

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810083882.7

[51] Int. Cl.

A61K 31/52 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 8 月 13 日

[11] 公开号 CN 101239063A

[22] 申请日 1999.2.4

[21] 申请号 200810083882.7

分案原申请号 99804843.7

[30] 优先权

[32] 1998.2.6 [33] GB [31] 9802472.2

[71] 申请人 葛兰素集团有限公司

地址 英国梅得塞克斯

[72] 发明人 N·T·布罗克斯

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 邹 锋 林 森

权利要求书 1 页 说明书 18 页

[54] 发明名称

药物组合物

[57] 摘要

本发明涉及(1S, 4R) - 顺 - 4 - (2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基) - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇(1592U89)的药物组合物。

1. 一种药物组合物, 包含(1S, 4R)-顺-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇, 或其药物上可接受的衍生物, 金属螯合剂, 以及从山梨糖醇、糖精、丁磺氨、果糖、三氯蔗糖、和天冬甜素中选择的至少一种增甜剂, pH 范围为 2.0~4.5。

2. 按照权利要求 1 的药物组合物, 其中增甜剂包含从山梨糖醇和糖精中选择的至少一种增甜剂。

3. 按照权利要求 1 的药物组合物, 用于经口给药, 其中增甜剂是糖精, 且该组合物进一步包含果糖和丁磺氨。

4. 按照权利要求 1~3 中任何一项的药物组合物, 其中, (1S, 4R)-顺-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇的药物上可接受的衍生物是半硫酸盐。

5. 按照权利要求 1-3 中任何一项的药物组合物, 其中该金属螯合剂是柠檬酸盐。

6. 按照权利要求 1-3 中任何一项的药物组合物, 其中 pH 范围为 3.8~4.5。

7. 按照权利要求 1-3 中任何一项的药物组合物, 其中, pH 值是 4.1。

8. 按照权利要求 1-3 中任何一项的药物组合物, 其中甜味剂包含山梨糖醇, 且 pH 值是 4.0。

9. 按照权利要求 8 的组合物, 进一步包含糖精。

10. 按照权利要求 1-3 中任何一项的药物组合物, 其中甜味剂包含果糖、糖精和丁磺氨, 且 pH 值是 4.0。

11. 按照权利要求 5 的药物组合物, 其中, 柠檬酸根离子浓度范围为 0.01M~0.13M。

12. 按照权利要求 1~3 中任何一项的药物组合物, 用于经口给药。

13. 按照权利要求 1~3 中任何一项的药物组合物, 呈溶液形式。

14. 一种呈溶液形式的药物组合物, 包含(1S, 4R)-顺-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇, 或其药物上可接受的衍生物, 以及从山梨糖醇和糖精中选择的至少一种增甜剂, pH 范围为 6.6~7.5。

15. 按照权利要求 14 的药物组合物, 用于经口给药, 其中增甜剂是糖精, 且该组合物进一步包含果糖和丁磺氨。

药物组合物

本申请是申请号为 99804843.7、申请日为 1999 年 2 月 4 日且发明名称为“药物组合物”的中国发明专利申请(为国际申请 PCT/EP99/00663 进入国家阶段)的分案申请。

技术领域

本发明涉及 (1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇的新型药物组合物。

背景技术

欧洲专利说明书第 0434450 号中描述了 (1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇及其抗病毒用途, 尤其抗 HIV 感染。WO 96/06844 中描述了 (1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇的琥珀酸盐。WO 98/52949 中描述了 (1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇的半硫酸盐。

(1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇 (也称为 1592U89) 当前正在进行作为一种抗 HIV 药剂的临床调研。目前对于该化合物制备成诸如用于儿科学用途的溶液形式有一定需求。

(1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇的溶液有苦味, 因此, 需要添加增甜剂和味觉掩蔽剂。然而, (1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇配制成溶液是困难的, 因为含有 -COOH 基团的物质存在着 (1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇兼容性的问题。例如, 葡萄糖通过置换 (1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇的环戊烯基环上的甲基基团而生成与该化合物的加合物。已经发现 (1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇是与蔗糖 (会降解成葡萄糖和果糖) 以及葡萄糖不兼

容的。

含有山梨糖醇的(1S, 4R)-顺-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇的溶液在 pH4.5~6.5 导致颜色变化和生成暗色沉淀物。

此外, 丙二醇浓度似乎对颜色形成有影响, 较高水平(10%)的丙二醇引起颜色形成。

我们已经发现, 山梨糖醇或糖精或者山梨糖醇与糖精的组合是与(1S, 4R)-顺-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇兼容的, 而且不导致与其生成加合物。此外, 把 pH 降低到约 4.0 消除了颜色变化和沉淀物生成。我们也发现, 果糖、丁磺氨和糖精的组合是与(1S, 4R)-顺-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇兼容的。此外, 我们还发现, 阿巴卡韦(abacavir)在约 2.0~约 4.5 和约 6.6~7.5 的 pH 范围内是稳定的。有利的是, 该 pH 可以是 3.8~4.5。我们也已经发现, 添加金属螯合剂例如柠檬酸盐改善了阿巴卡韦(abacavir)在溶液中的稳定性。

发明内容

本发明涉及如下方案:

方案 1. 药物组合物, 包含(1S, 4R)-顺-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇, 或其药物上可接受的衍生物, 以及从山梨糖醇和糖精中选择的至少一种增甜剂, pH 范围为 2.0~4.5。

方案 2. 药物组合物, 包含(1S, 4R)-顺-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇, 或其药物上可接受的衍生物, 以及从山梨糖醇和糖精中选择的至少一种增甜剂, pH 范围为 6.6~7.5。

方案 3. 按照方案 1 的药物组合物, 用于经口给药, 其中增甜剂是糖精, 且该组合物进一步包含果糖和丁磺氨。

方案 4. 按照方案 2 的药物组合物, 用于经口给药, 其中增甜剂是糖精, 且该组合物进一步包含果糖和丁磺氨。

方案 5. 按照方案 1~4 中任何一项的药物组合物, 其中, (1S, 4R)-顺-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-

环戊烯-1-甲醇的药物上可接受的衍生物是半硫酸盐。

方案 6. 经口给药用 (1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇的配制工艺, 包括将 (1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇或其药物上可接受的衍生物与一种不含有羧基的增甜剂配合的步骤。

方案 7. 按照方案 6 的工艺, 其中, (1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇呈其半硫酸盐的形式。

方案 8. 按照方案 1 的药物组合物, 进一步包含柠檬酸盐。

方案 9. 药物组合物, 包含 (1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇或其药物上可接受的衍生物, 和能与所述 (1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇兼容的增甜剂。

方案 10. 按照方案 9 的药物组合物, 进一步包含一种金属螯合剂。

方案 11. 按照方案 10 的药物组合物, 其中该金属螯合剂是柠檬酸盐。

方案 12. 按照方案 10 或 11 的药物组合物, 其 pH 范围为 2.0 ~ 4.5。

方案 13. 按照方案 12 的药物组合物, 其 pH 范围为 3.8 ~ 4.5。

方案 14. 按照方案 13 的药物组合物, 其中, pH 值是 4.1。

方案 15. 如方案 9 ~ 14 中所要求的药物组合物, 其中, 该增甜剂选自山梨糖醇、糖精、丁磺氨、果糖、三氯蔗糖、和天冬甜素组成的一组。

方案 16. 按照方案 11 的药物组合物, 其中, 柠檬酸根离子浓度范围为 0.01M ~ 0.1M。

方案 17. 按照方案 1 ~ 16 中任何一项的药物组合物, 用于经口给药。

方案 18. 按照方案 1 ~ 17 中任何一项的药物组合物, 呈溶液剂形式。

具体实施方式

按照本发明的第一方面, 提供了一种药物组合物, 包含 (1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇和山梨糖醇, 其 pH 范围为约 2.0 ~ 约 4.5, 较好为 pH 4.0。在一种备选实施方案中, 提供了一种药物组合物, 包含 (1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 -

环戊烯-1-甲醇和糖精，其 pH 范围为约 2.0~约 4.5，较好为 pH 4.1。这种药物组合物可以同时包含山梨糖醇和糖精，其 pH 范围为约 2.0~约 4.5，较好为 pH 4.1。

本发明的一个进一步方面包括一些组合物，其中包含 (1S, 4R) - 顺-4-〔2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基〕-2-环戊烯-1-甲醇以及山梨糖醇和/或糖精，其 pH 范围为约 6.6~约 7.5，较好为 pH 7.0。在约 pH 7 的组合物可以包括丙二醇或其它适用增溶剂，以改善溶解性。

按照本发明的另一个方面，提供了一种药物组合物，包含 (1S, 4R) - 顺-4-〔2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基〕-2-环戊烯-1-甲醇以及一种可与所述 (1S, 4R) - 顺-4-〔2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基〕-2-环戊烯-1-甲醇兼容的增甜剂，其 pH 范围为约 2.0~约 4.5。

在本发明的一个进一步方面，提供了一种药物组合物，包含 (1S, 4R) - 顺-4-〔2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基〕-2-环戊烯-1-甲醇以及果糖、丁磺氨、和糖精，其 pH 范围为约 2.0~约 4.5、较好为 pH 4.0。替而代之，这些组合物可以在约 6.6~7.5 的 pH 范围、较好 pH 7.0 配制。

按照本发明的一个进一步方面，提供了一种药物组合物，包含 (1S, 4R) - 顺-4-〔2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基〕-2-环戊烯-1-甲醇、山梨糖醇、糖精和柠檬酸盐，其 pH 范围为约 2.0~约 4.5。柠檬酸根浓度较好可以在约 0.01M~约 0.13M 范围内。较好的是，可以使用柠檬酸钠和柠檬酸。

本发明的组合物也可以包含一种或多种药物上可接受的有机溶剂，例如丙二醇、聚丙二醇、聚乙二醇等；药物上可接受的醇类，例如乙醇或 2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇等；抗氧化剂，例如乙二胺四乙酸二钠、苹果酸、富马酸、或偏亚硫酸氢钠等；药物上可接受的酸，例如盐酸、乙酸、柠檬酸、硫酸等；和油类或表面活性剂类，等。

本发明的组合物也可以包含其它药物上可接受的增甜剂和/或矫味矫臭剂，例如天冬甜素、三氯蔗糖 (sucralose) 等和/或樱桃芳香剂、人造香蕉芳香剂、焦糖、巧克力薄荷芳香剂、葡萄芳香剂、野樱桃香味剂、覆盆子芳香剂、草莓芳香剂、柑桔芳香剂、橙子芳香剂、菠萝芳香剂、

酸橙 (citrus lime) 芳香剂、桔霜 (citrus cream) 芳香剂、樱桃香草芳香剂、薄荷液乳脂芳香剂等。

按照本发明, 可以使用羟基苯甲酸 (parabens) 的任何一种酯或此类酯的组合, 包括羟基苯甲酸甲酯和丙酯, 以及羟基苯甲酸丁酯和丙酯组合。可以使用苯甲酸钠 (0.02 ~ 0.5% (重量/体积)) 或山梨酸钾 (0.05 ~ 0.2% (重量/体积)) 作为防腐剂。

在本发明的一个进一步方面, 提供了含有羟基苯甲酸甲酯和羟基苯甲酸丙酯的 (1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇组合物。对于经口溶液剂和悬浮液剂来说, 羟基苯甲酸甲酯浓度的范围可以是 0.15 ~ 0.2% (1.5mg/ml ~ 2mg/ml), 而羟基苯甲酸丙酯浓度的范围可以是 0.01% ~ 0.02% (0.1 ~ 0.2mg/ml)。

按照本发明的一个进一步方面, 可以使用任何一种适用缓冲剂来提供一个 >5.5 的 pH。较好, 可以使用柠檬酸钠或磷酸钠。为了达到约 2.0 ~ 约 4.5 的 pH 范围, 较好可以使用柠檬酸盐、富马酸盐、戊二酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、酒石酸盐或乙酸盐。

本发明中包括 (1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇的药物上可接受的盐、酯、或此类酯的盐, 或者任何其它化合物, 只要在对人体对象给药某一安全和治疗有效量的该化合物时能 (直接或间接地) 提供其抗病毒活性代谢物或残留物即可。

按照本发明的较好的酯, 独立地选自如下一组: (1) 羧酸酯, 其中, 酯基的羧酸部分的非羰基片断选自直链或支链烷基 (例如甲基、正丙基、叔丁基、或正丁基), 环烷基, 烷氧烷基 (例如甲氧甲基), 芳烷基 (例如苄基), 芳氧烷基 (例如苯氧甲基), 芳基 (例如也可以有诸如卤素、C₁₋₄烷基、或 C₁₋₄烷氧基取代的苯基), 或氨基; (2) 磺酸酯, 例如烷基或芳烷基磺酰基 (例如甲磺酰基); (3) 氨基酸酯 (例如 L-缬氨酰、L-异亮氨酰); 和 (4) 膦酸酯。在这样的酯中, 除非另有说明, 否则所存在的任何一个烷基片断较好含有 1 ~ 18 个碳原子、尤其 1 ~ 6 个碳原子、更好 1 ~ 4 个碳原子。这样的酯中存在的任何一个环烷基片断较好含有 3 ~ 6 个碳原子。这样的酯中存在的任何一个芳基片断较好包含一个苯基基团。对上述任何一种化合物的任何一种提及也

包括对其一种生理上可接受的盐的提及。

1592U89 的较好衍生物是 (1R, 4S) - 9 - [4 - (羟甲基) - 2 - 环戊烯 - 1 - 基] 鸟嘌呤 (carbovir) 的一、二和三磷酸酯。

1592U89 的生理上可接受的盐及其生理上可接受的衍生物的实例包括从一种适用的碱, 例如碱金属 (如钠)、碱土金属 (如镁)、铵和 NX_4^+ (式中 X 是 C_{1-4} 烷基) 衍生的盐。氢原子或氨基基团的生理上可接受的盐包括有机羧酸例如乙酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、羟乙磺酸、乳糖酸、和琥珀酸, 有机磺酸例如甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸和对甲苯磺酸, 以及无机酸例如盐酸、硫酸、磷酸和氨基磺酸的盐。羟基化合物的生理上可接受的盐包括所述化合物的阴离子与一种适用阳离子例如 Na^+ 、 NH_4^+ 和 NX_4^+ (式中 X 是 C_{1-4} 烷基基团) 的组合。

对于医疗用途来说, 1592U89 的盐将是生理上可接受的, 即它们将是生理上可接受的酸或碱衍生的盐。然而, 不是生理上可接受的酸或碱的盐, 也可以诸如在生理上可接受的化合物的制备或纯化中找到用途。所有的盐, 无论是否从生理上可接受的酸或碱衍生的, 都在本发明的范围内。

1592U89 的较好的盐是琥珀酸盐和半硫酸盐。

按照本发明的配方可以呈各种适合于直接经口给药的形式, 包括液体形式例如糖浆剂、悬浮液剂、或溶液剂。按照本发明的配方可以包括其它药物上可接受的载体作为此类配方中惯常使用的赋形剂。

本发明的组合物可以用适合于该组合物的物理特征和化学特征而且是熟悉口服剂型制备技术的人们通常采用的方法和技术来配制 (Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 第 19 版, 1995 年)。

按照本发明的组合物可以与适合于 HIV 感染治疗的其它治疗剂组合用于医学治疗, 例如核苷逆转录酶抑制剂, 如齐多夫定、扎西他滨、去羟肌苷、司他夫定 (stavudine)、5 - 氯 - 2', 3' - 二脱氧 - 3' - 氟尿苷、拉米夫定 (lamivudine)、和 (2R, 5S) - 5 - 氯 - 1 - [2 - (羟甲基) - 1, 3 - 氧硫杂戊环 - 5 - 基] 胞嘧啶; 非核苷逆转录酶抑制剂, 如 HEPT、TIBO 衍生物、阿替韦啉、L - 氧氟沙星、L - 697, 639、L - 697 - 661、奈韦拉平 (BI - RG - 587)、洛韦胺 (α - APA)、地拉维定 (delaviridine) (BHAP)、膦甲酸、(-) - 6 - 氯 - 4 - 环丙基乙炔基 - 4 - 三氟甲基

-1, 4-二氢-2H-3, 1-苯并 噻-2-酮 (L-743,726 或 DMP-266)、和 (2S)-7-氟-3, 4-二氢-2-乙基-3-氧代-1-(2H)-喹喔啉羧酸异丙酯 (HBY 1293); HIV 蛋白酶抑制剂, 如沙奎那韦、因地那韦 (indinavir)、瑞托那韦 (ritonavir)、内菲那韦 (nelfinavir)、和 141W94; 其它抗 HIV 剂, 如可溶性 CD4; 免疫调制剂, 如白细胞介素 II、红细胞生成素、妥卡雷琐; 和干扰素, 如 α -干扰素。

按照另一个方面, 本发明提供一种受感染动物例如包括人在内的哺乳动物中 HIV 感染的治疗方法, 包含用按照本发明的组合物处理所述动物。

这里对处理的提及扩展到预防, 以及治疗已确定感染、症状、和相关临床病症, 如与 AIDS 有关的综合征 (ARC)、卡波济肉瘤、和 AIDS 性痴呆。

本发明也提供一种如以上所述的组合物在 HIV 感染和以上所述相关临床病症的治疗和/或预防用药剂制造中的用途。

一般来说, 1592U89 为治疗 HIV 感染而对人体给药的适用剂量可以在 0.1~120mg/kg 受体体重/日范围内, 较好在 3~90mg/kg 体重/日范围内, 最好在 5~60mg/kg 体重/日范围内。

除非另有指出, 否则所有有效成分重量均按该药物本身计算。在 1592U89 的一种有生理功能的衍生物或其任何一种溶剂合物的情况下, 这些数字会成比例增加。所希望的剂量较好能在整日内的适当间隔给药的一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个分剂量形式提供。这些分剂量可以以单元剂量形式给药, 其中, 每个单元剂量形式诸如含有 1~1500mg、较好 5~1000mg、最好 10~700mg 有效成分。替而代之, 如果受体的病情如此需要, 则该剂量也可以以连续输注形式给药。

按照本发明的药物组合物可以含有一种或多种药物上可接受的载体或赋形剂, 而且也可以含有其它药物剂。这些载体必须在该配方的其它成分可兼容的意义上是可接受的, 而且不会危害其受体。

本发明可以方便地作为单元剂量形式的药物组合物提供。方便的单元剂量组合物每个含有 50mg~3g、例如 100mg~2g 数量的有效成分。

1592U89 半硫酸盐的浓度可以 1~90mg/ml, pH 范围为约 2.0~约 4.5。

单元剂量形式可以用药技术上众所周知的任何一种方法制备。这

样的方法代表本发明的一个进一步特色，而且包括使该有效成分与构成一种或多种辅助成分的载体配合的步骤。一般来说，这些组合物的制备是使该有效成分与液体载体或微细固体载体或这两者均匀、充分地配合，然后必要时使该产品成形。

较好的单元剂量组合物是那些含有以上提到的日剂量或日分剂量有效成分或其适当分数者。

药物组合物往往是以单一包装、通常为泡状包装或箔囊包装中含有整个疗程的“患者包”给患者开处方的。患者包有一个优于传统处方（其中，药剂师把来自散装供应的药物分成患者供应）的优点，就在于患者总是能得到该患者包中所含有的包装插入物，而在传统处方中通常将其遗失。已经有人显示，把包装插入物包括在内能改善患者对医嘱的遵从，因此，一般导致更成功的治疗。

应当理解的是，除以上特别提到的成分外，本发明的组合物可以包括技术上惯用的其它药剂，例如，那些适合于经口给药者可以包括增甜剂、增稠剂和矫味矫臭剂这样一些进一步药剂。

1592U89 可以用欧洲专利说明书 No. 0434450 或 PCT 申请 No. GB 95/00225 中所述的方法制备，这些专利列为本文参考文献。

1592U89 的琥珀酸盐可以用 PCT 申请 No. GB 95/02014 中所述的方法制备，该专利列为本文参考文献。

以下实例仅以说明为意图，无意以任何方式限制本发明的范围。

实例 1

(1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇半硫酸盐的制备

使水 (25ml) 和异丙醇 (IPA) (100ml) 的搅拌混合物加热到 45 ~ 55℃，添加 (1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇琥珀酸盐 (WO 96/06844) (50g)，用 IPA (12.5ml) 冲洗进去。混合物回流加热约 0.5 小时，给出一种清澈透明溶液，然后冷却到 65 ~ 75℃，添加浓硫酸 (6.07g) 在水 (12.5ml) 中的溶液。添加 IPA (37.5ml) 和水 (12.5ml) 的混合物，使溶液冷却到 45 ~ 55℃，此时添加真实 (1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇半硫酸盐的晶种。在此温度范围内搅拌约 1 小时以使结晶作用逐渐建立起来，

进一步添加 IPA (300ml), 使混合物的温度保持在 45~55℃ 的范围内。用约 2 小时时间使该悬浮液冷却到 0~5℃, 将产物滤出、用 IPA (2×75ml) 洗涤、在 40~45℃ 真空干燥, 给出淡黄色粉末状标题化合物 (34.3g, 90%); m.p. 224~225℃ (分解); ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 10.76 (br m, 1, 嘌呤 NH), 8.53 (vbr m, 1, NH), 7.80 (s, 1, 嘌呤 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 环丙基的 CH), 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, 2x 环丙基的 CH₂).

实例 2

(1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇 (1592U89 半硫酸盐) 口服溶液剂

A. 组合物 A

成 分	级别 (USP/NF)	数量/剂量单元	功能
1592U89 半硫酸盐		23.4 ¹	有效成分
山梨糖醇 ^{2,3}	NF	344.4	增甜剂
糖精钠 ³	USP	0.3	增甜剂
人造草莓芳香剂 ³		2.0	芳香剂
人造香蕉芳香剂 ³		2.0	芳香剂
柠檬酸钠 (二水合物)	USP	10.0	pH 调节
柠檬酸 (无水)	USP	7.0	pH 调节
对羟基苯甲酸甲酯	NF	1.5	防腐剂
对羟基苯甲酸丙酯	NF	0.18	防腐剂
丙二醇	USP	50.0	增溶剂
稀盐酸/氢氧化钠溶液	NF	调到 pH 4.0 ⁵	pH 调节
纯化水 ⁴	USP	加到 1.0ml	载体

注:

USP = 美国药典

NF = 国家药典

1. 半硫酸盐用 1.17 的因子换算成碱, 可以进行纯度调节。

2. 可以用山梨糖醇溶液 USP 或非结晶山梨糖醇溶液 NF 代替山梨糖醇 NF。

3. 数量可以与所列数值相差 $\pm 10\%$ 。

4. 在整个制造过程中可以用注射用水 USP 代替纯化水 USP。

5. pH 范围可以在 3.8 ~ 4.5。

B. 制备

500 升批量, 20mg (1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇/ml

1. 山梨糖醇溶液的使用

向适当大小的辅助容器中添加 40% 丙二醇 USP。在搅拌下, 向丙二醇 USP 中添加对羟基苯甲酸甲酯 NF 和对羟基苯甲酸丙酯 NF, 搅拌直至溶解。把纯化水 USP 分配到配备适用搅拌器的不锈钢制造槽中, 达到最终批量的大约 40%。把适量的山梨糖醇溶液 USP 分配到该制造槽中。在搅拌下添加 1592U89 半硫酸盐, 搅拌直至溶解。边继续搅拌, 边添加对羟基苯甲酸酯/二醇溶液、其余丙二醇 USP、人造草莓芳香剂、人造香蕉芳香剂、糖精钠 NF、无水柠檬酸 USP、和柠檬酸钠二水合物 USP, 搅拌直至溶解。关闭搅拌器, 使该溶液达到 500 升体积, 搅拌直至均匀溶液。对该溶液采样、测定 pH 值。用 NaOH 或 HCl 溶液把 pH 调至 3.8 ~ 4.5。最终溶液通过一个澄清过滤器过滤到一个适当大小的接受容器中。把清洁、压缩、过滤的空气吹入瓶中, 使这些瓶灌装 1592U89 半硫酸盐口服溶液剂、加盖、拧紧。

替而代之, 在整个制造程序中, 也可以用注射用水 USP 代替纯化水 USP。

2. 山梨糖醇 NF 的使用

替而代之, 还可以用山梨糖醇 NF 代替山梨糖醇溶液 USP。将纯化水 USP 添加到配备适用搅拌器的不锈钢制造槽中, 达到该批量约 70% 的体积。边搅拌边混合山梨糖醇 NF 直至溶解。边搅拌边添加 1592U89 半硫酸盐, 混合直至溶解。边继续混合, 边添加对羟基苯甲酸酯/二醇溶液、其余丙二醇 USP、人造草莓芳香剂、人造香蕉芳香剂、糖精钠 NF、无水柠檬酸 USP、和柠檬酸钠二水合物 USP, 混合直至溶解。关闭搅拌器, 使溶液达到 500 升体积, 混合直至形成一种均匀溶液。对该溶液采样、测定 pH 值。用 NaOH/HCl 溶液把 pH 调到 4.0。最终溶液通过一个

澄清过滤器过滤到一个适当大小的接受容器中。把清洁、压缩、过滤的空气吹入瓶中，使这些瓶子灌装 1592U89 半硫酸盐口服溶液剂、加盖、拧紧。

实例 3

(1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇 (1592U89 半硫酸盐) 口服溶液剂

A. 组合物 B

成 分	数量/剂量单元 (mg/ml)
1592U89 半硫酸盐	23.4 ¹
果糖	200.0
糖精钠	1.0
丁磺氨 K	5.0
人造草莓芳香剂	2.0
人造香蕉芳香剂	2.0
柠檬酸钠 (二水合物)	10.0
柠檬酸 (无水)	7.0
对羟基苯甲酸甲酯	1.5
对羟基苯甲酸丙酯	0.18
丙二醇	50.0
稀盐酸和/或氢氧化钠溶液	调至 pH 4.0
纯化水	加到 1.0ml

1. 半硫酸盐用 1.17 的因子换算成碱，可以修正纯度。

B. 制备

把 40% 丙二醇 USP 添加到一个适当大小的辅助容器中。在搅拌下，向丙二醇 USP 中添加对羟基苯甲酸甲酯 NF 和对羟基苯甲酸丙酯 NF，搅拌直至溶解。向配备适用搅拌器的不锈钢制造槽中添加纯化水 USP，达到该批量约 70% 的体积。边搅拌边混合果糖，直至溶解。边搅拌边添加 1592U89 半硫酸盐，搅拌直至溶解。边继续搅拌，边添加对羟基苯甲酸酯/二醇溶液、其余丙二醇 USP、人造草莓芳香剂、人造香蕉芳香剂、糖精钠 NF、丁磺氨、无水柠檬酸 USP、和柠檬酸钠二水合物 USP，混合直至溶解。关闭搅拌器，使溶液达到 500 升的体积，搅拌直至形成一

种均匀溶液。该溶液采样、测定 pH 值。用 NaOH 或 HCl 溶液把 pH 调至 3.8~4.5。最终溶液通过一个澄清过滤器过滤到一个适当大小的接受容器中。把清洁、压缩、过滤的空气吹入瓶中，使这些瓶子灌装 1592U89 半硫酸盐经口溶液剂、加盖、拧紧。

替而代之以，在整个制造程序中，可以用注射用水 USP 代替纯化水 USP。

实例 4

(1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇的制备

(1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇盐酸盐 (EP 0434450) (80g) 与环丙基胺 (110ml) 一起在工业甲基化酒精 (IMS, 800ml) 中回流加热约 5 小时。把混合物冷却到 70~75℃，滴加氢氧化钠水溶液 (10M, 55ml, 2 摩尔当量)。所形成的悬浮液冷却到 20~25℃，过滤，收集的固体用 IMS (2×60ml) 洗涤。合并的滤液和洗液用木炭 (8g) 和过滤助剂 Harborlite J2 (4g) 处理，然后加热到 40~50℃。约 0.5 小时后，混合物冷却到 15~20℃，固体过滤除去、用 IMS (2×160ml 和 1×80ml) 洗涤，合并的滤液和洗液减压蒸馏浓缩到残留体积为约 240ml。添加 IMS (560ml)，混合物减压浓缩到残留体积为约 240ml。反复进行稀释和再浓缩，所得到的浓缩液用 IMS (240ml) 稀释、加热，得到一种完全的溶液，将其分成四等分。

一份减压蒸馏浓缩到残留体积为约 60ml。加丙酮 (140ml)，混合物再浓缩到约 60ml。这种稀释和再浓缩反复进行 2 次，给出约 80ml 的流体体积，所得到的悬浮液冷却到 0~5℃，产物过滤、用冷 (0~5℃) 丙酮 (2×40ml) 洗涤，真空干燥，给出橙色固体状标题化合物 (16.8g, 90%)；¹H-NMR (D₂O) δ: 7.71 (s, 1, 嘌呤 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, 环丙基 CH), 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×环丙基 CH₂)。

实例 5

(1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇半硫酸盐的制备

水 (25ml) 和 IPA (100ml) 的混合物搅拌、加热到 45~55℃, 添加 (1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇琥珀酸盐 (WO 96/06844) (50g), 用 IPA (12.5ml) 冲洗进去。混合物回流加热约 0.5 小时, 给出一种清澈溶液, 然后冷却到 65~75℃, 添加浓硫酸 (6.07g) 在水 (12.5ml) 中的溶液。添加 IPA (37.5ml) 和水 (12.5ml) 的混合物, 使该溶液冷却到 45~55℃, 此时添加真实 (1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇半硫酸盐的晶种。在此温度范围内搅拌约 1 小时使结晶作用逐渐建立起来之后, 进一步添加 IPA (300ml), 把混合物的温度保持在 45~55℃ 的范围内。用大约 2 小时时间把悬浮液冷却到 0~5℃, 将产物滤出、用 IPA (2×75ml) 洗涤、在 40~45℃ 真空干燥, 给出淡黄色粉末状标题化合物 (34.3g, 90%); m. p. 224 - 225℃ (分解); ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 10.76 (br m, 1, 嘌呤 NH), 8.53 (vbr m, 1, NH), 7.80 (s, 1, 嘌呤 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 环丙基的 CH), 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, 2x 环丙基的 CH₂)。

实例 6

(1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇半硫酸盐的制备

(1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇琥珀酸盐 (WO 96/06844) (1000g) 在工业甲基化酒精 (IMS) (7000ml) 中的搅拌悬浮液回流加热约 0.5 小时, 得到一种清澈溶液。此溶液冷却到约 70℃, 添加浓硫酸 (121g) 在 IMS (1000ml) 中的溶液。在接种真实 (1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇半硫酸盐晶种之后, 混合物在约 70℃ 搅拌以使该产物结晶。在约 0.5 小时后, 该混合物用大约 2 小时时间冷却到 20~30℃。混合物过滤, 滤饼用 IMS (2×2000ml) 洗涤, 在 40~45℃ 真空干燥, 给出淡黄色粉末状标题化合物 (764g, 92%), 核磁共振谱与实例 5 产物的那些相同。

实例 7

(1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤

-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇半硫酸盐的制备

(1S, 4R) - 顺-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇琥珀酸盐 (10g) 在工业甲基化酒精 (IMS) (30ml) 和水 (5ml) 中的悬浮液回流加热约 0.5 小时, 给出一种清澈溶液。该溶液冷却到 55~65℃, 添加浓硫酸 (1.21g) 在水 (2.5ml) 中的溶液, 随后添加 IMS (7.5ml) 和水 (2.5ml) 的混合物。使溶液进一步冷却到 45~55℃, 用大约 0.25 小时时间在此温度范围内向该混合物中添加丙酮 (80ml)。所得到的悬浮液用大约 1 小时时间冷却到 0~5℃。将产物滤出、用丙酮 (2×10ml) 洗涤、在 40~45℃ 真空干燥, 给出淡黄色粉末状标题化合物 (6.28g, 82%), 其核磁共振谱与实例 5 的产物相同。

实例 8

(1S, 4R) - 顺-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇半硫酸盐的制备

(1S, 4R) - 顺-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇(中间体 1) (5.98g) 悬浮在 IMS (40ml) 中, 悬浮液回流加热约 0.5 小时。使该混合物冷却到 70~75℃, 滴加浓硫酸在 IMS 中的溶液 (10M, 1.03ml, 0.5 摩尔当量) 和 IMS (10ml) 的混合物。进一步用 IMS (10ml) 把该酸冲洗进去, 把所得到的悬浮液冷却到 0~5℃。产物过滤分离、用 IMS (2×12ml) 洗涤、在 40~45℃ 真空干燥, 得到浅黄色固体状标题化合物 (6.15g, 88%), 其核磁共振谱与实例 5 的产物相同。

实例 9

(1S, 4R) - 顺-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇半硫酸盐的制备

另一份中间体 1 的 IMS 溶液加热到 75~80℃, 以确保完全溶解。此溶液冷却到 70~75℃, 滴加浓硫酸 (3.90g) 在 IMS (30ml) 中的溶液, 给出一种橙色悬浮液。用大约 2 小时时间使该混合物冷却到 0~5℃, 将产物滤出、用 IMS (2×40ml) 洗涤、在 40~45℃ 干燥, 给出黄色/橙色固体状标题化合物 (17.7g, 76%), 其核磁共振谱与实例 5 的产物相同。

将此产物 5.0g 悬浮在异丙醇 (IPA) (40ml) 和水 (10ml) 的混合

物中，回流加热约 0.5 小时，然后使之冷却到 55~60℃，此时添加真实 (1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇半硫酸盐的晶种。将悬浮液进一步冷却到 0~5℃，此温度保持约 1 小时。将固体滤出、用 IPA (2×5ml) 洗涤、在 40~45℃真空干燥，得到米色粉末状标题化合物 (4.4g, 88%)，核磁共振谱与实例 5 的产物相同。

实例 10

(1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇苯甲酸盐

(1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇盐酸盐 (EP 0434450) (70g) 与环丙基胺 (94.5ml) 在 IMS (700ml) 中回流加热约 4 小时。该溶液冷却到 45~50℃，用过滤助剂 Harborlite J2 (3.5g) 和木炭 (7g) 处理。约 0.5 小时后，使混合物冷却到 20~25℃、过滤。固体用 IMS (2×140ml) 洗涤，合并的滤液和洗液在减压下蒸馏浓缩到约 210ml 体积。用 IMS (490ml) 稀释后，溶液再浓缩到约 210ml。这种稀释和再浓缩重复一次，最终浓缩液分成七等份。一份用 IMS (80ml) 稀释，并温热直至得到一种完全的溶液。一批加入苯甲酸 (4.85g)，混合物加热到 70~75℃，给出一种完全的溶液，然后使之慢慢冷却。在 40~45℃，用真实 (1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇苯甲酸盐晶种对该混合物接种，使该混合物进一步冷却到 0~5℃。将固体滤出、用 IMS (2×20ml) 洗涤、在 40~45℃真空干燥，给出一种白色固体状标题化合物 (8.7g, 64%)，m. p.: 156~157℃；¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.95 (m, 2, 苯甲酸根 CH), 7.63 (m, 1, 苯甲酸根 CH), 7.61 (s, 1, 嘌呤 CH), 7.50 (m, 2, 苯甲酸根 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, 环丙基 CH), 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 环丙基 CH₂)。

实例 11

(1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇半硫酸盐的制备

(1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇苯甲酸盐 (5g) 在 IPA (25ml) 中的悬浮液温热到 60 ~ 65℃。添加浓硫酸 (0.64g) 在水 (1.25ml) 中的溶液, 所得到的雾状悬浮液温热到 70 ~ 75℃。把混合物冷却到 20 ~ 25℃, 过滤。固体用 IPA (2 × 10ml) 洗涤, 在 40 ~ 45℃ 真空干燥, 给出白色固体状标题化合物 (3.57g, 87%), 其核磁共振谱与实例 5 的产品相同。

实例 12

(1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇戊二酸盐的制备

(1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇盐酸盐 (EP 0434450) (80g) 与环丙基胺 (108ml) 在 IMS (800ml) 中回流加热约 3.5 小时。此溶液冷却到 45 ~ 50℃, 用木炭 (8g) 和过滤助剂 Harborlite J2 (4g) 处理。大约 1 小时后, 将混合物冷却到 20 ~ 25℃、过滤。固体用 IMS (2 × 160ml) 洗涤, 合并的滤液和洗液在减压下蒸馏浓缩到约 240ml。混合物用 IMS (560ml) 稀释、再浓缩到约 240ml。这一稀释和再浓缩过程再反复进行两次。最终浓缩液分成四等份。一份加热到 70 ~ 75℃, 给出一种溶液。向此溶液中添加一种已预热到 70 ~ 75℃ 的戊二酸 (8.75g) 在水 (144ml) 中的溶液。该混合物冷却到 60 ~ 65℃, 接种真实 (1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇戊二酸盐晶种。混合物冷却到 0 ~ 5℃、过滤。产物用水和 IMS 的混合物 (4 : 1, 2 × 36ml) 洗涤, 在 40 ~ 45℃ 真空干燥, 给出淡褐色固体状标题化合物 (19.9g, 80%); m. p. 184 - 188℃; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.60 (s, 1, 嘌呤 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, 2, OCH₂), 3.04 (br m, 1, 环丙基 CH), 2.87 (br m, 1, CH), 2.65 - 2.55 (m, 1, CH), 2.24 (t, J = 7.2Hz, 4, 戊二酸根 2 × CH₂), 1.70 (m, J=7.2 Hz, 2, 戊二酸根 CH₂), 1.62 - 1.54 (m, 1, CH), 0.68 - 0.54 (m, 4, 2 x 环丙基 CH₂)。

实例 13

(1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇半硫酸盐的制备

(1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤

-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇戊二酸盐(10g)在IPA(50ml)中的悬浮液加热到60~65℃,添加浓硫酸(1.18g)在水(2.5ml)中的溶液。所形成的悬浮液进一步加热到70~75℃,然后冷却到20~25℃。产物过滤、用IPA(2×20ml)洗涤、在40~45℃真空干燥,给出淡褐色固体状标题化合物(6.78g,85%),其核磁共振谱与实例5的产品相同。

实例 14

在其对映体存在下从琥珀酸盐制备的(1S,4R)-顺-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇半硫酸盐

(1S,4R)-顺-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇琥珀酸盐及其对映体的混合物(134g),其对映体比值用手性HPLC[洗脱剂(1.0体积比)乙腈:0.05M磷酸钾水溶液缓冲剂;柱ChromTech Chiral-AGP,100×4.0mm;流量率1.0ml/分钟;在220nm检测]测定显示为97.5:2.5,悬浮在异丙醇(IPA)(302ml)和水(67ml)中,回流加热给出一种清澈溶液。将溶液冷却到75~80℃,添加浓硫酸(16.26g)在水(33.5ml)中的溶液,该溶液用热过滤法澄清,随后用IPA与水的混合物(3:1,134ml)冲洗过滤器。使滤液和洗液冷却到45~50℃,接种真实(1S,4R)-顺-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇半硫酸盐晶种。在此温度范围内进一步添加IPA(804ml),所形成的悬浮液冷却到0~5℃。悬浮液过滤,产物用IPA(2×200ml)洗涤,在40~45℃真空干燥,给出白色结晶固体状标题化合物(75g,68%)。

该产物用手性HPLC(条件同上)分析显示对映体的比例是99.2:0.8。

按相同实验方案,采用不同比例的投入琥珀酸盐对映体,以8g规模,进行一系列类似实验。结果以表格形式总结如下:

投入琥珀酸盐 的对映体比例	产品半硫酸盐 的对映体比例
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

实例 15

在其对映体存在下从戊二酸盐制备 (1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇半硫酸盐

(1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇戊二酸盐及其对映体的混合物(100g), 其对映体比值用手性 HPLC(条件同以上实例 14)测定显示为 98.6 : 1.4, 悬浮于异丙醇 (IPA) (400ml) 和水 (100ml) 中并回流加热, 给出一种清澈溶液。使该溶液冷却到 70 ~ 75℃, 添加浓硫酸 (12.01g) 在水 (25ml) 中的溶液, 随后添加 IPA 与水的混合物 (4 : 1, 100ml), 然后添加 IPA (100ml)。使溶液冷却到 50 ~ 55℃, 接种真实 (1S, 4R) - 顺 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇半硫酸盐晶种。在此温度范围内进一步添加 IPA (800ml), 使所形成的悬浮液冷却到 0 ~ 5℃。悬浮液过滤, 产品用 IPA (2 × 200ml) 洗涤, 在 40 ~ 45℃真空干燥, 给出白色结晶固体状标题化合物 (72g, 90%)。

该产物用手性 HPLC (条件同以上实例 14) 分析显示对映的比例是 99.6 : 0.4。

本说明书和权利要求书构成其一部分的申请, 可以用来作为任何一项后续申请时优先考虑的依据。此类后续申请的权利要求可以涉及本文中所述任何一项特征或特征组合。它们可以呈产品、组合物、工艺或用途权利要求的形式, 而且可以包括 (举例而非限制性的) 下列权利要求中一项或多项。