMS (25 ml) og avkjølt til omtrent 25°C og i løpet av omtrent to timer. Blandingen ble ytterligere avkjølt til 0 til 5 °C, omrørt i omtrent to timer og filtrert. Produktet ble vasket

10 med IMS (2x50 ml) og tørket i vakuum ved omtrent 45°C for å tilveiebringe tittel-forbindelsen som et lysebrunt faststoff (27,1 g, 78%); smp. 184-188°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7,60 (s, 1, purin 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=5,9Hz, 2, OCH₂), 3,04 (br m, 1, CH cyklopropyl), 2,87 (br m, 1, CH), 2,65-2,55 (m, 1, CH), 2,24 (t, J=7,2Hz, 4, glutarat

15 2xCH₂), 1,70 (m, J=7,2Hz, 2, glutarat, CH₂), 1,62-1,54 (m, 1, CH), 0,68-0,54 (m, 4, 2xCH₂ cyklopropyl).

Eksempel 1

20 Fremstilling av (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol hemisulfatsalt

En suspensjon av (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol glutaratsalt (20 g) i en blanding av IPA (80 ml) og vann (20 ml)

25 ble oppvarmet til tilbakebøiling for å tilveiebringe en løsning. Løsningen ble avkjølt til 75°C og en løsning av konsentrert svovelsyre (2,4 g) i vann (5 ml) ble tilsatt. Den resulterende løsningen ble fortynnet med en blanding av IPA (160 ml) og vann (4 ml) og deretter med IPA (20 ml). Løsningen ble avkjølt til 50 til 55°C, utsådd med autentisk (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol hemisulfatsalt og

30 omrørt i omtrent 30 minutter. Til den resulterende suspensjonen ble det tilsatt IPA (160 ml) i løpet av omtrent 15 minutter og deretter ble suspensjonen avkjølt til omtrent 25°C i

løpet av omtrent to timer og deretter til omtrent 0-5°C. Etter omrøring i omtrent to timer ble produktet filtrert, vasket med IPA (2x40 ml) og tørket i vakuum ved omtrent 45°C for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et lysebrunt faststoff (14,98 g, 93%), spektre identiske med de til produktet i eksempel A.

5

Eksempel J

Fremstilling av (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol hemisulfatsalt fra succinatsaltet i nærvær av en enantiomer derav.

En blanding av (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol , succinatsalt og dets enantiomer (134 g) med et antiomerisk forhold på 97,5:2,5 som vist ved kiral HPLC (elueringsmiddel (1,0 v/v acetonitril) i vandig 0,05 M kaliumfosfatbuffer, pH 6,5; kolonne ChromTech Chiral-AGP, 100 x 4,0 mm; strømnings 1,0 ml/min; deteksjon ved 220 nm) ble suspendert i isopropanol (IPA) (302 ml) og vann (67 ml) og oppvarmet under tilbakeløp for å tilveiebringe en klar løsning. Løsningen ble avkjølt til 75 til 80°C og en løsning av konsentrert svovelsyre (16,26 g) i vann (33,5 ml) ble tilsatt, og løsningen klargjort ved varm filtrering og deretter ble det gjennom filteret ført en blanding av IPA og vann (3:1, 134 ml). Filtratene og vaskevannene ble avkjølt til 45 til 50°C og utsådd med autentisk (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol , hemisulfatsalt. Ytterligere IPA (804 ml) ble tilsatt i dette temperaturområdet og den resulterende suspensjon ble avkjølt til 0 til 5°C. Suspensjonen ble filtrert og produktet ble vasket med IPA (2x200 ml) og tørket i vakuum ved 40 til 45°C for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et hvitt krystallinsk fast stoff (875 g, 68%).

Analysen av produktet ved kiral HPLC (betingelse som vist) viste at forholdet til enantiomerene var 99,2:0,8.

30

En rekke lignende eksperimenter ble utført i 8 g skala ved anvendelse av forskjellige forhold av enantiomerer av tilsatt succinatsalt med samme eksperimentelle protokoll. Resultatene er oppsummert nedenfor i tabellform:

5

FORHOLD AV ENANTIOMERER AV TILSATT SUCCINATSALT	FORHOLD AV ENANTIOMERER AV PRODUKTET HEMISULFATSALT
99,5:0,5	99,9:0,1
99,0:1,0	99,7:0,3
98,0:2,0	99,5:0,5
96,0:4,0	99,0:1,0

Eksempel K

- 10 **Fremstilling av (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol hemisulfatsalt fra glutaratsaltet i nærvær av en antliomerer derav.**

En blanding av (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklo-
 15 penten-1-metanol, glutaratsalt og en enantiomer derav (100 g) med et enantitomerisk forhold på 98,6:1,4 som vist ved kiral HPLC (betingelse som ovenfor i eksempel J) ble suspendert i isopropanol (IPA) (400 ml) og vann (100 ml) og oppvarmet til tilbakebøl for å tilveiebringe en klar løsnings. Løsningen ble avkjølt til 70 til 75°C og en løsnings av konsentrert svovelsyre (12,01 g) i vann (25 ml) ble tilsatt, etterfulgt av en blanding av
 20 IPA og vann (4:1, 100 ml) og deretter IPA (100 ml). Løsningen ble avkjølt til 50 til 55°C og utsådd med autentisk (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol hemisulfatsalt. Ytterligere IPA (800 ml) ble tilsatt i dette temperaturområdet og resulterende suspensjon ble avkjølt til 0 til 5°C. Suspensjonen ble filtrert og produktet vasket med IPA (2x200 ml) og tørket i vakuum ved 40 til 45°C for å
 25 tilveiebringe tittelforbindelsen som et hvitt krystallinsk fast stoff (72 g, 90%).

Analyser av produktet ved kira HPLC (betingelser som ovenfor i eksempel J) viste at forholdet til enantiomerene var 99,6:0,4.

Eksempel L

5

Fremstilling av (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol salicylatsalt.

10

(1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol (mellomprodukt 1) (1,0 g) og salicylsyre (0,482 g) ble oppvarmet i IMS (omtrent 25ml) helt til en klar løsning ble dannet. Dette ble avkjølt til omtrent 20°C og resulterende suspensjon ble filtrert og faststoffproduktet tørket i vakuum ved omtrent 40°C for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (1,163 g, 78%); smp. 195-198°C; ¹H-NMR (dmso-d₆) δ: 7.78 (d av d, J=7,7Hz, J=1,7Hz, 1H, aromatisk CH); 7,66 (s, 1H, purin CH); 7,66 (br m, 1H, NH); 7,43-7,48 (m, 1H, aromatisk CH); 6,85-6,92 (m, 2H, 2 x aromatisk CH); 6,11 (m, 1H, =CH); 6,11 (br m, 1H, OH); 5,87 (m, 1H, =CH); 5,40 (m, 1H, NCH); 3,45 (m, 2H, OCH₂); 3,03 (br m, 1H, CH av cyklopropyl); 2,87 (m, 1H, CH); 2,55-2,65 (m, 1H, CH); 2,55-2,65 (m, 1H, CH); 1,63-1,55 (m, 1H, CH); 0,73-0,58 (m, 4, 2xCH₂ cyklopropyl).

20

Det på denne måten dannede salicylatsaltet kan bli omdannet til ønsket hemisulfatsalt ved en fremgangsmåte som er analog med den som er beskrevet i eksempel G for omdanning av benzoatsaltet til hemisulfatsalt.

25

Eksempel M

Fremstilling av (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol monosulfatsalt.

30

En omrørt suspensjon av (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol (10,00 g) i industriell metylert sprit (IMS) ble oppvarmet til 60°C

for å oppnå en klar løsning. En løsning av konsentrert svovelsyre (6,99 g) i IMS (15 ml) ble dråpevis tilsatt og blandingen ble oppvarmet under tilbaketrekning i omtrent 0,25 timer for å en gang til å oppnå en klar løsning. Denne blandingen ble avkjølt til 20 til 30°C i løpet av omtrent en time, idet krystallisasjon oppsto i løpet av avkjølingen. Denne

5 suspensjonen ble ytterligere avkjølt til 0 til 5°C i løpet av omtrent 0,25 timer og omrørt i omtrent en time i løpet av dette temperaturområdet. Produktet ble filtrert, vasket med IMS (2 x 15 ml) og tørket i vakuum ved 40 til 45°C for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et fint hvitt pulver (9,07 g, 67,5%); ¹H-NMR (DMSO-d₆)δ: 0,78 (2H, m), 0,93 (2H, m), 1,10 (3H, t, J 7,1Hz) (etanol), 1,63 (1H, dt, J 13,8, 5,5Hz), 2,64 (1H, dt, J 13,8,

10 8,8Hz), 2,8-3,0 (3H bred m), 3,46 (2H, m), 3,74 (2H, q, J 7,1Hz) (etanol), 5,42 (1H, m), 5,88 (1H, m), 6,17 (1H, m), 5,4-7,8 (bred, utvekslbar), 8,0 (1H, s).

Eksempel N

15 Fremstilling av (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol hemisulfatsalt.

En omrørt suspensjon av (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol monosulfatsalt (5,00 g), og (1S, 4R)-cis-4- [2-amino-6(cyklo-

20 propylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol (3,725 g) i isopropanol (IPA) (30 ml) og vann (10 ml) ble oppvarmet under tilbaketrekning i omtrent 0,25 timer for å oppnå en klar løsning. Løsningen ble avkjølt til omtrent 50 til 55° C og IPA (40 ml) ble tilsatt i løpet av omtrent 0,25 timer ved at temperaturen ble opprettholdt ved 50 til 55°C.

Krystallisering oppsto i løpet av denne tilsetningen. Blandingens ble avkjølt til 20 til 30°C i

25 løpet av omtrent en time og deretter ytterligere avkjølt til 0 til 5°C i løpet av omtrent 0,25 timer og omrørt i omtrent en time i løpet av dette temperaturområdet. Produktet ble filtrert, vasket med IPA (2 x 10 ml) og tørket i vakuum ved 40 til 45°C for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et fint hvitt pulver (5,17 g, 59,1%), spektre identiske med de i produktet ifølge eksempel A.

Eksempel 1: Tablettformuleringer

Følgende formuleringer A, B og C blir fremstilt ved våtgranulering av ingrediensene med en løsning av povidon, etterfulgt av tilsetning av magnesiumstearat og komprimering.

5

Formulering A

		<u>mg/tablett</u>	<u>mg/tablett</u>
	(a) Aktivt ingrediens	250	250
	(b) Laktose B.P.	210	26
10	(c) Povidon B.P.	15	9
	(d) Natriumstivelseglykollat	20	12
	(e) Magnesiumstearat	<u>5</u>	<u>3</u>
		500	300

Formulering B

		<u>mg/tablett</u>	<u>mg/tablett</u>
	(a) Aktivt ingrediens	250	250
	(b) Laktose B.P.	150	-
	(c) Avicel PH 101	60	26
	(d) Natriumstivelseglykollat	20	12
20	(e) Magnesiumstearat	<u>5</u>	<u>3</u>
		500	300

Formulering C1 (formulering med kontrollert frigjøring)

25 Formuleringen blir fremstilt ved våtgranulering av ingrediensene (nedenfor) med en løsning av povidon etterfulgt av tilsetning av magnesiumstearat og komprimering.

		<u>mg/tablett</u>
	(a) Aktivt ingrediens	500
30	(b) Hydroksypropylmetylcellulose (Methocel K4M Premium)	112
	(c) Laktose B.P.	53

22

(d)	Povidon B.C.P.	28
(e)	Magnesiumstearat	<u>7</u>
		700

- 5 Kapsler blir fremstilt ved dispergering av aktivt ingrediens i lecitin og arakisolje og fylling av dispersjonen av bløte, elastiske gelatinkapsler.

Formulering C (kapsel med kontrollert frigjøring)

- 10 Følgende kapselformulering med kontrollert frigjøring blir fremstilt ved ekstrudering av ingrediensene a, b, og c ved anvendelse av en ekstruder, etterfulgt av sferonisering av ekstrudatet og tørking. De tørkede pelletsene blir deretter belagt med frigjøringskontrollerende membran (d) og fylt inn i en to-del, hard gelatinkapsel.

		<u>mg/kapsel</u>
15	(a) Aktivt ingrediens	250
	(b) Mikrokrystalinsk cellulose	125
	(c) Laktose BP	125
	(d) Etylcellulose	<u>13</u>
		513

20

Formulering D (filmbelagt tablett)

- 25 Følgende filmbelagte tablett blir fremstilt ved anvendelse av en direkte komprimeringsprosess. Hemisulfatsaltet av (1S, 4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol blir siktet og blandet med mikrokrySTALLinsk cellulose og natriumstivelsesglykollat. Magnesiumstearat og kolloidal silisiumdioksid blir deretter siktet og blandet med andre ingredienser. Blandingen blir komprimert til tabletter som deretter blir belagt ved anvendelse av standard filmbeleggingsteknologi.

30

Mg/tablettTablettkjerne

(a)	hemisulfatsalt	351,0
(b)	mikrokrystallinsk cellulose	414,6
5 (c)	natriumstivelseglykolat	24,0
(d)	magnesiumstearat	<u>8,0</u>
(e)	Kolloidal silisiumdioksid	2,4
Total kjerne tablettvekt		800,0

Tablettbelegg

(f)	Opadry™ gul	24,0 (g)
(g)	renset vann USP	q.s.
Total tablettvekt		824,0

Mengden av kolloidal silisiumdioksid tilstede i tablettkjernen kan bli variert til for eksempel 0,8 mg.

Eksempel 2: Injisierbar formulering

Aktivt ingrediens	0,200 g
Sterilt, pyrogen fri fosfatbuffer (pH 7,0) til	10 ml

Aktivt ingrediens blir løst opp i det meste av fosfatbufferen (35-40°) og deretter brakt til volumet og filtrert gjennom et sterilt mikroporefilter inn i en steril 10 ml brun glassbolle (type 1) og forseglet med sterile lokk og forseglinger.

Eksempel E: Intramuskulær injeksjon

Aktivt ingrediens	0,20 g
Benzylalkohol	0,10 g
Glykofurol 75	1,45 g
Vann for injeksjon q.s. til	3,00ml

Aktivt ingrediens blir løst opp i glykofurol. Benzylalkohol blir deretter tilsatt og oppløst, og vann tilsatt til 3 ml. Blandingen blir deretter filtrert gjennom et sterilt mikroporefilter og forseglet i sterile 3 ml glassboller (type 1)

5

Eksempel 4 Sirupsuspensjon

	Aktivt ingrediens	0,2500 g
	Sorbitolløsning	1,5000 g
10	Glycerol	2,0000 g
	Dispergerbar cellulose	0,0750 g
	Natirumbenzoat	0,0050 g
	Smak, fersken 17.12.3169	0,0125 ml
	Renset vann q.s. til	5,0000 ml
15	Natriumbenzoat blir løst opp i en porsjon renset vann og sorbitolløsningen blir tilsatt. Aktivt ingrediens blir tilsatt og dispergert. I glycerol blir det dispergert fortykningsmiddel (dispergerbart cellulose). De to dispersjonene blir blandet sammen og brakt til nødvendig volum med renset vann.	

20

Eksempel 5: Suppositorier

		<u>Mg/suppositorier</u>
	Aktivt ingrediens	250
25	Hardt fett (Witespot H15- Dynamit Nobel)	<u>770</u>
		1020

Aktivt ingrediens blir anvendt som et pulver hvori minst 90% av partiklene har diametere på 63 µm eller mindre. En femtedel av Witepsol H15 blir smeltet i en damp-kledd panne ved 45°C maksimalt. Aktivt ingrediens blir siktet gjennom en 200 µm sikt og tilsatt til smeltet base med blanding ved anvendelse av silverson utstyrt med et kuttehode helt til det ble oppnådd en glatt dispersjon. Ved å opprettholde blandingen ved 45°C ble

30

gjenværende Witepsol H15 tilsatt til suspensjonen og omrørt for å forsikre en homogen blanding. Hele suspensjonen blir sendt igjennom en 250 µm rustfri stålsikt og, med kontinuerlig røring, avkjølt til 45°C. Ved en temperatur på 38°C til 40°C blir 2,02 g av blandingen fylt inn i egnede plastformer. Suppositoriene blir avkjølt til romtemperatur.

5

Eksempel 6: Pessarer

	<u>Mg/pessar</u>
10 Aktivt ingrediens	250
Vanfri dekstrose	380
Potetstivelse	363
Magnesiumstearat	<u>7</u>
	1000
15 Aktivt ingrediens blir anvendt som et pulver hvori minst 90% av partiklene har en diameter på 63 µm eller mindre.	

Ovennevnte ingredienser ble grundig blandet og pessarene fremstilt ved direkte kompresjon av den resulterende blandingen.

20

Eksempel 7: Topisk formulering

	<u>Krem</u>
Aktiv forbindelse	5,00 g
25 Glycerol	2,00 g
Cetostearylalkohol	6,75 g
Natriumlaurylsulfat	0,75 g
Hvit bløt paraffin	2,50 g
Flytende paraffin	5,00 g
30 Klorkresol	0,10 g
Renset vann til	100,00 g

Oppløs den aktive forbindelsen i en blanding av renset vann og glycerol og oppvarm til 70°C: Varm de gjenværende ingrediensene ved 70°C. Tilsett de to delene sammen og emulger. Avkjøl og fyll inn i beholdere.

Patentkrav

1. Hemisulfatsalt, karakterisert ved at det er (1S, 4R)-cis-4-[2-amino-6-
5 (cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol eller et solvat derav.
2. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at den er i form av et hydrat.
- 10 3. Forbindelse ifølge krav 1 eller krav 2, karakterisert ved at den er for anvendelse i legemidler.
4. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 eller 2 for fremstilling av et medikament for behandling av en viral infeksjon.
- 15 5. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen ifølge krav 1 eller krav 2, karakterisert ved at den omfatter:
sammenblanding av svovelsyre og (1S, 4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol i et støkiometrisk forhold på omtrent 1:2.
- 20 6. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen ifølge krav 1 eller krav 2, karakterisert ved at den omfatter:
sammenblanding av (1S, 4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol sulfat (1:1 salt) og (1S, 4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyklo-
25 propylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol i et vesentlig 1:1 molart forhold i løsning.
7. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen ifølge krav 1 eller krav 2, karakterisert ved at den omfatter sammenblanding av svovelsyre og et salt
30 av (1S, 4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol forskjellig fra hemisulfatsalt.

8. Fremgangsmåte ifølge krav 7, karakterisert ved at nevnte svovel-syre og nevnte salt er tilstede i omtrent støkiomtrisk forhold som er nødvendig for å danne
5 forbindelsen.
9. Fremgangsmåte ifølge krav 7 eller 8, karakterisert ved at saltet av (1S, 4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol er et salt av en dikarboksytsyre.
- 10
10. Fremgangsmåte ifølge krav 9, karakterisert ved at nevnte salt med en dikarboksytsyre blir valgt fra gruppen bestående av succinat, glutarat, hemi-suberat, adipat, fumarat, hemisebacat og pimelatsalter og en hvilken som helst blanding derav.
- 15
11. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 7 eller 8, karakterisert ved at saltet ifølge (1S, 4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyklopropyl-amino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol blir valgt fra gruppen bestående av benzoat og salicylatsalter og hvilke som helst blandinger derav.
- 20
12. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 11, karakterisert ved at den optiske renheten til hemisulfatet er høyere enn den til utgangssaltet.
13. Farmasøytisk formulering, karakterisert ved at den omfatter en
25 forbindelse ifølge krav 1 eller krav 2 og en farmasøytisk akseptabel bærer derav.
14. Farmasøytisk formulering ifølge krav 13, karakterisert ved at den er i form av en tablett, en kapsel eller en flytende formulering.
- 30
15. Farmasøytisk formulering ifølge krav 13, karakterisert ved at den er tilpasset for parenteral administrering.

16. Farmasøytisk formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 13 til 15, karakterisert ved at den i tillegg omfatter en eller flere terapeutiske midler valgt fra gruppen bestående av nukleosidrevers transkriptaseinhibitorer, ikke-nukleosidrevers transkriptaseinhibitorer, proteaseinhibitorer, immunmodulatorer og interferoner.

17. Dikarboksylatsalt av (1S, 4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol, karakterisert ved at nevnte dikarboksylat blir valgt fra gruppen bestående av glutarat, hemisuberat, adipat, fumarat, hemisebacat, og pimelat.

18. Glutaratsalt, karakterisert ved at det er (1S, 4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol.

19. Monosulfat, benzoat eller salicylatsalt, karakterisert ved at det er (1S, 4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-metanol.