

Настоящее изобретение относится к новой соли (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола или ее сольвату, к фармацевтическим препаратам, содержащим такое соединение, и к их применению в медицине, особенно в лечении инфекции, вызываемой вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и вирусом гепатита В (HBV).

(1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропил-амино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанол («соединение») и его противовирусное применение, особенно против ВИЧ инфекций, описаны в описании к Европейскому патенту № 0434450, который также относится к фармацевтически приемлемым производным, в частности солям, сложным эфирам и солям таких эфиров этого соединения, и где, в частности, описаны соли гидрохлориды этого соединения. Кроме того, в международной заявке на патент № PCT/GB 95/02014 описана соль сукцинат указанного выше соединения.

В настоящее время соединение (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанол проходит клиническое испытание как анти-ВИЧ фармацевтический агент. Существует потребность в соединении, приготовленном в форме, обеспечивающей удобство выделения при крупномасштабном производстве и удобство приготовления его в виде приемлемого продукта для введения людям. Авторы обнаружили, что при производстве свободного основания этого соединения получают аморфное твердое вещество, которое поглощает растворители и является, таким образом, непригодным для крупномасштабной очистки или для изготовления в виде препарата без дополнительных процедур по очистке.

То время как соль сукцинат, описанная в международной заявке на патент № PCT/GB 95/02014, обладает рядом преимуществ при получении, например она легко образуется при стехиометрических соотношениях кислоты и основания и очень легко кристаллизуется из раствора, она тем не менее не является идеальным объектом для приготовления фармацевтического препарата, особенно для таблетирования. В частности, соль сукцинат данного соединения агрегирует с образованием «комковатой» массы, не являющейся легкотекучей, и поэтому неудобной для использования в промышленных таблеточных машинах, поскольку для получения одинакового размера частиц требуется дополнительная технологическая стадия энергоемкого измельчения. Дополнительной сложностью, сопутствующей изготовлению препаратов соли сукцинат данного соединения, является то, что она может существовать в нескольких кристаллических формах, причем эти формы обладают слабо различающимися физическими свойствами. Получение соли сукцинат данного соединения требует тщательного контроля во избежание получения нежелательных форм, кото-

рые, в случае их образования, требуют переработки в желаемую форму.

Авторы изобретения обнаружили, что преимущества гемисульфата соединения по изобретению по сравнению с описанными солями гидрохлоридами и солью сукцинатом делают гемисульфат особенно удобным и выгодным для получения в большом масштабе и, в частности, для использования в приготовлении фармацевтических препаратов. А именно, гемисульфат образует свободно текущий порошок, который лишен какой-либо нежелательной тенденции к агрегации, который является легкотекучим и прессуемым и который, таким образом, является идеальным для использования в промышленных таблеточных машинах без необходимости измельчения. Считается, что данная соль существует в виде единственной кристаллической формы. Данная соль не является легко гидратируемой или сольватируемой (например при хранении). Данная соль легко фильтруется и сушится, что способствует легкости получения. Еще одним преимуществом является более высокая растворимость в воде гемисульфата по сравнению с сукцинатом, что делает соль гемисульфат особенно удобной для приготовления жидких препаратов.

Авторы изобретения также обнаружили, что когда гемисульфат получают способом «селективного обмена», то есть путем превращения соли-предшественника (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола, в частности глутарата или сукцината, то можно достичь повышения оптической чистоты по сравнению с солью-предшественником. Таким образом, необходимость в каких-либо дополнительных стадиях получения или очистки для повышения оптической чистоты продукта, соли гемисульфат, может быть уменьшена или устранена.

По первому аспекту данного изобретения предложен гемисульфат (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола или его сольват, включая его гидрат, на которые здесь и далее ссылаются как на соединение по изобретению.

Во избежание сомнений гемисульфат (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола, как это используется здесь, обозначает соль, образованную (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанолом и серной кислотой в стехиометрическом соотношении 2:1.

Дальнейшие аспекты данного изобретения включают в себя:

а) соединение по изобретению для применения в медицине, в частности в лечении вирусных инфекций, особенно ВИЧ или HBV инфекции;

б) способ лечения вирусной инфекции, в частности, ВИЧ или HBV инфекции у человека, при котором указанному человеку вводят эф-

фективное количество соединения по изобретению;

в) применение соединения по изобретению в изготовлении лекарства для лечения вирусной инфекции, в частности, ВИЧ или HBV инфекции.

Соединение по изобретению особенно полезно при лечении ВИЧ инфекций.

Специалисту в данной области должно быть понятно, что ссылка на лечение распространяется здесь на профилактику, также как и на лечение установленных инфекций или симптомов.

Примеры клинических состояний, вызванных ВИЧ инфекциями, которые можно лечить в соответствии с данным изобретением, включают в себя синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) или симптомы, которые часто предшествуют СПИД, либо связанные с ним клинические состояния, такие как СПИД-ассоциированный комплекс (ARC), прогрессивная генерализованная лимфаденопатия (ПГЛ), саркома Капоши (Каро-сис), тромбоцитопеническая пурпура, СПИД-ассоциированные неврологические состояния, такие как рассеянный склероз или тропический парапарез, а также анти-ВИЧ антитело-позитивные и ВИЧ-позитивные состояния, включая СПИД-бессимптомных пациентов.

Соединения по изобретению можно вводить отдельно или в комбинации с другими терапевтическими агентами, подходящими для лечения ВИЧ инфекций, такими как нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИ-ОТ), например зидовудин, залцитабин, ламивудин, диданозин, ставудин, 5-хлор-2',3'-дидезокси-3'-фторуридин, адефовир и (2R,5S)-5-фтор-1-[2-(гидроксиметил)-1,3-оксатиолан-5-ил]цитозин, ловарид, неНИОТ, например, невирапин, делавуридин, α -АРА, HBV-1293; и эфавирентные ингибиторы протеазы ВИЧ, например саквинавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир и VX-478, другие анти-ВИЧ агенты, например растворимый CD4, иммуномодуляторы, например интерлейкин II, эритропоэтин, тукарелзол, и интерфероны, например α -интерферон. Кроме того, соединение по изобретению можно вводить в комбинации с другими терапевтическими агентами, подходящими для лечения HBV инфекций, например ламивудином, (2R,5S)-5-фтор-1-[2-(гидроксиметил)-1,3-оксатиолан-5-ил]цитозином, иммуномодуляторами и интерферонами, как описано выше. Такие комбинации можно вводить совместно или последовательно, предусматривая, чтобы любой промежуток времени между введением каждого терапевтического агента не уменьшал их аддитивного эффекта.

Несмотря на то, что соединение по изобретению можно вводить в виде необработанного химического вещества, предпочтительно и целесообразно представлять соединение по изобретению в виде фармацевтического препарата,

и это представляет собой еще один признак данного изобретения. Фармацевтический препарат содержит соединение по изобретению вместе с одним или более чем одним его приемлемым носителем(носителями) и возможно другие терапевтические агенты. Носитель(носители) должен быть "приемлемым" в смысле совместимости с другими ингредиентами препарата и не должен быть вредным для его реципиентов.

Соединения по изобретению можно вводить любым путем, соответствующим состоянию, которое лечат, причем подходящие пути включают в себя пероральный, ректальный, назальный, местный (включая трансбуккальный, трансбуккальный и подязычный), вагинальный и парентеральный (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутрикожный, подоболочечный и эпидуральный). Должно быть понятно, что предпочтительный путь введения может меняться, например, в зависимости от состояния реципиента.

Для каждого из указанных выше вариантов использования и показаний необходимое количество индивидуального активного ингредиента будет зависеть от ряда факторов, включая тяжесть заболевания, которое следует лечить, и индивидуальность пациента, и будет, в конечном счете, находиться на усмотрении лечащего врача. В общем, однако, для каждого из этих вариантов использования и показаний подходящая эффективная доза будет находиться в диапазоне от 1 до 120 мг на килограмм массы тела реципиента в день, предпочтительно в диапазоне от 3 до 90 мг на килограмм массы тела в день и наиболее предпочтительно в диапазоне от 5 до 60 мг на килограмм массы тела в день, как например от 5 до 20 мг на килограмм массы тела в день. Эта доза может быть при желании представлена в виде двух, трех, четырех или более субдоз, вводимых через соответствующие интервалы в течение дня.

Препараты включают в себя препараты, подходящие для перорального, ректального, назального, местного (включая трансбуккальное и подязычное), вагинального или парентерального (включая подкожное, внутримышечное, внутривенное, внутрикожное, подоболочечное и эпидуральное) введения. Препараты могут удобным образом быть представлены в стандартной лекарственной форме и могут быть приготовлены любым из способов, хорошо известных в области фармации. Такие способы включают в себя стадию приведения в контакт активного ингредиента с носителем, который составляет один или более чем один дополнительный ингредиент. В общих чертах препараты готовят путем однородного и тесного приведения в контакт активного ингредиента с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями, или с ними обоими, а затем, если необходимо, формования продукта.

Препараты по настоящему изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде дискретных единиц, таких как капсулы, облатки или таблетки, причем каждая содержит предварительно определенное количество активного ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной жидкости или в неводной жидкости; либо в виде жидкой эмульсии типа "масло в воде" или жидкой эмульсии типа "вода в масле". Активный ингредиент может также быть представлен в виде болуса или пасты, или может быть заключен внутри липосом.

Таблетка может быть изготовлена путем прессования или формования, возможно с одним или более чем одним вспомогательным ингредиентом. Прессованные таблетки могут быть приготовлены путем прессования в подходящей машине активного ингредиента в свободнотекущей форме, такой как порошок или гранулы, возможно смешанного со связывающим веществом (например повидоном, желатином, гидроксипропилметилцеллюлозой), смазывающим веществом, инертным растворителем, разрыхлителем (например крахмальным гликолятом натрия, поперечно-сшитым повидоном, поперечно-сшитой натриевой карбоксиметилцеллюлозой), поверхностно-активным или диспергирующим агентом. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким растворителем. Таблетки могут быть покрыты оболочкой или сделаны с маркировкой и могут быть изготовлены таким образом, чтобы обеспечить медленное или регулируемое высвобождение активного ингредиента, с использованием, например, гидроксипропилметилцеллюлозы в различных пропорциях для обеспечения желаемого профиля высвобождения.

Капсула может быть изготовлена путем заполнения рыхлым или прессованным порошком, либо на соответствующей заполняющей машине, возможно с одной или более чем одной добавкой. Примеры подходящих добавок включают в себя связывающие вещества, такие как повидон, желатин; смазывающие вещества, инертные растворители, разрыхлители, как и для таблеток. Капсулы также могут быть изготовлены таким образом, чтобы содержать гранулы или дискретные субъединицы для обеспечения медленного или регулируемого высвобождения основного ингредиента. Этого можно достичь экструдированием и сферонизацией влажной смеси лекарство плюс кислота для экструзии (например микрокристаллическая целлюлоза) плюс разбавитель, такой как лактоза. Полученные таким образом сфероиды могут быть покрыты полупроницаемой мембраной (например этилцеллюлоза, Eudragit WE30D) для придания свойств пролонгированного высвобождения.

При инфекциях глаза или других внешних тканей, например рта или кожи, эти препараты предпочтительно применять в виде мази или крема для местного использования, содержащих активный ингредиент в количестве, например, от 0,075 до 20 мас.%, предпочтительно от 0,2 до 15 мас.% и наиболее предпочтительно от 0,5 до 10 мас.%. В случае изготовления препарата в виде мази активные ингредиенты могут быть использованы либо с парафиновой, либо со смешивающейся с водой мазевой основой. Альтернативно, активные ингредиенты могут быть изготовлены в виде препарата - крема с кремовой основой типа "масло в воде" или с основой типа "вода в масле".

При желании, водная фаза кремовой основы может включать в себя, например, по меньшей мере 40-45 мас.% многоатомного спирта, то есть спирта, имеющего две или более чем две гидроксильные группы, такого как пропиленгликоль, бутан-1,3-диол, маннит, сорбит, глицерин и полиэтиленгликоль, и их смесей. Препараты для местного использования могут, при желании, включать в себя соединение, которое усиливает всасывание или проникновение активного ингредиента через кожу или другие области, подвергаемые воздействию. Примеры таких усилителей кожного проникновения включают в себя диметилсульфоксид и родственные аналоги.

Масляная фаза эмульсий по изобретению может быть составлена из известных ингредиентов известным способом. Хотя эта фаза может содержать только эмульгатор (иначе известный как эмульгент), желательно, чтобы она содержала смесь, по меньшей мере, одного эмульгатора с жиром или с маслом, либо и с жиром, и с маслом. Предпочтительно, чтобы гидрофильный эмульгатор был включен вместе с липофильным эмульгатором, который действует как стабилизатор. Также предпочтительно включать как масло, так и жир. В совокупности, эмульгатор(ы) вместе со стабилизатором(ами) или без них составляют так называемый эмульгирующий воск, а этот воск вместе с маслом и/или жиром составляют так называемую эмульгирующую мазевую основу, которая образует масляную диспергированную фазу препаратов в виде крема.

Эмульгенты и стабилизаторы эмульсии, подходящие для применения в препарате по настоящему изобретению, включают в себя твин 60, Спан 80, цетостеариловый спирт, миристиловый спирт, глицерилмоностеарат и лаурилсульфат натрия.

В соответствии с первым способом (А), соединение по изобретению может быть получено путем смешивания серной кислоты и (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола в стехиометрическом соотношении приблизительно 1:2, предпочтительно в растворе, более предпочти-

тельно - в водном органическом растворителе, предпочтительно при повышенной температуре, более предпочтительно при температуре дефлегмации выбранной системы растворителей. При охлаждении образуются кристаллы соединения по изобретению. Предпочтительно кристаллизацию осуществляют путем "внесения затравки" в раствор в виде небольшого количества соединения по изобретению. Для повышения чистоты продукта могут быть использованы возможная промывка и перекристаллизация.

В соответствии с альтернативным способом (Б), соединение по изобретению может быть образовано путем смешивания моносульфата (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола (соль 1:1) и (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола в по существу 1:1 молярном соотношении в растворе.

Особенно полезный способ (В) получения соединения по изобретению включает в себя превращение соли (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола в соединение по изобретению. Соли, подходящие для превращения, включают в себя соли дикарбоновых кислот, такие как сукцинат, глутарат, гемисуберат (то есть соль, образованная из смеси 2:1 основание:субериновая кислота), адипат, фумарат, гемисебацинат (то есть соль, образованная из смеси 2:1 основание:себациновая кислота) и пимелат. Также могут быть использованы смеси солей дикарбоновых кислот. Использование сукцината и глутарата предпочтительно. Другие соли (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола, пригодные для превращения в гемисульфат, включают в себя соли бензоат и салицилат и их смеси. Такие соли представляют собой дополнительный признак изобретения.

По одному предпочтительному аспекту настоящего изобретения превращение может быть осуществлено путем смешивания серной кислоты и соли (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола, иной, нежели гемисульфат, в соответствующем стехиометрическом соотношении. Во избежание сомнений, соответствующее стехиометрическое соотношение (то есть соль (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола:серная кислота) должно быть 2:1, если эта соль представляет собой 1:1 соль (то есть соотношение (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола к кислоте составляет 1:1), и 1:1, если эта соль представляет собой 2:1 соль (то есть соотношение (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола к кислоте составляет 2:1). Смешивание предпочтительно проводить в растворе, более

предпочтительно - в водном органическом растворителе, предпочтительно при повышенной температуре, более предпочтительно - при температуре дефлегмации выбранной системы растворителей. При охлаждении реакционной смеси образуются кристаллы гемисульфата, возможно с помощью "внесения затравки", как описано выше. Этот способ взаимопревращения солей обеспечивает преимущества в плане чистоты соединения по изобретению, полученного таким образом.

Особенно полезным признаком способа превращения вышеупомянутых солей в гемисульфат является то, что превращение приводит к повышению оптической чистоты, то есть в соединении по изобретению, полученном таким образом, присутствует меньшее количество нежелательного (1R,4S) изомера, чем его было в исходной соли.

Подходящие для применения в способах по изобретению растворители включают в себя спирты, такие как, например, этанол или пропан-2-ол. Такие растворители могут быть использованы по отдельности или в смеси, возможно в присутствии дополнительного органического растворителя, такого как ацетон, или в присутствии воды, образуя таким образом водно-органическую смесь растворителей.

Соединение (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанол может быть синтезировано в соответствии с описанием к Европейскому патенту № 0434450 или, альтернативно, с международной заявкой № PCT/GB 9500225, которые включены здесь путем ссылки.

Сукцинатная соль соединения (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола может быть синтезирована в соответствии с международной заявкой на патент № PCT/GB 95/02014, которая включена здесь путем ссылки.

Далее изобретение описывается в следующих примерах, которые иллюстрируют, но не ограничивают его.

При использовании в следующих примерах IMS означает технический денатурат (денатурированный этанол), а IPA означает пропан-2-ол.

Промежуточное соединение 1.

Получение (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола.

Гидрохлорид (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-хлор-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола (EP 0434450 (80 г)) нагревают с обратным холодильником в техническом денатурате (800 мл) с циклопропиламино (110 мл) в течение примерно 5 ч. Эту смесь охлаждают до 70-75°C и по каплям добавляют водный раствор гидроксида натрия (10 М, 55 мл, 2 молярных эквивалента). Полученную суспензию охлаждают до 20-25°C и фильтруют, при этом собранные твердые частицы промывают IMS (2x60 мл). Объединенные

фильтраты и промывные воды обрабатывают углем (8г) и вспомогательным фильтрующим материалом Harborlite J2 (4 г), затем нагревают до 40-50°C. Примерно через 0,5 ч данную смесь охлаждают до 15-20°C и твердые частицы удаляют путем фильтрования, промывают IMS (2x160 мл и 1x80 мл), а объединенные фильтраты и промывные воды концентрируют путем перегонки при пониженном давлении до остаточного объема примерно 240 мл. Добавляют IMS (560 мл) и данную смесь концентрируют при пониженном давлении до остаточного объема примерно 240 мл. Осуществляют разбавление и повторное концентрирование, полученный концентрат разбавляют IMS (240 мл) и нагревают с получением окончательного раствора, который разделяют на четыре равные части.

Одну часть концентрируют путем перегонки при пониженном давлении до остаточного объема примерно 60 мл. Добавляют ацетон (140 мл) и смесь повторно концентрируют до примерно 60 мл. Такое разбавление и повторное концентрирование проводят дважды для получения объема жидкости примерно 80 мл. Полученную суспензию охлаждают до 0-5°C, продукт отфильтровывают, промывают холодным (0-5°C) ацетоном (2x40 мл) и сушат в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке, в виде оранжевого твердого вещества (16,8 г, 90%);

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 7.71 (s, 1, CH пурина), 6.22 (m, 1, =CH), 5.93 (m, 1, =CH), 5.37 (m, 1, NCH), 3.61 (m, 2, OCH_2), 3.04 (шир. m, 1, CH циклопропила), 2.82 (шир. m, 1, CH), 2.80-2.70 (m, 1, CH), 1.58-1.50 (m, 1, CH), 0.90-0.60 (m, 4, 2xCH_2 циклопропила).

Пример А.

Получение гемисульфата (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола.

Перемешанную смесь воды (25 мл) и IPA (100 мл) нагревают до 45-55°C, добавляют соль сукцинат (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола (W096/06844 (50 г)) и промывают IPA (12,5 мл). Эту смесь кипятят с обратным холодильником в течение примерно 0,5 ч с получением прозрачного раствора, а затем охлаждают до 65-75°C и добавляют раствор концентрированной серной кислоты (6,07 г) в воде (12,5 мл). Добавляют смесь IPA (37,5 мл) и воды (12,5 мл) и раствор охлаждают до 45-55°C, после чего добавляют затравку аутентичной соли гемисульфат (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола. После перемешивания при температуре в пределах данного диапазона в течение примерно 1 ч добавляют дополнительный IPA (300 мл) для того, чтобы дать возможность процессу кристаллизации установиться, поддерживая температуру смеси в диапазоне 45-55°C. Суспензию охлаждают до 0-5°C в течение примерно 2 ч, продукт отфильтровывают, промывают IPA

(2x75 мл), сушат в вакууме при 40-45°C с получением соединения, указанного в заголовке, в виде порошка желтовато-коричневого цвета (34,3 г, 90%); т.пл. 224-225°C (разл.);

^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 10.76 (шир. m, 1, NH пурина), 8.53 (оч.шир. m, 1, NH), 7.80 (s, 1, CH пурина), 6.67 (шир. m, 1, NH_2), 6.13 (m, 1, =CH), 5.87 (m, 1, =CH), 5.40 (m, 1, NCH), 3.45 (d, J = 5,8 Гц, 2, OCH_2), 2.96 (шир. m, 1, CH циклопропила), 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, 2xCH_2 циклопропила).

Пример Б.

Получение гемисульфата (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола.

Перемешанную суспензию сукцината (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола (W096/06844 (1000 г)) в техническом денатурате (IMS) (7000 мл) кипятят с обратным холодильником в течение примерно 0,5 ч с получением прозрачного раствора. Этот раствор охлаждают до примерно 70°C и добавляют раствор концентрированной серной кислоты (121 г) в IMS (1000 мл). После внесения затравки аутентичной соли гемисульфата (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола, смесь перемешивают при примерно 70°C, давая продукту возможность кристаллизоваться. Примерно через 0,5 ч смесь охлаждают до 20-30°C в течение примерно 2 ч. Смесь фильтруют, осадок промывают IMS (2x2000 мл) и сушат в вакууме при 40-45°C с получением соединения, указанного в заголовке, в виде порошка желтовато-коричневого цвета (764 г, 92%), спектры идентичны спектрам продукта примера А.

Пример В.

Получение гемисульфата (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола.

Суспензию сукцината (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола (10 г) в техническом денатурате (IMS) (30 мл) и воде (5 мл) кипятят с обратным холодильником в течение примерно 0,5 ч с получением прозрачного раствора. Этот раствор охлаждают до 55-65°C и добавляют раствор концентрированной серной кислоты (1,21 г) в воде (2,5 мл), а затем смесь IMS (7,5 мл) и воды (2,5 мл). Этот раствор охлаждают далее до 45-55°C и при температуре в пределах данного диапазона к этой смеси в течение примерно 0,25 ч добавляют ацетон (80 мл). Полученную суспензию охлаждают до 0-5°C в течение примерно 1 ч. Продукт отфильтровывают, промывают ацетоном (2x10 мл) и сушат в вакууме при 40-45°C с получением соединения, указанного в заголовке, в виде порошка желтовато-коричневого цвета (6,28 г, 82%), который спектроскопически идентичен продукту примера А.

Пример Г.

Получение гемисульфата (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9H-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола.

(1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропил-амино)-9H-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанол (промежуточное соединение 1) (5,98 г) суспендируют в IMS (40 мл) и данную суспензию кипятят с обратным холодильником в течение примерно 0,5 ч. Эту смесь охлаждают до 70-75°C и по каплям добавляют смесь раствора концентрированной серной кислоты в IMS (10 М, 1,03 мл, 0,5 молярных эквивалентов) и IMS (10 мл). Кислоту промывают дополнительным IMS (10 мл) и полученную суспензию охлаждают до 0-5°C. Продукт выделяют путем фильтрования, промывают IMS (2x12 мл) и сушат в вакууме при 40-45°C с получением соединения, указанного в заголовке, в виде бледно-желтого твердого вещества (6,15 г, 88%), спектры идентичны спектрам продукта примера А.

Пример Д.

Получение гемисульфата (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9H-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола.

Дополнительную порцию IMS раствора промежуточного соединения 1 нагревают до 75-80°C, чтобы быть уверенными в полном растворении. Затем его охлаждают до 70-75°C и добавляют по каплям раствор концентрированной серной кислоты (3,90 г) в IMS (30 мл) с получением суспензии оранжевого цвета. Смесь охлаждают до 0-5°C в течение примерно 2 ч, продукт отфильтровывают, промывают IMS (2x40 мл) и сушат в вакууме при 40-45°C с получением соединения, указанного в заголовке, в виде желтого/оранжевого твердого вещества (17,7 г, 76%), спектры идентичны спектрам продукта из примера А.

5,0 г этого продукта суспендируют в смеси изопропанола (IPA) (40 мл) и воды (10 мл) и кипятят с обратным холодильником в течение примерно 0,5 ч, а затем дают остыть до 55-60°C, после чего добавляют заправку аутентичной соли гемисульфат (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропил-амино)-9H-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола. Эту суспензию охлаждают далее до 0-5°C и данную температуру поддерживают в течение примерно 1 ч. Твердое вещество отфильтровывают, промывают IPA (2x5 мл) и сушат в вакууме при 40-45°C с получением соединения, указанного в заголовке, в виде порошка темно-желтого цвета (4,4 г, 88%), спектры идентичны спектрам продукта примера А.

Пример Е.

Бензоат (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9H-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола.

Гидрохлорид (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-хлор-9H-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола (EP 0434450 (70 г)) кипятят с обратным холодильником в IMS (700 мл) с циклопропилами-

ном (94,5 мл) в течение примерно 4 ч. Этот раствор охлаждают до 45-50°C и обрабатывают вспомогательным фильтрующим материалом Harborlite J2 (3,5 г) и углем (7 г). Примерно через 0,5 ч данную смесь охлаждают до 20-25°C и фильтруют. Твердое вещество промывают IMS (2x140 мл) и объединенные фильтраты и промывные воды концентрируют путем перегонки при пониженном давлении до объема примерно 210 мл. После разбавления IMS (490 мл) этот раствор повторно концентрируют примерно до 210 мл. Разбавление и повторное концентрирование осуществляют еще один раз и конечный концентрат разделяют на семь равных порций.

Одну порцию разбавляют IMS (80 мл) и нагревают до тех пор, пока не будет достигнуто полное растворение. Одной порцией добавляют бензойную кислоту (4,85 г) и данную смесь нагревают при 70-75°C для получения окончательного раствора, которому затем дают медленно охлаждаться. При 40-45°C в смесь вносят заправку аутентичной соли бензоат (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9H-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола и эту смесь охлаждают далее до 0-5°C. Твердое вещество отфильтровывают, промывают IMS (2x20 мл) и сушат в вакууме при 40-45°C с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (8,7 г, 64%), т.пл. 156-157°C;

¹H-ЯМР (DMCO-d₆)δ: 7.95 (m, 2, CH бензоата), 7.63 (m, 1, CH бензоата), 7.61 (s, 1, CH пурина), 7.50 (m, 2, CH бензоата), 7.28 (шир. m, 1, NH), 6.11 (m, 1, =CH), 5.86 (m, 1, =CH), 5.81 (шир. m, 1, OH), 5.39 (m, 1, NCH), 3.45 (d, J=6,0 Гц, 2, OCH₂), 3.04 (шир. m, 1, CH циклопропила), 2.87 (шир. m, 1, CH), 2.65-2.55 (m, 1, CH), 1.63-1.53 (m, 1, CH), 0.70-0.54 (m, 4, 2xCH₂ циклопропила).

Пример Ж.

Получение гемисульфата (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9H-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола.

Суспензию бензоата (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9H-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола (5 г) в IPA (25 мл) нагревают до 60-65°C. Добавляют раствор концентрированной серной кислоты (0,64 г) в воде (1,25 мл) и полученную мутную суспензию нагревают до 70-75°C. Смесь охлаждают до 20-25°C и фильтруют. Твердое вещество промывают IPA (2x10 мл) и сушат в вакууме при 40-45°C с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (3,57 г, 87%), спектры идентичны спектрам продукта примера А.

Пример З.

Получение глутарата (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9H-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола.

Гидрохлорид (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-хлор-9H-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола (EP 0434450 (25 г)) кипятят с обратным холо-

дильником в IMS (250 мл) с циклопропиламино (30 мл) в течение примерно 4 ч. Этот раствор охлаждают до 45-50°C, разбавляют IMS (75 мл) и обрабатывают углем (1г) и вспомогательным фильтрующим материалом Harborlite J2 (0,5 г). Примерно через 1 ч данную смесь охлаждают до 20-25° С и фильтруют. Твердое вещество промывают IMS (50 мл), а объединенные фильтраты и промывные воды разбавляют IMS (150 мл), а затем концентрируют путем перегонки при пониженном давлении до примерно 75 мл. Смесь разбавляют IMS (90 мл) и повторно концентрируют примерно до 75 мл. Процесс разбавления и повторного концентрирования осуществляют еще два раза. Конечный концентрат разбавляют IMS (75 мл) и нагревают до 70-75°C с получением раствора. К нему добавляют раствор глутаровой кислоты (13 г) в IMS (75 мл), предварительно нагретый до 70-75°C. Смесь далее разбавляют IMS (25 мл) и охлаждают до примерно 25°C в течение примерно 2 ч. Смесь далее охлаждают до 0-5°C, перемешивают в течение примерно 2 ч и фильтруют. Продукт промывают IMS (2x50 мл) и сушат в вакууме при примерно 45°C до получения соединения, указанного в заголовке, в виде светло-коричневого твердого вещества (27,1 г, 78%); т.пл. 184-188°C;

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 7.60 (s, 1, CH пурина), 7.27 (шир. m, 1, NH), 6.10 (m, 1, =CH), 5.86 (m, 1, =CH), 5.82 (шир. m, 1, OH), 5.39 (m, 1, NCH), 3.44 (d, J=5,9 Гц, 2, OCH₂), 3.04 (шир. m, 1, CH циклопропила), 2.87 (шир. m, 1, CH), 2.65-2.55 (m, 1, CH), 2.24 (t, J=7.2 Гц, 4, 2xCH₂ глутарата), 1.70 (m, J=7.2 Гц, 2, CH₂ глутарата), 1.62-1.54 (m, 1, CH), 0.68-0.54 (m, 4, 2xCH₂ циклопропила).

Пример И.

Получение гемисульфата (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола.

Суспензию глутарата (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола (20 г) в смеси IPA (80 мл) и воды (20 мл) нагревают до начала флегмообразования с получением раствора. Этот раствор охлаждают до примерно 75°C и добавляют раствор концентрированной серной кислоты (2,4 г) в воде (5 мл). Полученный раствор разбавляют смесью IPA (16 мл) и воды (4 мл), а затем IPA (20 мл). Этот раствор охлаждают до 50-55°C, вносят заправку аутентичной соли гемисульфат (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола и перемешивают в течение примерно 30 мин. К полученной суспензии добавляют IPA (160 мл) в течение примерно 15 мин, затем суспензию охлаждают до примерно 25°C в течение примерно 2 ч, а затем - примерно до 0-5°C. После перемешивания в течение дополнительных 2 ч продукт отфильтровывают, промывают IPA (2x40 мл) и сушат в вакууме при примерно 45°C с получением соединения, указанного в заголовке, в виде светло-

коричневого твердого вещества (14,98 г, 93%), спектры идентичны спектрам продукта примера А.

Пример К.

Получение гемисульфата (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола из соли сукцината в присутствии его энантиомера.

Смесь сукцината (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола и его энантиомера (134 г), имеющую энантиомерное соотношение 97,5:2,5, согласно результатам хиральной ВЭЖХ (элюент (1,0 об./об. ацетонитрила в водном 0,05 М фосфатно-калиевом буфере, pH 6,5; колонка ChromTech Chiral-AGP, 100x4,0 мм; поток 1,0 мл/мин; обнаружение при 220 нм) суспендируют в изопропанол (IPA) (302 мл) и воде (67 мл) и нагревают до начала флегмообразования с получением прозрачного раствора. Этот раствор охлаждают до 75-80°C и добавляют раствор концентрированной серной кислоты (16,26 г) в воде (33,5 мл), а затем этот раствор освещают путем горячего фильтрования, пропуская через фильтр со смесью IPA и воды (3:1, 134 мл). Фильтраты и промывные воды охлаждают до 45-50°C и вносят заправку аутентичной соли гемисульфат (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола. При температуре в данном диапазоне добавляют дополнительный IPA (804 мл) и полученную суспензию охлаждают до 0-5°C. Суспензию фильтруют и продукт промывают IPA (2x200 мл) и сушат в вакууме при 40-45°C с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого кристаллического твердого вещества (75 г, 68%).

Анализ данного продукта с помощью хиральной ВЭЖХ (условия как приведено выше) показал, что соотношение энантиомеров составляет 99,2:0,8.

Ряд подобных экспериментов повели в масштабе 8 г, используя различные соотношения энантиомеров исходной соли сукцинат при одном и том же протоколе эксперимента.

Результаты суммированы ниже

Соотношение энантиомеров исходной соли сукцинат	Соотношение энантиомеров полученной соли гемисульфат
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

Пример Л.

Получение гемисульфата (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола из соли глутарат в присутствии его энантиомера.

Смесь глутарата (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола и его энантиомера (100 г),

имеющую энантиомерное соотношение 98,6:1,4 согласно результатам хиральной ВЭЖХ (условия как выше в примере К) суспендируют в изопропанол (IPA) (400 мл) и воде (100 мл) и нагревают до начала флегмообразования с получением прозрачного раствора. Этот раствор охлаждают до 70-75°C и добавляют раствор концентрированной серной кислоты (12,01 г) в воде (25 мл), вслед за ним - смесь IPA и воды (4:1, 100 мл), а затем IPA (100 мл). Этот раствор охлаждают до 50-55°C и вносят затравку аутентичной соли гемисульфат (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола. При температуре в данном диапазоне добавляют дополнительный IPA (800 мл) и полученную суспензию охлаждают до 0-5°C. Суспензию фильтруют и продукт промывают IPA (2x200 мл) и сушат в вакууме при 40-45°C с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого кристаллического твердого вещества (72 г, 90%).

Анализ данного продукта с помощью хиральной ВЭЖХ (условия как в примере К) показал, что соотношение энантиомеров составляет 99,6:0,4.

Пример М.

Получение салицилата (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола.

(1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанол (промежуточное соединение 1) (1,0 г) и салициловую кислоту (0,482 г) нагревают в IMS (примерно 25 мл) до тех пор, пока не образуется прозрачный раствор. Ему дают остыть примерно до 20°C, полученную суспензию фильтруют и твердый продукт сушат в вакууме примерно при 40°C с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (1,163 г, 78%); т.пл. 195-198°C;

¹H-ЯМР (DMCO-d₆)δ: 7.78 (d от d, J=7,7 Гц, J=1,7 Гц, 1H, ароматический CH); 7.66 (s, 1H, CH пурина); 7.66 (шир. m, 1H, NH); 7.43-7.48 (m, 1H, ароматический CH); 6.85-6.92 (m, 2H, 2x ароматический CH); 6.11 (m, 1H, =CH); 6.11 (шир. m, 1H, OH); 5.87 (m, 1H, =CH); 5.40 (m, 1H, NCH); 3.45 (m, 2H, OCH₂); 3.03 (шир. m, 1H, CH циклопропила); 2.87 (m, 1H, CH); 2.55-2.65 (m, 1H, CH); 1.63-1.55 (m, 1H, CH); 0,73-0.58 (m, 4, 2xCH₂ циклопропила).

Образованный таким образом салицилат может быть превращен в желаемый гемисульфат способом, аналогичным тому, что описан в примере Ж для превращения соли бензоат в соль гемисульфат.

Пример Н.

Получение моносульфата (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола.

Перемешанную суспензию (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола (10,00 г) в техни-

ческом денатурате (IMS) (40 мл) нагревают до 60°C для получения прозрачного раствора. По каплям добавляют раствор концентрированной серной кислоты (6,99 г) в IMS (15 мл) и данную смесь кипятят с обратным холодильником в течение примерно 0,25 ч, чтобы еще раз получить прозрачный раствор. Эту смесь охлаждают до 20-30°C в течение примерно часа, при этом во время охлаждения происходит кристаллизация. Эту суспензию далее охлаждают до 0-5°C в течение примерно 0,25 ч и перемешивают в течение примерно 1 ч при температуре в пределах данного диапазона. Продукт отфильтровывают, промывают IMS (2x15 мл) и сушат в вакууме при 40-45°C с получением соединения, указанного в заголовке, в виде тонкого белого порошка (9,07 г, 67,5%);

¹H-ЯМР (DMCO-d₆)δ: 0.78 (2H, m), 0.93 (2H, m), 1.10 (3H, t, J 7,1 Гц) (этанол), 1.63 (1H, dt, J 13.8, 5,5 Гц), 2.64 (1H, dt, J 13.8, 8,8 Гц), 2.8-3.0 (3H широкий m), 3.46 (2H, m), 3.74 (2H, q, J 7,1 Гц) (этанол), 5.42 (1H, m), 5.88 (1H, m), 6.17 (1H, m), 5.4-7.8 (широкий, сменный), 8.0 (1H, s).

Пример О.

Получение гемисульфата (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола.

Перемешанную суспензию моносульфата (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола (5,00 г) и (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанол (3,725 г) в изопропанол (IPA) (30 мл) и воде (10 мл) кипятят с обратным холодильником в течение примерно 0,25 ч для получения прозрачного раствора. Этот раствор охлаждают до примерно 50-55°C и в течение примерно 0,25 ч добавляют IPA (40 мл), поддерживая температуру равной 50-55°C. Кристаллизация происходит во время добавления. Эту смесь охлаждают до 20-30°C в течение примерно 1 ч, затем охлаждают далее до 0-5°C в течение примерно 0,25 ч и перемешивают в течение примерно 1 ч при температуре в пределах данного диапазона. Продукт отфильтровывают, промывают IPA (2x10 мл) и сушат в вакууме при 40-45°C с получением соединения, указанного в заголовке, в виде тонкого белого порошка (5,17 г, 59,1%), спектры идентичны спектрам продукта примера А.

Пример 1: препараты в виде таблеток.

Следующие препараты А, Б и В готовят путем влажного гранулирования ингредиентов с раствором повидона с последующим добавлением стеарата магния и прессованием.

Препарат А

	мг/таблетка	мг/таблетка
(а) Активный ингредиент	250	250
(б) Лактоза В.Р.*	210	26
(в) Повидон В.Р.*	15	9
(г) Крахмальный гликолят натрия	20	12
(д) Стеарат магния	5	3
	500	300

В.Р. - Британская Фармакопея

Препарат Б

	мг/таб- летка	мг/таб- летка
(а) Активный ингредиент	250	250
(б) Лактоза	150	-
(В) Avicel PH 101	60	26
(г) Повидон В.Р.	15	9
(д) Крахмальный глико- лят натрия	20	12
(е) Стеарат магния	5	3
	500	300

Препарат В1 (Препарат с регулируемым высвобождением).

Данный препарат готовят путем влажного гранулирования ингредиентов (ниже) с раствором повидона с последующим добавлением стеарата магния и прессованием.

	мг/таблетка
(а) Активный ингредиент	500
(б) Гидроксипропилметилцеллюлоза (Methocel K4M Premium)	112
(в) Лактоза В.Р.	53
(г) Повидон В.Р.С.*	28
(д) Стеарат магния	7
	700

* В.Р.С. - Британский фармацевтический сборник.

Капсулы готовят путем диспергирования активного ингредиента в лецитине и масле арахиса и заполнения этой дисперсией мягких эластичных желатиновых капсул.

Препарат В (Капсула с регулируемым высвобождением).

Следующий препарат в виде капсул с регулируемым высвобождением готовят путем экструдирования ингредиентов а, б и в с использованием экструдера с последующей сферонизацией экструдата и высушиванием. Высушенные гранулы затем покрывают регулирующей высвобождение мембраной (г) и заполняют ими твердые желатиновые капсулы, состоящие из двух частей.

	мг/капсула
(а) Активный ингредиент	250
(б) Микрокристаллическая целлюлоза	125
(в) Лактоза В.Р.	125
(г) Этилцеллюлоза	13
	513

Препарат Г (таблетка с пленочным покрытием).

Следующую таблетку с пленочным покрытием готовят, используя способ прямого прессования. Соль гемисульфат (1S,4R)-дис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола просеивают и смешивают с микрокристаллической целлюлозой и

крахмальным гликолятом натрия. Стеарат магния и коллоидный диоксид кремния затем просеивают и смешивают с другими ингредиентами. Смесь прессуют в таблетки, которые затем покрывают оболочкой, используя стандартную технологию нанесения пленочного покрытия.

мг/таблетка

Сердцевина таблетки	
(а) Соль гемисульфат	
(б) Микрокристаллическая целлюлоза	351,0
(в) Крахмальный гликолят натрия	414,6
(г) Стеарат магния	24,0
(д) Коллоидный диоксид кремния	8,0
	2,4
Общая масса сердцевин	800,0
таблетки	
Оболочка таблетки	
(е) Opadry™ желтый	24,0 (г)
(ж) Очищенная вода USP*	Сколько требуется
Общая масса таблетки	824,0

*USP - Фармакопея США

Количество коллоидного диоксида кремния, присутствующего в сердцевине таблетки, может варьировать, например до 0,8 мг.

Пример 2: инъеклируемый препарат.

Активный ингредиент	0,200 г
Стерильный апиогенный фосфатный буфер (pH 7,0)	До 10мл

Активный ингредиент растворяют в большей части фосфатного буфера (35-40°C), затем доводят до объема и фильтруют через стерильный фильтр с микропорами в стерильный флакон янтарного стекла емкостью 10 мл (тип 1) и запечатывают с помощью стерильных крышек и покрытий.

Пример Д: внутримышечная инъекция.

Активный ингредиент	0,20 г
Бензиловый спирт	0,10 г
Гликофуrol 75	1,45 г
Вода для инъекции	сколько требуется до 3,00 мл

Активный ингредиент растворяют в гликофуrole. Затем добавляют бензиловый спирт и растворяют, добавляют воду до 3 мл. Смесь затем фильтруют через стерильный фильтр с микропорами и герметизируют в стерильных стеклянных флаконах емкостью 3 мл (тип 1).

Пример 4: сироп суспензии.

Активный ингредиент	0,2500 г
Раствор сорбита	1,5000 г
Глицерин	2,0000 г
Диспергируемая целлюлоза	0,0750 г
Бензоат натрия	0,0050 г
Корригент, Peach 17.42.3169	0,0125 мл
Очищенная вода	сколько требуется до 5,0000 мл

Бензоат натрия растворяют в части очищенной воды и добавляют раствор сорбита. Добавляют активный ингредиент и диспергируют. Загуститель (диспергируемую целлюлозу) диспергируют в глицерине. Эти две дисперсии смешивают и доводят до требуемого объема очищенной водой.

Пример 5: суппозиторий.

	мг/суппозиторий
Активный ингредиент	250
Твердый жир, ВР (Witepsol H15 - Dynamit Nobel)	770
	1020

Активный ингредиент используют в виде порошка, причем, по меньшей мере, 90% частиц имеют диаметр 63 мкм или меньше.

Одну пятую Witepsol H15 расплавляют в чане с паровой рубашкой при 45°C максимум. Активный ингредиент просеивают через 200 мкм сито и при перемешивании добавляют к расплавленной основе, используя силверсон, снабженный режущей головкой, до тех пор пока не достигается однородная дисперсия. Поддерживая температуру около 45°C, к суспензии добавляют оставшийся Witepsol H15 и перемешивают до получения гомогенной смеси. Эту суспензию пропускают через 250 мкм сито из нержавеющей стали и при непрерывном перемешивании дают охладиться до 45°C. При температуре от 38 до 40°C 2,02 г данной смеси заполняют подходящие пластиковые формы. Суппозиториям дают охладиться до комнатной температуры.

Пример 6: пессарии

	мг/пессарий
Активный ингредиент	250
Безводная декстроза	380
Картофельный крахмал	363
Стеарат магния	7
	1000

Активный ингредиент используется в виде порошка, причем, по меньшей мере, 90% частиц имеют диаметр 63 мкм или меньше.

Указанные выше ингредиенты смешивают непосредственно и пессарии готовят путем прямого прессования получающейся смеси.

Пример 7: препарат для местного нанесения.

	Крем, г
Активное соединение	5,00
Глицерин	2,00
Цитостеариловый спирт	6,75

Лаурилсульфат натрия	0,75
Бесцветный мягкий парафин	2,50
Вазелиновое масло	5,00
Хлоркрезол	0,10
Очищенная вода	До 100,00

Активное соединение растворяют в смеси очищенной воды и глицерина и нагревают до 70°C. Оставшиеся ингредиенты нагревают при 70°C. Смешивают эти две части вместе и эмульгируют. Охлаждают и заполняют контейнеры.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Гемисульфат (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола или его сольват.

2. Способ получения соединения по п.1, при котором смешивают серную кислоту и (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанол в стехиометрическом соотношении приблизительно 1:2.

3. Способ получения соединения по п.1, при котором смешивают сульфат (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола (соль 1:1) и (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанол в молярном соотношении 1:1 в растворе.

4. Способ получения соединения по п.1, при котором смешивают серную кислоту и соль (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола, кроме гемисульфата.

5. Фармацевтический препарат, содержащий соединение по п.1 и фармацевтически приемлемый носитель.

6. Фармацевтический препарат по п.5, дополнительно содержащий один или более чем один терапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, ингибиторов протеазы, иммуномодуляторов и интерферонов.

7. Дикарбоксилат (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола, где указанный дикарбоксилат выбран из группы, состоящей из глутарата, гемисуберата, адипата, фумарата, гемисебагината и пимелата.

8. Глутарат (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола.

9. Моносульфат, бензоат или салицилат (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола.

