

Настоящее изобретение относится к новым фармацевтическим композициям (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9H-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола.

(1S,4R)-цис-4-[2-Амино-6-(циклопропиламино)-9H-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанол и его противовирусное применение, в особенности против ВИЧ-инфекций, описаны в описании европейского патента № 0434450. Сукцинатная соль (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9H-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола описана в WO 96/06844. Гемисульфатная соль (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9H-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола описана в WO 98/52949.

(1S,4R)-цис-4-[2-Амино-6-(циклопропиламино)-9H-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанол (также известный как 1592U89) в настоящее время проходит клиническое исследование в качестве фармацевтического агента против ВИЧ. Существует необходимость в получении этого соединения в форме раствора, например, для применения в педиатрии.

Растворы (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9H-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола являются горькими на вкус и поэтому требуют добавления подслащающих веществ и маскирующих вкус соединений. Однако приготовление препарата (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9H-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола в форме раствора затруднено, поскольку из-за веществ, содержащих группу -COOH, возникают проблемы в отношении совместимости с (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9H-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанолом. Например, глюкоза образует аддукт с данным соединением путем замещения метанольной группы в циклопентильном кольце (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9H-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола. Установлено, что (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9H-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанол не совместим с сахарозой (которая расщепляется на глюкозу и фруктозу), так же как и с глюкозой.

Растворы (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9H-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола, содержащие сорбит, при pH 4,5-6,5 изменяют цвет и в них образуются частицы темного цвета.

Вдобавок, по всей видимости, на образование цвета оказывает влияние концентрация пропиленгликоля, причем более высокие уровни пропиленгликоля (10%) вызывают образование цвета.

Авторы изобретения установили, что сорбит или сахарин либо комбинация сорбита и сахарина совместимы с (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9H-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанолом и не приводят к образованию с ним аддуктов. К тому же, снижение pH приблизительно до 4,0 устраняет изменение в цвете и образование частиц. Авторы изобретения также обнаружили, что комбинации фруктозы, ацесульфамы и сахарина совместимы с

(1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9H-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанолом. Кроме того, авторами изобретения установлено, что абакавир стабилен при pH в диапазоне от приблизительно 2,0 до приблизительно 4,5 и от приблизительно 6,6 до 7,5. Преимущественно pH может составлять от 3,8 до 4,5. Авторы изобретения также обнаружили, что добавление комплексона металла, например цитрата, улучшает стабильность абакавира в растворе.

Согласно первому аспекту данного изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9H-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанол и сорбит, при pH в диапазоне от приблизительно 2,0 до приблизительно 4,5, преимущественно при pH 4,0. В альтернативном воплощении предложена фармацевтическая композиция, содержащая (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9H-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанол и сахарин, при pH в диапазоне от приблизительно 2,0 до приблизительно 4,5, преимущественно при pH 4,1. Фармацевтическая композиция может содержать как сорбит, так и сахарин при pH в диапазоне от приблизительно 2,0 до приблизительно 4,5, преимущественно при pH 4,1.

Другой аспект данного изобретения включает в себя композиции, содержащие (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9H-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанол и сорбит и/или сахарин, при pH в диапазоне от приблизительно 6,6 до приблизительно 7,5, преимущественно при pH 7,0. Для улучшения растворимости композиции при pH 7 могут включать в себя пропиленгликоль или другой подходящий солюбилизатор.

Согласно другому аспекту данного изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9H-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанол и подслащающее вещество, совместимое с указанным (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9H-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанолом, при pH в диапазоне от приблизительно 2,0 до приблизительно 4,5.

Согласно еще одному аспекту данного изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9H-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанол и фруктозу, ацесульфам и сахарин, при pH в диапазоне от приблизительно 2,0 до приблизительно 4,5, преимущественно при pH 4,0. В качестве альтернативы композиции могут быть приготовлены при pH в диапазоне от приблизительно 6,6 до 7,5, преимущественно при pH 7,0.

Согласно еще одному аспекту данного изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9H-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанол, сорбит, сахарин и цитрат, при pH в диапазоне от приблизительно 2,0 до приблизительно 4,5. Концентрация цитрат-ионов преимущественно может лежать в диапа-

зоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,13 М. Преимущественно могут быть использованы цитрат натрия и лимонная кислота.

Кроме того, композиции по настоящему изобретению могут содержать один или более чем один фармацевтически приемлемый органический растворитель, например пропиленгликоль, полипропиленгликоль, полиэтиленгликоль и им подобные; один или более чем один фармацевтически приемлемый спирт, например этанол или 2-(2-этоксиэтокси)этанол и им подобные; один или более чем один антиоксидант, например эдидат динатрия, яблочную кислоту, фумаровую кислоту или метабисульфит натрия и им подобные; одну или более чем одну фармацевтически приемлемую кислоту, например соляную кислоту, уксусную кислоту, лимонную кислоту, серную кислоту и им подобные; одно или более чем одно масло или поверхностно-активное вещество и им подобные.

Кроме того, композиции по настоящему изобретению могут содержать другие фармацевтически приемлемые подслащивающие вещества и/или корригенты, например аспартам, сукралозу и им подобные и/или вишневым корригент, искусственный банановый корригент, карамель, шоколадно-мятный корригент, виноградный корригент, корригент со вкусом и запахом черешни, малиновый корригент, земляничный корригент, цитрусовый корригент, апельсиновый корригент, ананасовый корригент, цитрусово-лаймовый корригент, цитрусово-сливочный корригент, вишнево-ванильный корригент, корригент со вкусом и запахом мятного крема и им подобные.

Согласно настоящему изобретению могут быть использованы любой эфир гидроксибензоата (парабены, эфиры параоксибензойной кислоты) или комбинация таких эфиров, включая комбинации метил- и пропилпарабенов и бутил- и пропилпарабенов. В качестве консервантов может быть использован бензоат натрия (0,02-0,05 мас./об.%) или сорбат калия (0,05-0,2 мас./об.%).

Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предложены композиции (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола, содержащие метилпарабен и пропилпарабен. Для пероральных растворов и суспензий диапазон концентраций метилпарабена может составлять 0,15-0,2% (от 1,5 до 2 мг/мл), а диапазон концентраций пропилпарабена может составлять от 0,01 до 0,02% (от 0,1 до 0,2 мг/мл).

Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения для обеспечения $pH > 5,5$ может быть использован любой подходящий буфер. Преимущественно может быть использован цитрат или фосфат натрия. Для достижения диапазона pH от приблизительно 2,0 до приблизительно 4,5 преимущественно может быть использован цитрат, фумарат, глутарат, малат, малеат, тартрат или ацетат.

Данное изобретение охватывает фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры или соли таких сложных эфиров (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола либо любого другого соединения, которое способно давать (непосредственно или косвенным путем) противовирусный активный метаболит или его остаток при введении безопасного и терапевтически эффективного количества данного соединения человеку.

Предпочтительные сложные эфиры по данному изобретению независимо выбраны из следующей группы: (1) эфиры карбоновых кислот, в которых некарбонильная группировка части карбоновой кислоты данной сложноэфирной группировки выбрана из алкила с прямой или разветвленной цепью (например, метила, n-пропила, трет-бутила или n-бутила), циклоалкила, алкоксиалкила (например, метоксиметила), аралкила (например, бензила), арилоксиалкила (например, феноксиметила), арила (например, фенила, возможно замещенного, к примеру, галогеном, C_{1-4} алкилом или C_{1-4} алкокси) или аминокислоты; (2) сульфонатные эфиры, такие как алкил- или аралкилсульфонил (например, метансульфонил); (3) эфиры аминокислот (например, L-валил или L-изолейцил); и (4) фосфонатные эфиры. Любая алкильная группировка, присутствующая в таких сложных эфирах, если не указано иначе, преимущественно содержит от 1 до 18 атомов углерода, в частности от 1 до 6 атомов углерода, в еще более частном случае от 1 до 4 атомов углерода. Любая циклоалкильная группировка, присутствующая в таких сложных эфирах, преимущественно содержит от 3 до 6 атомов углерода. Любая арильная группировка, присутствующая в таких сложных эфирах, преимущественно включает в себя фенильную группу. Любая ссылка на любое из вышеупомянутых соединений также включает в себя ссылку на их физиологически приемлемую соль.

Предпочтительными производными 1592U89 являются моно-, ди- и трифосфатные эфиры (1R,4S)-9-[4-(гидроксиметил)-2-циклопентен-1-ил]гуанина (карбовир).

Примеры физиологически приемлемых солей 1592U89 и их физиологически приемлемых производных включают в себя соли, дериватизированные из соответствующего основания, такого как щелочной металл (например, натрий), щелочно-земельный металл (например, магний), аммоний и NX_4^+ (где X представляет собой C_{1-4} алкил). Физиологически приемлемые соли по атому водорода или аминокислоте включают в себя соли органических карбоновых кислот, таких как уксусная, молочная, винная, яблочная, изэтионовая, лактобионовая и янтарная кислоты, органических сульфоновых кислот, таких как метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая и p-толуолсульфоновая кислоты, и неорганических кислот, таких как соляная, серная, фосфорная и сульфаминовая ки-

слоты. Физиологически приемлемые соли соединения по гидроксильной группе включают в себя анион указанного соединения в комбинации с подходящим катионом, таким как Na^+ , NH_4^+ и NX_4^+ (где X представляет собой C_{1-4} алкильную группу).

Для терапевтического использования соли 1592U89 должны быть физиологически приемлемыми, то есть они должны быть солями, дериватизированными из физиологически приемлемой кислоты или основания. Однако соли кислот или оснований, не являющихся физиологически приемлемыми, также могут найти применение, например при получении или очистке физиологически приемлемого соединения. Все соли, вне зависимости от того, дериватизированы ли они из физиологически приемлемой кислоты или основания, находятся в пределах объема настоящего изобретения.

Предпочтительными солями 1592U89 являются сукцинатная соль и гемисульфатная соль.

Препараты по данному изобретению могут быть представлены в различных формах, адаптированных для непосредственного перорального введения, включая жидкие формы, например сиропы, суспензии или растворы. Препараты по данному изобретению могут включать в себя в качестве эксципиентов другие фармацевтически приемлемые носители, традиционно используемые в таких препаратах.

Композиции по настоящему изобретению могут быть приготовлены с использованием способов и методик, пригодных с точки зрения физических и химических характеристик данных композиций и обычно применяемых специалистами в области приготовления пероральных лекарственных форм (Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 19th ed., 1995).

Композиции по данному изобретению могут применяться в медицинской терапии в комбинации с другими терапевтическими агентами, пригодными для лечения ВИЧ-инфекций, такими как ингибиторы нуклеозидзависимой обратной транскриптазы, например зидовудин, зальцитабин, диданозин, ставудин, 5-хлор-2',3'-дидезокси-3'-фторуридин, ламивудин и (2R,5S)-5-фтор-1-[2-(гидроксиметил)-1,3-оксатиолан-5-ил]цитозин; ингибиторы нуклеозиднезависимой обратной транскриптазы, например НЕРТ, ТИВО-производные, атевирдин, L-офлоксацин, L-697,639, L-697-661, невирапин (BI-RG-587), лопинавир (α -АРА), делавуридин (ВНАР), фосфоно-муравьиная кислота, (-)-6-хлор-4-циклопропилэтинил-4-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он (L-743,726 или DMP-266) и изопропиловый эфир (2S)-7-фтор-3,4-дигидро-2-этил-3-оксо-1-(2Н)-хиноксалинкарбоновой кислоты (НВУ 1293); ингибиторы ВИЧ-протеазы, например сафинавир, индинавир, ритонавир, нелфинавир и 141W94; другие анти-ВИЧ-агенты, например растворимый CD4; иммуно-

модуляторы, например интерлейкин II, эритропоэтин, тукарезол; и интерфероны, например α -интерферон.

Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предложен способ лечения ВИЧ-инфекции у инфицированного животного, например млекопитающего, включая человека, при котором указанного животного подвергают лечению композицией по данному изобретению.

Приведенная здесь ссылка на лечение распространяется как на профилактику, так и на лечение установленных инфекций, симптомов и связанных с ними клинических состояний, таких как состояние, предшествующее СПИДу (AIDS related complex, ARC), саркома Капоши и СПИД-деменция.

Согласно настоящему изобретению также предложено применение композиции, описанной ранее, для производства лекарства для лечения и/или профилактики ВИЧ-инфекций и связанных с ними описанных здесь ранее клинических состояний.

В целом, подходящая доза 1592U89 для введения человеку с целью лечения ВИЧ-инфекции может лежать в диапазоне от 0,1 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.

Если не указано иначе, все массы активных ингредиентов рассчитывают в терминах лекарства *per se*. В случае физиологически функционального производного 1592U89 или любого из его сольватов цифры следует увеличить пропорционально. Желаемая доза может предпочтительно быть представлена в виде одной, двух, трех, четырех, пяти, шести или более субдоз, вводимых с подходящими диапазонами в течение дня. Эти субдозы могут быть введены в стандартных лекарственных формах, например содержащих от 1 до 1500 мг, предпочтительно от 5 до 1000 мг, наиболее предпочтительно от 10 до 700 мг активного ингредиента на стандартную лекарственную форму. В качестве альтернативы, если этого требует состояние реципиента, доза может быть введена в виде непрерывной инфузии.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут содержать один или более чем один фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент и, возможно, другие терапевтические агенты. Носитель(и) должен (должны) быть приемлемым(и) в смысле совместимости с другими ингредиентами препарата и безвредным для его реципиента.

Настоящее изобретение удобно может быть представлено как фармацевтическая композиция в виде стандартной лекарственной формы. Удобная композиция в виде стандартной лекарственной формы содержит активные ингредиенты в количестве от 50 мг до 3 г каждого, например от 100 мг до 2 г.

Концентрация гемисульфатной соли 1592U89 может составлять 1-90 мг/мл при pH в диапазоне от приблизительно 2,0 до приблизительно 4,5.

Стандартная лекарственная форма может быть приготовлена любым из известных в фармацевции способов. Такие способы представляют собой дополнительную особенность настоящего изобретения и включают в себя стадию объединения активных ингредиентов с носителем, в состав которого входит один или более чем один вспомогательный ингредиент. В целом, композиции готовятся путем равномерного и однородного объединения активных ингредиентов с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями либо с теми и другими вместе, а затем, при необходимости, путем формования продукта.

Предпочтительными композициями в виде стандартной лекарственной формы являются композиции, содержащие суточную дозу или суточную субдозу активных ингредиентов, описанных здесь ранее, либо соответствующую ее часть.

Фармацевтические композиции часто прописываются пациенту в виде "упаковок для пациента", каждая из которых достаточна для проведения полного курса лечения, обычно в виде блистерной упаковки либо в форме мешочка из фольги. Упаковки для пациента имеют преимущество над традиционными прописанными лекарствами, когда фармацевт производит разделение запаса фармацевтического препарата пациента из общего объема, заключающееся в том, что пациент всегда имеет доступ к листовке-вкладышу в упаковке для пациента, содержащей информацию о лекарстве, как правило, отсутствующей в традиционных прописанных лекарствах. Показано, что включение листовки-вкладыша способствует соблюдению больными режима и схемы лечения в соответствии с инструкциями врача и, вследствие этого, приводит в целом к более успешному лечению.

Следует понимать, что в дополнение к конкретным вышеупомянутым ингредиентам композиции по данному изобретению могут включать в себя другие традиционно используемые специалистами агенты, например, композиции, пригодные для перорального введения, могут включать в себя такие дополнительные агенты, как подслащивающие вещества, загустители и корригенты.

1592U89 может быть получен способом, описанным в описании европейского патента № 0434450 или в заявке PCT № GB 95/00225, которые включены здесь посредством ссылки.

Сукцинатная соль 1592U89 может быть получена способом, описанным в заявке PCT № GB 95/02014, которая включена здесь посредством ссылки.

Следующие далее примеры предназначены только для иллюстрации и никоим образом не ограничивают объем данного изобретения.

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

Перемешиваемую смесь воды (25 мл) и изопропанола (ИПС) (100 мл) нагревают до температуры 45-55°C, добавляют сукцинатную соль (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола (WO 96/06844 (50 г)) и промывают ИПС (12,5 мл). Смесь нагревают с обратным холодильником в течение приблизительно 0,5 ч, получая прозрачный раствор, затем охлаждают до температуры 65-75°C и добавляют раствор концентрированной серной кислоты (6,07 г) в воде (12,5 мл). Добавляют смесь ИПС (37,5 мл) и воды (12,5 мл), раствор охлаждают до температуры 45-55°C, после чего добавляют затравку в виде истинной гемисульфатной соли (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола. После перемешивания в данном температурном диапазоне в течение приблизительно 1 ч, что позволяет установиться процессу кристаллизации, добавляют дополнительное количество ИПС (300 мл), поддерживая температуру смеси в диапазоне 45-55°C. Суспензию охлаждают до температуры 0-5°C в течение приблизительно 2 ч и продукт фильтруют, промывают ИПС (2x75 мл) и высушивают в вакууме при температуре 40-45°C, получая указанное в заголовке соединение в виде порошка желтовато-коричневой окраски (34,3 г; 90%); температура плавления 224-225°C (с разл.); ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 10.76 (шир. м, 1, пурин NH), 8.53 (оч. шир. м, 1, NH), 7.80 (s, 1, пурин CH), 6.67 (шир. м, 1, NH₂), 6.13 (m, 1, =CH), 5.87 (m, 1, =CH), 5.40 (m, 1, NCH), 3.45 (d, J=5.8 Гц, 2, OCH₂), 2.96 (шир., м, 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, 2xCH₂ циклопропила).

Пример 2. Пероральный раствор (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола (гемисульфата 1592U89).

А. Композиция А.

Компонент	Кач-во (USP/NF)	Кол-во/Ед-ца дозирования	Назначение
Гемисульфат 1592U89		23,4 ¹	Активный
Сорбит ^{2,3}	NF	344,4	Подслащ. вещество
Сахарин натрий ³	USP	0,3	Подслащ. вещество
Искусственный земляничный корригент ³		2,0	Корригент
Искусственный банановый корригент ³		2,0	Корригент
Цитрат натрия (дигидрат)	USP	10,0	Регулирование pH
Лимонная кислота (безводная)	USP	7,0	Регулирование pH
Метилпарабен	NF	1,5	Консервант
Пропилпарабен	NF	0,18	Консервант
Пропиленгликоль	USP	50,0	Усилитель растворимости
Разбавл. соляная к-та/р-р гидроксида натрия	NF	До pH 4,0 ⁵	Регулирование pH
Очищенная вода ⁴	USP	До 1,0 мл	Разбавитель

Примечания:

¹Гемисульфатная соль, превращенная в основание с использованием фактора 1,17, может быть скорректирована в отношении чистоты.

²Раствор сорбита USP (согласно Фармакопее США) или раствор некристаллизованного сорбита NF (согласно Национальному фармацевтическому формуляру - перечню зарегистрированных лекарственных форм, издаваемому Американской ассоциацией, добавлению к Фармакопее США) могут быть заменой сорбиту NF.

³Количество может варьировать в пределах $\pm 10\%$ от приведенного в таблице.

⁴В процессе производства вместо очищенной воды USP может быть использована вода для инъекций USP.

⁵pH может лежать в диапазоне от 3,8 до 4,5.

Б. Получение.

Размер партии 500 л, 20 мг (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9H-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола на мл.

1. Использование раствора сорбита.

Во вспомогательный сосуд подходящих размеров добавляют 40% пропиленгликоля USP. К пропиленгликолю USP при перемешивании добавляют метилпарабен NF и пропилпарабен NF и перемешивание продолжают до растворения. В производственный резервуар из нержавеющей стали, снабженный подходящей мешалкой, заливают очищенную воду USP приблизительно до 40% от конечного объема партии. В производственный резервуар заливают соответствующий объем раствора сорбита USP. При перемешивании добавляют гемисульфат 1592U89 и перемешивание продолжают до растворения. Продолжая перемешивать, добавляют раствор парабен/гликоль, оставшийся пропиленгликоль USP, искусственный земляничный корригент, искусственный банановый корригент, сахарин натрия NF, безводную лимонную кислоту USP и дигидрат цитрата натрия USP и перемешивание продолжают до растворения. Мешалку отключают, раствор доводят до объема 500 л и перемешивают до получения гомогенного раствора. Производят отбор образца раствора и измеряют pH. pH доводят до значения 3,8-4,5 с помощью раствора NaOH или HCl. Полученный раствор фильтруют через осветляющий фильтр в приемный сосуд подходящих размеров. Бутыли продувают чистым, сжатым, фильтрованным воздухом, заполняют пероральным раствором гемисульфата 1592U89, закрывают крышками и запечатывают металлической фольгой.

В качестве альтернативы в ходе производственного процесса вместо очищенной воды USP может быть использована вода для инъекций USP.

2. Использование сорбита NF.

В качестве альтернативы вместо раствора сорбита USP может быть использован сорбит NF. В производственный резервуар из нержавеющей стали, снабженный подходящей мешалкой, добавляют очищенную воду USP приблизительно до 70% от объема партии. При перемешивании добавляют сорбит NF и перемешивают до растворения. При перемешивании добавляют гемисульфат 1592U89 и перемешивание продолжают до растворения. Продолжая перемешивать, добавляют раствор парабен/гликоль, оставшийся пропиленгликоль USP, искусственный земляничный корригент, искусственный банановый корригент, сахарин натрия NF, безводную лимонную кислоту USP и дигидрат цитрата натрия USP и перемешивание продолжают до растворения. Мешалку отключают, раствор доводят до объема 500 л и перемешивают до получения гомогенного раствора. Производят отбор образца раствора и измеряют pH. pH доводят до 4,0 с помощью раствора NaOH/HCl. Полученный раствор фильтруют через осветляющий фильтр в приемный сосуд подходящих размеров. Бутыли продувают чистым, сжатым, фильтрованным воздухом, заполняют пероральным раствором гемисульфата 1592U89, закрывают крышками и запечатывают металлической фольгой.

Пример 3. Пероральный раствор (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9H-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола (гемисульфата 1592U89).

А. Композиция Б.

Компонент	Кол-во/Ед-ца дозирования, мг/мл
Гемисульфат 1592U89	23,4 ¹
Фруктоза	200,0
Сахарин натрия	1,0
Ацесульфам К	5,0
Искусственный земляничный корригент	2,0
Искусственный банановый корригент	2,0
Цитрат натрия (дигидрат)	10,0
Лимонная кислота (безводная)	7,0
Метилпарабен	1,5
Пропилпарабен	0,18
Пропиленгликоль	50,0
Разбавл. соляная к-та и/или раствор гидроксида натрия	До pH 4,0
Очищенная вода	До 1,0 мл

¹Гемисульфатная соль, превращенная в основание с использованием фактора 1,17, может быть скорректирована в отношении чистоты.

Б. Получение.

Во вспомогательный сосуд подходящих размеров добавляют 40% пропиленгликоля USP. К пропиленгликолю USP при перемешивании добавляют метилпарабен NF и пропилпарабен

NF и перемешивание продолжают до растворения. В производственный резервуар из нержавеющей стали, снабженный подходящей мешалкой, добавляют очищенную воду USP приблизительно до 70% от объема партии. При перемешивании добавляют фруктозу USP и перемешивают до растворения. При перемешивании добавляют гемисульфат 1592U89 и перемешивание продолжают до растворения. Продолжая перемешивать, добавляют раствор парабен/гликоль, оставшийся пропиленгликоль USP, искусственный земляничный корригент, искусственный банановый корригент, сахарин натрия NF, ацесульфам, безводную лимонную кислоту USP и дигидрат цитрата натрия USP и перемешивание продолжают до растворения. Мешалку выключают, раствор доводят до объема 500 л и перемешивают до получения гомогенного раствора. Производят отбор образца раствора и измеряют pH. pH доводят до 3,8-4,5 с помощью раствора NaOH или HCl. Полученный раствор фильтруют через осветляющий фильтр в приемный сосуд подходящих размеров. Бутыли продувают чистым, сжатым, фильтрованным воздухом, заполняют пероральным раствором гемисульфата 1592U89, закрывают крышками и запечатывают металлической фольгой.

В качестве альтернативы в ходе производственного процесса вместо очищенной воды USP может быть использована вода для инъекций USP.

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

Гидрохлоридную соль (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-хлор-9H-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола (EP 0434450 (80 г)) нагревают с обратным холодильником в промышленном метилированном спирте (ПМС, 800 мл) с циклопропиламино (110 мл) в течение приблизительно 5 ч. Смесь охлаждают до температуры 70-75°C и по каплям добавляют водный раствор гидроксида натрия (10 M, 55 мл, 2 молярных эквивалента). Полученную суспензию охлаждают до температуры 20-25°C и фильтруют, а собранные твердые частицы промывают ПМС (2x60 мл). Объединенные фильтраты и промывные жидкости обрабатывают активированным углем (80 г) и вспомогательным фильтрующим материалом Harborlite J2 (4 г), затем нагревают до температуры 40-50°C. Через приблизительно 0,5 ч смесь охлаждают до температуры 15-20°C, твердые частицы удаляют посредством фильтрования, промывают ПМС (2x160 мл и 1x80 мл), а объединенные фильтраты и промывные жидкости концентрируют посредством дистилляции при пониженном давлении до остаточного объема приблизительно 240 мл. Добавляют ПМС (560 мл) и смесь концентрируют при пониженном давлении до остаточного объема приблизительно 240 мл. Разбавление и повторное концентрирование повторяют и полученный концентрат разбавляют

ПМС (240 мл) и нагревают до получения конечного раствора, который разделяют на четыре равные части.

Одну часть концентрируют посредством дистилляции при пониженном давлении до остаточного объема приблизительно 60 мл. Добавляют ацетон (140 мл) и смесь повторно концентрируют до объема приблизительно 60 мл. Такое разбавление и повторное концентрирование повторяют дважды, получая объем жидкости приблизительно 80 мл. Полученную суспензию охлаждают до температуры 0-5°C, продукт фильтруют, промывают холодным (0-5°C) ацетоном (2x40 мл) и высушивают в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества оранжевого цвета (16,8 г; 90%); ¹H-ЯМР (D₂O) δ: 7.71 (s, 1, пурин CH), 6.22 (m, 1, =CH), 5.93 (m, 1, =CH), 5.37 (m, 1, NCH), 3.61 (m, 2, OCH₂), 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, 2xCH₂ циклопропила).

Пример 5. Получение гемисульфатной соли (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9H-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола.

Перемешиваемую смесь воды (25 мл) и ИПС (100 мл) нагревают до температуры 45-55°C, добавляют сукцинатную соль (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9H-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола (WO 96/06844 (50 г)) и промывают ИПС (12,5 мл). Смесь нагревают с обратным холодильником в течение приблизительно 0,5 ч, получая прозрачный раствор, затем охлаждают до температуры 65-75°C и добавляют раствор концентрированной серной кислоты (6,07 г) в воде (12,5 мл). Добавляют смесь ИПС (37,5 мл) и воды (12,5 мл), раствор охлаждают до температуры 45-55°C, после чего добавляют затравку в виде истинной гемисульфатной соли (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9H-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола. После перемешивания в данном температурном диапазоне в течение приблизительно 1 ч, что позволяет установиться процессу кристаллизации, добавляют дополнительное количество ИПС (300 мл), поддерживая температуру смеси в диапазоне 45-55°C. Суспензию охлаждают до температуры 0-5°C в течение приблизительно 2 ч и продукт фильтруют, промывают ИПС (2x75 мл) и высушивают в вакууме при температуре 40-45°C, получая указанное в заголовке соединение в виде порошка желтовато-коричневой окраски (34,3 г; 90%); температура плавления 224-225°C (с разл.); ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 10.76 (шир. m, 1, пурин NH), 8.53 (оч. шир. m, 1, NH), 7.80 (s, 1, пурин CH), 6.67 (шир. m, 1, NH₂), 6.13 (m, 1, =CH), 5.87 (m, 1, =CH), 5.40 (m, 1, NCH), 3.45 (d, J=5.8 Гц, 2, OCH₂), 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, 2xCH₂ циклопропила).

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

Перемешиваемую суспензию сукцинатной соли (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола (WO 96/06844 (1000 г)) в промышленном метилированном спирте (ПМС, 7000 мл) нагревают с обратным холодильником в течение приблизительно 0,5 ч с получением прозрачного раствора. Раствор охлаждают до температуры приблизительно 70°C и добавляют раствор концентрированной серной кислоты (121 г) в ПМС (1000 мл). После добавления затравки в виде истинной гемисульфатной соли (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола смесь перемешивают при температуре приблизительно 70°C, для того чтобы позволить продукту кристаллизоваться. Через приблизительно 0,5 ч смесь охлаждают до температуры 20-30°C в течение приблизительно 2 ч. Смесь фильтруют, осадок на фильтре промывают ПМС (2x2000 мл) и высушивают в вакууме при температуре 40-45°C, получая указанное в заголовке соединения в виде порошка желтовато-коричневой окраски (764 г; 92%); спектры идентичны спектрам продукта из примера 5.

Пример 7. Получение гемисульфатной соли (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола.

Суспензию сукцинатной соли (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола (10 г) в промышленном метилированном спирте (ПМС, 30 мл) и воде (5 мл) нагревают с обратным холодильником в течение приблизительно 0,5 ч, получая прозрачный раствор. Раствор охлаждают до температуры 55-65°C и добавляют раствор концентрированной серной кислоты (1,21 г) в воде (2,5 мл) с последующим добавлением смеси ПМС (7,5 мл) и воды (2,5 мл). Раствор далее охлаждают до температуры 45-55°C и в течение приблизительно 0,25 ч в данном температурном диапазоне к смеси добавляют ацетон (80 мл). Полученную смесь охлаждают до температуры 0-5°C в течение приблизительно 1 ч. Продукт фильтруют, промывают ацетоном (2x10 мл) и высушивают в вакууме при температуре 40-45°C, получая указанное в заголовке соединения в виде порошка желтовато-коричневой окраски (6,28 г; 82%), который спектроскопически идентичен продукту из примера 5.

Пример 8. Получение гемисульфатной соли (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) (5,98 г) суспендируют в ПМС (40 мл) и суспензию нагревают с обратным холодильником в течение приблизительно 0,5 ч. Смесь охлаждают до температуры 70-75°C и по каплям добавляют смесь раствора концентри-

рованной серной кислоты в ПМС (10 М, 1,03 мл, 0,5 молярного эквивалента) и ПМС (10 мл). Кислоту промывают дополнительным количеством ПМС (10 мл) и полученную суспензию охлаждают до температуры 0-5°C. Продукт выделяют посредством фильтрования, промывают ПМС (2x12 мл) и высушивают в вакууме при температуре 40-45°C, получая указанное в заголовке соединения в виде твердого вещества бледно-желтой окраски (6,15 г; 88%); спектры идентичны спектрам продукта из примера 5.

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

Другую часть раствора промежуточного соединения 1 в ПМС нагревают до температуры 75-80°C с целью обеспечения полного растворения. Охлаждают до температуры 70-75°C и по каплям добавляют раствор концентрированной серной кислоты (3,90 г) в ПМС (30 мл), получая суспензию оранжевого цвета. Смесь в течение приблизительно 2 ч охлаждают до температуры 0-5°C и продукт фильтруют, промывают ПМС (2x40 мл) и высушивают в вакууме при температуре 40-45°C, получая указанное в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого/оранжевого цвета (17,7 г; 76%); спектры идентичны спектрам продукта из примера 5.

5 г этого продукта суспендируют в смеси изопропанола (ИПС, 40 мл) и воды (10 мл) и нагревают с обратным холодильником в течение приблизительно 0,5 ч, затем оставляют охлаждаться до температуры 55-60°C, после чего добавляют затравку в виде истинной гемисульфатной соли (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола. Суспензию дополнительно охлаждают до температуры 0-5°C и температуру поддерживают в течение приблизительно 1 ч. Твердое вещество отфильтровывают, промывают ИПС (2x5 мл) и высушивают в вакууме при температуре 40-45°C, получая указанное в заголовке соединения в виде порошка светло-желтой окраски (4,4 г; 88%); спектры идентичны спектрам продукта из примера 5.

Пример 10. Бензоатная соль (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола.

Гидрохлоридную соль (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-хлор-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола (EP 0434450 (70 г)) нагревают с обратным холодильником в ПМС (700 мл) с циклопропиламино (94,5 мл) в течение приблизительно 4 ч. Раствор охлаждают до температуры 40-50°C и обрабатывают вспомогательным фильтрующим материалом Harborlite J2 (3,5 г) и активированным углем (7 г). После приблизительно 0,5 ч смесь охлаждают до температуры 20-25°C и фильтруют. Твердые частицы промывают ПМС (2x140 мл) и объединенные фильтраты и промывные жидкости концентрируют посредством дистилляции при пониженном давлении до

объема приблизительно 210 мл. После разбавления ПМС (490 мл) раствор повторно концентрируют до объема приблизительно 210 мл. Разбавление и повторное концентрирование повторяют еще один раз и конечный концентрат разделяют на семь равных частей. Одну часть разбавляют ПМС (80 мл) и нагревают до достижения полного растворения. Добавляют бензойную кислоту (4,85 г) в виде одной части и смесь нагревают при температуре 70-75°C, получая конечный раствор, который затем оставляют медленно охлаждаться. При температуре 40-45°C к смеси добавляют затравку истинной бензоатной соли (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола и смесь подвергают дальнейшему охлаждению до температуры 0-5°C. Твердые частицы отфильтровывают, промывают ПМС (2x20 мл) и высушивают в вакууме при температуре 40-45°C, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (8,7 г; 64%); температура плавления 156-157°C; ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 7.95 (m, 2, бензоат СН), 7.63 (m, 1, бензоат СН), 7.61 (s, 1, пурин СН), 7.50 (m, 2, бензоат СН), 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, СН циклопропила), 2.87 (шир. m, 1, СН), 2.65-2.55 (m, 1, СН), 1.63-1.53 (m, 1, СН), 0.70-0.54 (m, 4, 2xCH₂ циклопропила).

Пример 11. Получение гемисульфатной соли (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола.

Суспензию бензоатной соли (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола (5 г) в ИПС (25 мл) нагревают до температуры 60-65°C. Добавляют раствор концентрированной серной кислоты (0,64 г) в воде (1,25 мл) и полученную мутную суспензию нагревают до температуры 70-75°C. Смесь охлаждают до температуры 20-25°C и фильтруют. Твердые частицы промывают ИПС (2x10 мл) и высушивают в вакууме при температуре 40-45°C, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (3,57 г; 87%); спектры идентичны спектрам продукта из примера 5.

Пример 12. Получение глутаратной соли (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола.

Гидрохлоридную соль (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 ПМС (800 мл) с циклопропиламино (108 мл) в течение приблизительно 3,5 ч. Раствор охлаждают до температуры 45-50°C и обрабатывают активированным углем (8 г) и вспомогательным фильтрующим материалом Harborlite J2 (4 г). После приблизительно 1 ч смесь охлаждают до температуры 20-25°C и фильтруют. Твердые частицы промыва-

ют ПМС (2x160 мл) и объединенные фильтраты и промывные жидкости концентрируют посредством дистилляции при пониженном давлении до объема приблизительно 240 мл. Смесь разбавляют ПМС (560 мл) и повторно концентрируют до объема приблизительно 240 мл. Процесс разбавления и повторного концентрирования повторяют еще два раза. Конечный концентрат разделяют на четыре равные части. Одну часть нагревают до температуры 70-75°C, получая раствор. К нему добавляют раствор глутаровой кислоты (8,75 г) в воде (144 мл), предварительно нагретый до температуры 70-75°C. Смесь охлаждают до температуры 60-65°C и добавляют затравку истинной глутаратной соли (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола. Смесь охлаждают до температуры 0-5°C и фильтруют. Продукт промывают смесью воды и ПМС (4:1, 2x36 мл) и высушивают в вакууме при температуре 40-45°C, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества светло-коричневой окраски (19,9 г; 80%); температура плавления 184-188°C; ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 7.60 (s, 1, пурин СН), 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, СН циклопропила), 2.87 (шир. m, 1, СН), 2.65-2.55 (m, 1, СН), 2.24 (t, J=7.2 Гц, 4, глутарат 2xCH₂), 1.70 (m, J=7.2 Гц, 2, глутарат CH₂), 1.62-1.54 (m, 1, СН), 0.68-0.54 (m, 4, 2xCH₂ циклопропила).

Пример 13. Получение гемисульфатной соли (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола.

Суспензию глутаратной соли (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола (10 г) в ИПС (50 мл) нагревают до температуры 60-65°C и добавляют раствор концентрированной серной кислоты (1,18 г) в воде (2,5 мл). Полученную суспензию далее нагревают до температуры 70-75°C и затем охлаждают до температуры 20-25°C. Продукт фильтруют, промывают ИПС (2x20 мл) и высушивают в вакууме при температуре 40-45°C, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества светло-коричневой окраски (6,78 г; 85%); спектры идентичны спектрам продукта из примера 5.

Пример 14. Получение гемисульфатной соли (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола из сукцинатной соли в присутствии его энантиомера.

Смесь сукцинатной соли (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, как показано с помощью хиральной ВЭЖХ (элюент 1,0 об./об. ацетонитрил в водном 0,05 М калийфосфатном буфере, pH 6,5; колонка Chromo-Tech Chiral-AGP, 100x4,0 мм; скорость потока

1,0 мл/мин; детектирование при 220 нм), суспендируют в изопропанол (ИПС, 302 мл) и воде (67 мл) и нагревают до температуры дефлегмации с получением прозрачного раствора. Раствор охлаждают до температуры 75-80°C, добавляют раствор концентрированной серной кислоты (16,26 г) в воде (33,5 мл) и раствор осветляют фильтрованием в горячем состоянии с последующим промыванием фильтра смесью ИПС и воды (3:1; 134 мл). Фильтраты и промывные жидкости охлаждают до температуры 45-50°C и добавляют затравку истинной гемисульфатной соли (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола. В данном температурном диапазоне добавляют дополнительное количество ИПС (804 мл) и полученную суспензию охлаждают до температуры 0-5°C. Суспензию фильтруют, продукт промывают ИПС (2x200 мл) и высушивают в вакууме при температуре 40-45°C, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого кристаллического вещества белого цвета (75 г; 68%).

Анализ продукта с помощью хиральной ВЭЖХ (условия, как описаны выше) дает соотношение энантиомеров, равное 99,2:0,8.

Проводили серию похожих экспериментов с количеством 8 г и с использованием различных соотношений энантиомеров в потребляемой сукцинатной соли с соблюдением того же самого экспериментального протокола. Результаты приведены в виде таблицы ниже.

Соотношение энантиомеров в потребляемой сукцинатной соли	Соотношение энантиомеров в продукте - гемисульфатной соли
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

Пример 15. Получение гемисульфатной соли (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола из глутаратной соли в присутствии его энантиомера.

Смесь глутаратной соли (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, как показано с помощью хиральной ВЭЖХ (условия такие, как описаны выше в примере 14), суспендируют в изопропанол (ИПС, 400 мл) и воде (100 мл) и нагревают до температуры дефлегмации с получением прозрачного раствора. Раствор охлаждают до температуры 70-75°C, добавляют раствор концентрированной серной кислоты (12,01 г) в воде (25 мл) с последующим добавлением смеси ИПС и воды (4:1, 100 мл) и затем ИПС (100 мл). Раствор охлаждают до температуры 50-55°C и добавляют затравку истинной гемисульфатной соли

(1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола. В данном температурном диапазоне добавляют дополнительное количество ИПС (800 мл) и полученную суспензию охлаждают до температуры 0-5°C. Суспензию фильтруют, продукт промывают ИПС (2x200 мл) и высушивают в вакууме при температуре 40-45°C, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого кристаллического вещества белого цвета (72 г; 90%).

Анализ продукта с помощью хиральной ВЭЖХ (условия такие, как описаны выше в примере 14) дает соотношение энантиомеров, равное 99,6:0,4.

Заявка, часть которой представляют данное описание и формула изобретения, может быть использована в качестве основания для приоритета в отношении любой последующей заявки. Формула изобретения такой последующей заявки может относиться к любому признаку или совокупности признаков, описанных здесь. Она может быть представлена в виде формулы изобретения на продукт, вещество, способ или применение и может включать в себя в качестве примеров и без ограничения один или более чем один из пунктов приведенной ниже формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанол или его фармацевтически приемлемые соль, эфир или соль эфира, комплексон металла и, по меньшей мере, одно подслащивающее вещество, выбранное из группы, состоящей из сорбита, сахарина, ацесульфам, фруктозы, сукралозы и аспартама, при рН в диапазоне от 2,0 до 4,5.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой подслащивающее вещество включает в себя, по меньшей мере, одно подслащивающее вещество, выбранное из сорбита и сахарина.

3. Фармацевтическая композиция по п.1 для перорального введения, в которой подслащивающее вещество представляет собой сахарин, и композиция дополнительно содержит фруктозу и ацесульфам.

4. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-3, в которой фармацевтически приемлемое производное (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола представляет собой гемисульфатную соль.

5. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-4, в которой комплексон металла представляет собой цитрат.

6. Фармацевтическая композиция по п.5, в которой концентрация цитрат-ионов лежит в диапазоне от 0,01 до 0,13 М.

7. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-6, где диапазон рН составляет от 3,8 до 4,5.

8. Фармацевтическая композиция по п.7, где рН равен 4,1.

9. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-6, где подслащивающее вещество представляет собой сорбит и рН равен 4,0.

10. Фармацевтическая композиция по п.9, дополнительно содержащая сахарин.

11. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-6, в которой подслащивающее вещество включает в себя фруктозу, сахарин и ацесульфам и рН равен 4,0.

12. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1, 2 и 4-7 для перорального введения.

13. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-12 в форме раствора.

14. Фармацевтическая композиция в форме раствора, содержащая (1S,4R)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанол или его фармацевтически приемлемые соль, эфир или соль эфира вместе, по меньшей мере, с одним подслащивающим веществом, выбранным из сорбита и сахараина, при рН в диапазоне от 6,6 до 7,5.

15. Фармацевтическая композиция по п.14 для перорального введения, в которой подслащивающее вещество представляет собой сахарин, и композиция дополнительно содержит фруктозу и ацесульфам.

