



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 06 934 T2** 2004.02.12

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 051 156 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 06 934.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP99/00663**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 907 477.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/039691**

(86) PCT-Anmeldetag: **04.02.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **12.08.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **15.11.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **16.04.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **12.02.2004**

(51) Int Cl.7: **A61K 9/00**

A61K 47/12, A61K 31/52

(30) Unionspriorität:

9802472 06.02.1998 GB

(73) Patentinhaber:

Glaxo Group Ltd., Greenford, Middlesex, GB

(74) Vertreter:

Vossius & Partner, 81675 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

BROOKS, Thoennes, Nikki, Glen Allen, US

(54) Bezeichnung: **ARZNEIZUBEREITUNGEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue Arzneimittel von (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol.

[0002] (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol und seine antivirale Verwendung, insbesondere gegen HIV-Infektionen, ist in der europäischen Patentschrift Nr. 0 434 450 beschrieben. Das Succinatsalz von (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol ist in WO96/06844 beschrieben. Das Hemisulfatsalz von (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol ist in WO98/52949 beschrieben.

[0003] (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol (auch als 1592U89 bekannt) befindet sich zurzeit in klinischer Untersuchung als Arzneimittel gegen HIV. Es besteht Bedarf daran, die Verbindung in Form einer Lösung herzustellen, zum Beispiel für die pädiatrische Verwendung.

[0004] Lösungen von (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol sind von bitterem Geschmack und erfordern deshalb den Zusatz von Süßungsmitteln und Geschmacksmaskierungsmitteln. Jedoch ist die Formulierung von (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol in Lösung schwierig, weil Materialien, die eine -COOH-Gruppe enthalten, Probleme mit der Kompatibilität mit (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol haben. Zum Beispiel bildet Glucose ein Addukt mit der Verbindung durch Ersetzen der Methanolgruppe an dem Cyclopentenring von (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol. (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol erwies sich mit Saccharose (die sich zu Glucose und Fructose abbaut) ebenso inkompatibel wie mit Glucose.

[0005] Lösungen von (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol, die Sorbit enthalten, führen bei einem pH-Wert von 4,5 bis 6,5 zu einer Farbveränderung und der Bildung von dunkelgefärbten Partikeln.

[0006] Zusätzlich scheint die Propylenglykolkonzentration einen Einfluss auf die Farbbildung zu haben, wobei höhere Mengen von Propylenglykol (10%) Farbbildung hervorrufen.

[0007] Wir haben herausgefunden, dass Sorbit oder Saccharin oder eine Kombination von Sorbit und Saccharin mit (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol kompatibel sind und nicht zur Bildung von Addukten mit der Verbindung führen. Darüber hinaus beseitigt die Senkung des pH-Wertes auf etwa 4,0 die Farbveränderung und die Bildung von Partikeln. Wir haben auch herausgefunden, dass die Kombinationen von Fructose, Acesulfam und Saccharin kompatibel mit (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol sind. Darüber hinaus haben wir herausgefunden, dass Abacavir in pH-Bereichen von etwa 2,0 bis etwa 4,5 und etwa 6,6 bis 7,5 stabil ist. Vorteilhafterweise kann der pH-Wert 3,8 bis 4,5 betragen. Wir haben auch herausgefunden, dass der Zusatz eines Metallchelatlösungsmittels, zum Beispiel von Citrat, die Stabilität von Abacavir in Lösung verbessert.

[0008] Gemäß eines ersten Gesichtspunktes der Erfindung wird ein Arzneimittel bereitgestellt, das (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol oder ein pharmazeutisch annehmbares Derivat davon, einen Metallchelatlösungsmittel und mindestens ein Süßungsmittel, ausgewählt aus Sorbit, Saccharin, Acesulfam, Fructose, Sucralose und Aspartam bei einem pH-Wert von 2,0 bis 4,5, umfasst.

[0009] Gemäß eines anderen Gesichtspunktes der Erfindung wird ein Arzneimittel bereitgestellt, das (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol oder ein pharmazeutisch annehmbares Derivat davon, einen Metallchelatlösungsmittel und Sorbit bei einem pH-Bereich von etwa 2,0 bis etwa 4,5, vorteilhafterweise bei einem pH-Wert von 4,0, umfasst. In einer anderen Ausführungsform wird ein Arzneimittel bereitgestellt, das (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol oder ein pharmazeutisch annehmbares Derivat davon, einen Metallchelatlösungsmittel und Saccharin bei einem pH-Bereich von etwa 2,0 bis etwa 4,5, vorteilhafterweise bei einem pH-Wert von 4,1 umfasst. Das Arzneimittel kann sowohl Sorbit als auch Saccharin bei einem pH-Bereich von etwa 2,0 bis etwa 4,5, vorteilhafterweise bei einem pH-Wert von 4,1 umfassen.

[0010] Eine weiterer Gesichtspunkt der Erfindung schließt Zusammensetzungen, die (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol und Sorbit und/oder Saccharin bei einem pH-Bereich von etwa 6,6 bis etwa 7,5, vorteilhafterweise bei einem pH-Wert von 7,0 umfassen, ein. Zusammensetzungen bei einem pH-Wert von etwa 7 können Propylenglykol oder andere geeignete Lösungsvermittler enthalten, um die Löslichkeit zu verbessern.

[0011] In einem weiteren Gesichtspunkt der Erfindung wird ein Arzneimittel bereitgestellt, das (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol oder ein pharmazeutisch annehmbares Derivat davon, einen Metallchelatlösungsmittel und Fructose, Acesulfam und Saccharin bei einem pH-Bereich von etwa 2,0 bis etwa 4,5, vorteilhafterweise bei einem pH-Wert von 4,0 umfasst. Alternativ können die Zusammensetzungen bei einem pH-Bereich von etwa 6,6 bis 7,5, vorteilhafterweise bei einem pH-Wert von 7,0 formuliert werden.

[0012] Gemäß eines weiteren Gesichtspunktes der Erfindung wird ein Arzneimittel bereitgestellt, das (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-cyclopropylamino]-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol, Sorbit, Saccharin und Citrat bei einem pH-Bereich von etwa 2,0 bis etwa 4,5 umfasst. Die Konzentration der Citrationen liegt vorteilhafterweise im Bereich von etwa 0,01 M bis etwa 0,13 M. Vorteilhafterweise können Natriumcitrat und Zitronensäure verwendet werden.

[0013] Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können auch eines oder mehrere pharmazeutisch annehmbare organische Lösemittel, zum Beispiel Propylenglykol, Polypropylenglykol, Polyethylenglykol und dergleichen; pharmazeutisch annehmbare Alkohole, zum Beispiel Ethanol oder 2-(2-Ethoxyethoxy)ethanol und dergleichen; Antioxidantien, zum Beispiel Ethylendiamintetraessigsäure Di-Natriumsalz, Äpfelsäure, Fumarsäure oder Natriumbisulfit und dergleichen; pharmazeutisch annehmbare Säuren, zum Beispiel Salzsäure, Essigsäure, Zitronensäure, Schwefelsäure und dergleichen; und Öle oder grenzflächenaktive Mittel und dergleichen, umfassen.

[0014] Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können auch andere pharmazeutisch annehmbare Süßungsmittel und/oder Geschmacksmittel, zum Beispiel Aspartam, Sucralose und dergleichen und/oder Kirscharoma, künstliches Bananenaroma, Caramel, Schokoladenminze Aroma, Traubenaroma, Wildkirscharoma, Himbeeraroma, Erdbeeraroma, Zitronenaroma, Orangenaroma, Ananasaroma, Zitronen-Limonellenaroma, Zitronencremearoma, Kirsch-Vanillearoma, Minzcremearoma und dergleichen enthalten.

[0015] Gemäß der vorliegenden Erfindung können jegliche Ester von Hydroxybenzoat (Parabene) oder Kombinationen derartiger Ester verwendet werden, einschließlich Methyl- und Propylparaben und Butyl- und Propylparabekombinationen. Natriumbenzoat (0,02–0,5% Gew./Vol.) oder Kaliumsorbat (0,05–0,2% Gew./Vol.) können als Konservierungsmittel verwendet werden.

[0016] Die Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung kann auch Methylparaben und Propylparaben umfassen. Für orale Lösungen und Suspensionen kann der Bereich der Konzentration von Methylparaben bei 0,15–0,2% (1,5 mg/ml–2 mg/ml) und der Bereich für die Propylparabekonzentration bei 0,01–0,02% (0,1–0,2 mg/ml) liegen.

[0017] Gemäß eines weiteren Gesichtspunktes der vorliegenden Erfindung kann jeder geeignete Puffer verwendet werden, um einen pH-Wert von > 5,5 bereitzustellen. Vorteilhafterweise kann Natriumcitrat oder Natriumphosphat verwendet werden. Um einen pH-Bereich von etwa 2,0 bis etwa 4,5 zu erreichen, kann vorteilhafterweise Citrat, Fumarat, Glutarat, Malat, Maleat, Tartrat oder Acetat verwendet werden.

[0018] In die Erfindung eingeschlossen sind pharmazeutisch annehmbare Salze, Ester oder Salze dieser Ester von (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-cyclopropylamino]-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol oder jegliche andere Verbindung, die unter Verabreichung einer sicheren und therapeutisch wirksamen Menge der Verbindung an eine Person fähig ist, (direkt oder indirekt) den antiviral aktiven Metaboliten oder einen Rest davon bereitzustellen.

[0019] Bevorzugte Ester in Übereinstimmung mit der Erfindung sind unabhängig aus der folgenden Gruppe ausgewählt: (1) Carbonsäureester, bei denen die Nicht-Carbonyleinheit des Carbonsäureteils der Estergruppierung ausgewählt ist aus grad- oder verzweigt-kettigen Alkylresten (zum Beispiel Methyl, n-Propyl, t-Butyl oder n-Butyl), Cycloalkylresten, Alkoxyalkylresten (zum Beispiel Methoxymethyl), Aralkylresten (zum Beispiel Benzyl), Aryloxyalkylresten (zum Beispiel Phenoxyethyl), Arylresten (zum Beispiel Phenyl, gegebenenfalls durch zum Beispiel Halogen, C₁₋₄-Alkyl oder C₁₋₄-Alkoxy substituiert) oder eine Aminogruppe; (2) Sulfonsäureester, ein Alkyloder Aralkylsulfonyl, (zum Beispiel Methansulfonyl); (3) Aminosäureester (zum Beispiel L-Valyl oder L-Isoleucyl); und (4) Phosphonsäureester. In derartigen Estern beinhaltet jede vorhandene Alkyleinheit, wenn nicht anders spezifiziert, vorteilhafterweise 1 bis 18 Kohlenstoffatome, besonders 1 bis 6 Kohlenstoffatome, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatome. Jede Cycloalkyleinheit, die in derartigen Estern vorkommt, enthält vorteilhafterweise 3 bis 6 Kohlenstoffatome. Jede Aryleinheit, die in derartigen Estern vorkommt, umfasst vorteilhafterweise eine Phenylgruppe. Jeder Bezug auf eine der voranstehenden Verbindungen schließt auch einen Bezug auf ein physiologisch annehmbares Salz davon ein.

[0020] Bevorzugte Derivate von 1592U89 sind die Mono-, Di- und Triphosphatester von (1R,4S)-9-[4-Hydroxymethyl]-2-cyclopenten-1-yl]guanin (Carbovir).

[0021] Beispiele für physiologisch annehmbare Salze von 1592U89 und ihre physiologisch annehmbaren Derivate schließen Salze, die von einer geeigneten Base abgeleitet sind, wie ein Alkalimetall (zum Beispiel Natrium), ein Erdalkalimetall (zum Beispiel Magnesium); Ammonium und NX₄⁺ (wobei X ein C₁₋₄ Alkylrest ist) ein. Physiologisch annehmbare Salze eines Wasserstoffatoms oder einer Aminogruppe schließen Salze von organischen Carbonsäuren, wie Essigsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Isethionsäure, Lactobionsäure und Bernsteinsäure, organischen Sulfonsäuren, wie Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzensulfonsäure und p-Toluolsulfonsäure und anorganischen Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure und Amidoschwefelsäure ein. Physiologisch annehmbare Salze einer Verbindung einer Hydroxygruppe schließen das Anion der Verbindung in Kombination mit einem geeigneten Kation wie Na⁺, NH₄⁺ und NX₄⁺ ein (wobei X ein C₁₋₄ Alkylrest ist).

[0022] Für die therapeutische Anwendung sind Salze von 1592U89 physiologisch annehmbar, d. h. es sind

Salze, die von einer physiologisch annehmbaren Säure oder Base abgeleitet sind. Jedoch können auch Salze von Säuren oder Basen, die nicht physiologisch annehmbar sind, Anwendung finden, zum Beispiel in der Herstellung oder Reinigung einer physiologisch annehmbaren Verbindung. Alle Salze, ob sie nun von einer physiologisch annehmbaren Säure oder Base abgeleitet sind oder nicht, gehören zum Umfang der vorliegenden Erfindung.

[0023] Bevorzugte Salze von 1592U89 sind das Succinatsalz und das Hemisulfatsalz.

[0024] Die Formulierungen gemäß der Erfindung können in verschiedenen Formen vorliegen, die an die direkte orale Verabreichung angepasst sind, einschließlich flüssiger Formen, zum Beispiel Sirups, Suspensionen oder Lösungen. Die Formulierungen gemäß der vorliegenden Erfindung können andere pharmazeutisch annehmbare Träger wie Exzipienten, die üblicherweise in derartigen Formulierungen verwendet werden, einschließen.

[0025] Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können formuliert werden unter Verwendung von Verfahren und Techniken, die für die physikalischen und chemischen Kennzeichen der Zusammensetzung geeignet sind und die im Allgemeinen von Fachleuten zur Herstellung oraler Dosierungsformen angewendet werden (Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 19. Ausgabe, 1995).

[0026] Die Zusammensetzungen gemäß der Erfindung können in der medizinischen Therapie in Kombination mit anderen therapeutischen Mitteln, die für die Behandlung von HIV-Infektionen geeignet sind, wie Nucleosid Reverse Transkriptase Inhibitoren, zum Beispiel Zidovudine, Zalcitabine, Didanosine, Stavudine, 5-Chlor-2'3'-dideoxy-3'-fluoruridin, Lamivudine und (2R,SS)-5-Fluor-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosin; Nicht-Nucleosid Reverse Transkriptase Inhibitoren, zum Beispiel HEPT, TIBO Derivate, Ateviridine, L-Ofloxacin, L-697-639, L-697-661, Nevirapine (BI-RG-587), Loviride (α -APA), Delavuridine (BHAP), Phosphonoameisensäure, (-)-6-Chlor-4-cyclopropylethynyl-4-trifluormethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-on (L-743, 726 oder DMP-266) und Isopropyl-(2S)-7-fluor-3,4-dihydro-2-ethyl-3-oxo-1-(2H)-chinoxalin-carboxylat (HBY 1293); HIV Proteaseinhibitoren, zum Beispiel Saquinavir, Indinavir, Ritonavir, Nelfinavir und 141W94; andere Anti-HIV Mittel, zum Beispiel lösliches CD4; Immunvermittler, zum Beispiel Interleukin II, Erythropoetin, Tucaresol; und Interferone, zum Beispiel α -Interferon, angewendet werden.

[0027] Der hier genommene Bezug auf die Behandlung erstreckt sich sowohl auf die Prophylaxe als auch auf die Behandlung von manifesten Infektionen, Symptomen und den damit verbundenen klinischen Zuständen, wie dem AIDS related complex (ARC), Kaposi Sarkom und AIDS Demenz.

[0028] Die vorliegende Erfindung stellt auch, wie voranstehend beschrieben, die Verwendung einer Zusammensetzung bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von HIV-Infektionen und den voranstehend beschriebenen klinischen Zuständen bereit.

[0029] Im Allgemeinen kann eine geeignete Dosis von 1592U89 zur Verabreichung an einen Menschen zur Behandlung einer HIV-Infektion im Bereich von 0,1 bis 120 mg pro Kilogramm Körpergewicht des Empfängers pro Tag liegen, bevorzugt im Bereich von 3 bis 90 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag und am stärksten bevorzugt im Bereich von 5 bis 60 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag.

[0030] Wenn nicht anders angezeigt, sind alle Gewichtsangaben des Wirkstoffs als Arzneimittel per se berechnet. Im Falle eines physiologisch funktionalen Derivats von 1592U89 oder eines Solvats eines jeden davon würden die Mengen proportional vergrößert. Die gewünschte Dosis kann bevorzugt als eine, zwei, drei, vier, fünf, sechs oder mehr Teildosen dargereicht werden, die in geeigneten Intervallen auf den Tag verteilt verabreicht werden. Diese Teildosen können in Dosierungsformeinheiten verabreicht werden, die zum Beispiel 1 bis 1500 mg, bevorzugt 5 bis 1000 mg, am stärksten bevorzugt 70 bis 700 mg des Wirkstoffs pro Einheitsdosisform enthalten. In einer anderen Ausführungsform kann die Dosis, wenn es der Zustand des Empfängers erfordert, als eine kontinuierliche Infusion verabreicht werden.

[0031] Pharmazeutische Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung können einen oder mehrere pharmazeutisch annehmbare Träger oder Exzipienten enthalten und gegebenenfalls andere therapeutische Wirkstoffe. Der oder die Träger müssen annehmbar im Sinne von kompatibel mit den anderen Bestandteilen der Formel und nicht schädlich für den Empfänger sein.

[0032] Die vorliegende Erfindung kann passenderweise als Arzneimittel in Form einer Dosierungseinheit dargereicht werden. Eine geeignete Dosierungseinheit-Zusammensetzung beinhaltet den Wirkstoff in Mengen von jeweils 50 mg bis 3 g, zum Beispiel 100 mg bis 2 g.

[0033] Die Konzentration von 1592U89 Hemisulfatsalz kann 1–90 mg/ml bei einem pH-Bereich von etwa 2,0 bis etwa 4,5 sein.

[0034] Die Dosierungsformeinheit kann hergestellt werden durch jegliche Verfahren, die auf dem Fachgebiet der Pharmazie bekannt sind. Derartige Verfahren geben einen weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wieder und schließen den Schritt des Vereinigens des Wirkstoffs mit dem Träger ein, der aus einem oder mehreren Hilfsbestandteilen besteht. Im Allgemeinen werden die Zusammensetzungen hergestellt durch einheitliches und sehr enges Vereinigen des Wirkstoffs mit flüssigen Trägern oder fein verteilten festen Trägern oder beidem und dann, falls erforderlich, Formen des Produkts.

[0035] Bevorzugte Dosierungsformeinheiten sind solche, die eine Tagesdosis oder tägliche Unterdosen des

Wirkstoffe beinhalten, wie voranstehend vorgetragen, oder einen angemessenen Bruchteil davon.

[0036] Arzneimittel werden dem Patienten häufig als "Patientenpackungen" verordnet, die den gesamten Behandlungszyklus in einer einzelnen Packung beinhalten, gewöhnlich eine Blisterverpackung oder ein Folienbeutel. Patientenpackungen haben einen Vorteil gegenüber herkömmlichen Verordnungen, bei denen ein Pharmazeut die Versorgung des Patienten mit einem Arzneimittel aus einer Großpackung zuteilt, der darin besteht, dass der Patient immer Zugang zu der Packungsbeilage, die in der Patientenpackung enthalten ist, hat, die bei den traditionellen Verordnungen fehlen. Der Einschluss einer Packungsbeilage zeigte, dass die Patienten die Anweisungen des Arztes besser befolgten und führte aus diesem Grund zu einer erfolgreicherer Behandlung.

[0037] Es sollte selbstverständlich sein, dass zusätzlich zu den Bestandteilen, die im Besonderen voranstehend erwähnt wurden, die Zusammensetzungen dieser Erfindung auch andere auf dem Fachgebiet übliche Mittel einschließen können, zum Beispiel können diese Mittel, die für die orale Verabreichung geeignet sind, andere derartige Mittel wie Süßstoffe, Verdickungsmittel und Geschmacksstoffe einschließen.

[0038] 1592U89 kann durch das Verfahren, das in der europäischen Patentschrift Nr. 0 434 450 oder in der PCT-Veröffentlichung Nr. WO95/21161 beschrieben ist, hergestellt werden.

[0039] Das Succinatsalz von 1592U89 kann durch das Verfahren, das in der PCT-Veröffentlichung Nr. WO96/06844 beschrieben ist, hergestellt werden.

Beispiel 1

Herstellung von (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol Hemi-sulfatsalz

[0040] Ein Gemisch von Wasser (25 ml) und Isopropanol (IPA) (100 ml) wurde unter Rühren auf 45 bis 55°C erhitzt und (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol Succinatsalz (WO96/06844) (50 g) wurde zugegeben und mit IPA (12,5 ml) gewaschen. Das Gemisch wurde für etwa 0,5 Stunden auf Rückflusstemperatur erhitzt, um eine klare Lösung zu ergeben, und dann auf 65 bis 75°C gekühlt und eine Lösung von konzentrierter Schwefelsäure (6,07 g) in Wasser (12,5 ml) wurde zugegeben. Ein Gemisch von IPA (37,5 ml) und Wasser (12,5 ml) wurde zugegeben und die Lösung auf 45 bis 55°C gekühlt. Die Suspension wurde auf 0 bis 5°C über 2 Stunden gekühlt, und das Produkt wurde abgefiltert, mit IPA gewaschen (2 × 75 ml) und im Vakuum bei 40 bis 45°C getrocknet, um die Titelverbindung als ein hellbraunes Pulver (34,3 g, 90%) zu ergeben. Fp 224–225°C (Zersetzung); ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 10,76 (br m, 1, Purin NH), 8,53 (vb m, 1, NH), 7,80, (s, 1, Purin CH), 6,67 (br m, 1 NH₂), 6,13 (m, 1, =CH), 5,87 (m, 1 =CH), 5,40 (m, 1, NCH), 3,45 (d, J = 5,8 Hz, 2 OCH₂), 2,96 (br m, 1, CH von Cyclopropyl), 2,87 (m, 1, CH), 2,67–2,57 (m, 1, CH), 1,65–1,55 (m, 1, CH), 0,84–0,64 (m, 4,2 × CH₂ von Cyclopropyl).

Beispiel 2

(1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol (1592U89 Hemisulfat)
orale Lösung

A. Zusammensetzung A

Komponente	Grad (USP/NF)	Menge/ Dosierungs- einheit	Funktion
1592U89 Hemisulfat		23,4 ¹	Wirkstoff
Sorbit ^{2,3}	NF	344,4	Süßungsmittel
Natriumsaccharin ³	USP	0,3	Süßungsmittel
Künstliches Erdbeeraroma ³		2,0	Aroma
Künstliches Bananenaroma ³		2,0	Aroma
Natriumcitrat (Dihydrat)	USP	10,0	pH-Wert-Anpassung
Zitronensäure (wasserfrei)	USP	7,0	pH-Wert-Anpassung
Methylparaben	NF	1,5	Konservierungsstoff
Propylparaben	NF	0,18	Konservierungsstoff
Propylenglykol	USP	50,0	Löslichkeitssteigerer
Verdünnte Salzsäu- re/Lösung von Natri- umhydroxid	NF	bis pH-Wert 4,0 ⁵	pH-Wert-Anpassung
Gereinigtes Wasser ⁴	USP	auf 1,0 ml	Träger

Anmerkungen:

¹ Hemisulfatsalz, umgerechnet in Base mit dem Faktor 1,17, kann hinsichtlich der Reinheit angepasst werden.

² Sorbitlösung USP oder nicht kristallisierende Sorbitlösung NF kann statt Sorbit NF eingesetzt werden.

³ Die Menge kann $\pm 10\%$ von der aufgelisteten Menge abweichen.

B. Herstellung

500 Liter Chargengröße, 20 mg (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol pro ml

1. Verwendung von Sorbitlösung

[0041] 40% des Propylenglykols USP wurden in ein entsprechend bemessenes Hilfsgefäß gegeben. Methylparaben NF und Propylparaben NF wurden dem Propylenglykol USP unter Mischen zugegeben, dann vermischt, bis sie sich lösten. Gereinigtes Wasser USP wurde in einen Edelstahlherstellungstank, der mit einem

geeigneten Mischer versehen war, auf etwa 40% des endgültigen Chargenvolumens eingebracht. Das passende Volumen der Sorbitlösung USP wurde in den Herstellungstank eingebracht. Während des Mischens wurde das 1592U89 Hemisulfat zugegeben und gemischt, bis es sich löste. Während das Mischen fortgesetzt wurde, wurden die Paraben-/Glykollösung, das restliche Propylenglykol USP, künstliches Erdbeeraroma, künstliches Bananenaroma, Natriumsaccharin NF, wasserfreie Zitronensäure USP und Natriumcitrat Dihydrat USP zugegeben und gemischt, bis alle Bestandteile sich lösten. Der Mischer wurde abgestellt und die Lösung auf ein Volumen von 500 Litern gebracht und gemischt, bis eine homogene Lösung erhalten wurde. Der Lösung wurde eine Probe entnommen und der pH-Wert gemessen. Der pH-Wert wurde mit NaOH oder HCl-Lösung auf 3,8 bis 4,5 eingestellt. Die endgültige Lösung wurde durch einen klärenden Filter in ein entsprechend bemessenes Gefäß filtriert. Reine, gefilterte Pressluft wurde in Flaschen geblasen und die Flaschen wurden mit 1595U89 Hemisulfat in oraler Lösung befällt, mit einer Verschlusskappe bedeckt und verschlossen.

[0042] In einer anderen Ausführungsform kann während des Herstellungsverfahrens Wasser zur Injektion USP anstelle von gereinigtem Wasser USP verwendet werden.

2. Verwendung von Sorbit NF

[0043] In einer anderen Ausführungsform kann Sorbit NF anstelle von Sorbitlösung USP verwendet werden. Gereinigtes Wasser USP wurde in einen Edelstahlherstellungstank, der mit einem geeigneten Mischer versehen ist, bis auf ein Volumen von annähernd 70% der Charge zugefügt. Während des Mischens wurde Sorbit NF zugemischt, bis es sich löste. Während des Mischens wurde das 1592U89 Hemisulfat zugegeben und vermischt, bis es sich löste. Unter fortwährendem Mischen wurden die Paraben-/Glykollösung, das restliche Propylenglykol USP, künstliches Erdbeeraroma, künstliches Bananenaroma, Natriumsaccharin NF, wasserfreie Zitronensäure USP und Natriumcitrat Dihydrat USP zugegeben und vermischt, bis alle Bestandteile sich lösten. Der Mischer wurde abgestellt und die Lösung auf ein Volumen von 500 Litern gebracht und gemischt, bis eine homogene Lösung erhalten wurde. Der Lösung wurde eine Probe entnommen und der pH-Wert gemessen. Der pH-Wert wurde mit NaOH oder HCl-Lösung auf 4,0 eingestellt. Die endgültige Lösung wurde durch einen klärenden Filter in ein entsprechend bemessenes Gefäß filtriert. Reine, gefilterte Pressluft wurde in Flaschen geblasen und die Flaschen wurden mit 1592U89 Hemisulfat als orale Lösung befällt, mit einer Verschlusskappe bedeckt und verschlossen.

Beispiel 3

(1S,4R)-cis-4-(2-Amino-6-cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol (1592U89 Hemisulfat) als orale Lösung

A. Zusammensetzung B

Komponente	Menge/Dosierungseinheit (m /ml)
1592U89 Hemisulfat	23,41 ¹
Fructose	200,0
Natriumsaccharin	1,0
Acesulfam K	5,0
Künstliches Erdbeeraroma	2,0
Künstliches Bananenaroma	2,0
Natriumcitrat (Dihydrat)	10,0
Zitronensäure (wasserfrei)	7,0
Methylparaben	1,5
Propylparaben	0,18
Propylenglykol	50,0
Verdünnte Salzsäure und/oder Lösung von Natriumhydroxid ⁴	bis pH-Wert 4,0
Gereinigtes Wasser	auf 10 ml

¹Hemisulfatsalz, umgerechnet in Base mit dem Faktor 1,17, kann hinsichtlich der Reinheit korrigiert werden.

B. Herstellung

[0044] 40% des Propylenglykols USP wurden in ein entsprechend bemessenes Hilfsgefäß gegeben. Methylparaben NF und Propylenparaben NF wurden dem Propylenglykol NF unter Mischen zugegeben und vermischt, bis alles sich löste. Gereinigtes Wasser USP wurde in einen Edelstahlherstellungstank, der mit einem geeigneten Mischer versehen war, auf etwa 70% des endgültigen Chargenvolumens zugegeben. Während des Mischens wurde Fructose USP zugemischt, bis sie sich löste. Während des Mischens wurde 1592U89 Hemisulfat zugegeben und gemischt, bis es sich löste. Während das Mischen fortgesetzt wurde, wurden die Para-

ben-/Glykollösung, das restliche Propylenglykol USP, künstliches Erdbeeraroma, künstliches Bananenaroma, Natriumsaccharin NF, Acesulfam, wasserfreie Zitronensäure USP und Natriumcitrat Dihydrat USP zugegeben und gemischt, bis alles sich löste. Der Mischer wurde abgestellt und die Lösung auf ein Volumen von 500 Litern gebracht und gemischt, bis eine homogene Lösung erhalten wurde. Der Lösung wurde eine Probe entnommen und der pH-Wert gemessen. Der pH-Wert wurde mit Na-OH oder HCl-Lösung auf 3,8 bis 4,5 eingestellt. Die endgültige Lösung wurde durch einen klärenden Filter in ein entsprechend bemessenes Gefäß filtriert. Reine, gefilterte Pressluft wurde in Flaschen geblasen und die Flaschen wurden mit 1595U89 Hemisulfat als orale Lösung befüllt, mit einer Verschlusskappe bedeckt und verschlossen.

[0045] In einer anderen Ausführungsform kann während des Herstellungsverfahrens Wasser zur Injektion USP anstelle von gereinigtem Wasser USP verwendet werden.

Beispiel 4

Herstellung von (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol

[0046] (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol Hydrochloridsalz (EP0434450 (80 g)) wurde in industriell methyliertem Spiritus (IMS, 800 ml) mit Cyclopropylamin (110 ml) für etwa 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde auf 70 bis 75°C gekühlt und eine wässrige Lösung von Natriumhydroxid (10 M, 55 ml, 2 Moläquivalente) wurde tropfenweise zugegeben. Die so erhaltene Suspension wurde auf 20 bis 25°C gekühlt und filtriert, die gesammelten Feststoffe wurden mit IMS (2 × 60 ml) gewaschen. Die vereinigten Filtrate und Waschlösungen wurden mit künstlicher Kohle (8 g) und der Filtrationshilfe Harborlite J2 (4 g) behandelt, dann auf 40 bis 50°C erhitzt. Nach etwa 0,5 Stunden wurde das Gemisch auf 15 bis 20°C gekühlt und die Feststoffe wurden durch Filtration entfernt, mit IMS (2 × 160 ml und 1 × 80 ml) gewaschen und die vereinigten Filtrate und Waschlösungen wurden durch Destillation unter vermindertem Druck auf ein Rückstandsvolumen von etwa 240 ml eingeengt. IMS (560 ml) wurde zugegeben und das Gemisch wurde unter reduziertem Druck auf ein Rückstandsvolumen von etwa 240 ml eingeengt. Das Verdünnen und Wiedereinengen wurde wiederholt und das so erhaltene Konzentrat wurde mit IMS (240 ml) verdünnt und erhitzt, um vollständige Lösung zu erhalten, die Lösung wurde in vier gleiche Teile geteilt.

[0047] Ein Teil wurde durch Destillation unter reduziertem Druck auf ein Rückstandsvolumen von etwa 60 ml eingeengt. Aceton (140 ml) wurde zugegeben und das Gemisch wieder auf etwa 60 ml eingeengt. Dieses Verdünnen und Wiedereinengen wurde zweimal wiederholt, um ein Fluidvolumen von etwa 80 ml zu ergeben, die so erhaltene Suspension wurde auf 0 bis 5°C gekühlt und das Produkt wurde abgefiltert, mit kaltem (0–5°C) Aceton (2 × 40 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung als einen orangen Feststoff (16,8 g, 90%) zu ergeben.

¹H-NMR (D₂O): δ 7,71 (s, 1, Purin CH), 6,22 (m, 1, =CH), 5,93 (m, 1, -CH), 5,37 (m, 1, NCH), 3,61 (m, 2, OCH₂), 3,04 (br m, 1, CH von Cyclopropyl), 2,82 (br m, 1 CH), 2,80–2,70 (m, 1, CH), 1,58–1,50 (m, 1, CH), 0,90–0,60 (m, 4, 2 × CH₂ von Cyclopropyl).

Beispiel 5

Herstellung von (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol Hemisulfatsalz

[0048] Ein Gemisch von Wasser (25 ml) und IPA (100 ml) wurde unter Rühren auf 45 bis 55°C erhitzt und (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol Succinatsalz (WO96/06844 (50 g)) wurde zugegeben und mit IPA (12,5 ml) gewaschen. Das Gemisch wurde für etwa 0,5 Stunden unter Rückfluss erhitzt, um eine klare Lösung zu ergeben und dann auf 65 bis 75°C gekühlt und eine Lösung von konzentrierter Schwefelsäure (6,07 g) in Wasser (12,5 ml) wurde zugegeben. Ein Gemisch von IPA (37,5 ml) und Wasser (12,5 ml) wurde zugegeben und die Lösung auf 45 bis 55°C gekühlt, wonach eine Impfung von authentischem (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol Hemisulfatsalz zugegeben wurde. Nach dem Rühren in diesem Temperaturbereich für etwa eine Stunde, um die Kristallisation in Gang zu setzen, wurde weiteres IPA (300 ml) zugegeben, wobei die Temperatur des Gemischs im Bereich von 45 bis 55°C gehalten wurde. Die Suspension wurde auf 0 to 5°C über zwei Stunden gekühlt und das Produkt wurde abgefiltert, mit IPA (2 × 75 ml) gewaschen und im Vakuum bei 40 bis 45°C getrocknet, um die Titelverbindung als hellbraunes Pulver zu ergeben (34,3 g, 90%); Fp 224–225°C (Zersetzung).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 10,76 (br m, 1, Purin NH), 8,53 (vbr m, 1, NH), 7,80 (s, 1, Purin CH), 6,67 (br m, 1, NH₂), 6,13 (m, 1, =CH), 5,87 (m, 1, =CH), 5,40 (m, 1, NCH), 3,45 (d, J = 5,8 Hz, 2, OCH₂), 2,96 (br m, 1, CH von Cyclopropyl), 2,87 (m, 1, CH), 2,67–2,57 (m, 1, CH), 1,65–1,55 (m, 1, CH), 0,84–0,64 (m, 4, 2 × CH₂ von Cyclopropyl).

Beispiel 6

Herstellung von (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol Hemisulfatsalz

[0049] Ein Suspension von (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol Succinatsalz (WO96/06844 (1000 g)) in industriell methyliertem Spiritus (IMS) (7000 ml) wurde unter Rühren für etwa 0,5 Stunden unter Rückfluss erhitzt, um eine klare Lösung zu erhalten. Die Lösung wurde auf etwa 70°C gekühlt und eine Lösung von konzentrierter Schwefelsäure (121 g) in IMS (1000 ml) wurde zugegeben. Nach dem Animpfen mit authentischem (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol Hemisulfatsalz wurde das Gemisch bei etwa 70°C gerührt, um dem Produkt zu ermöglichen, auszukristallisieren. Nach etwa 0,5 Stunden wurde das Gemisch etwa 2 Stunden auf 20 bis 30°C gekühlt. Das Gemisch wurde abfiltriert, der Kuchen mit IMS (2 × 2000 ml) gewaschen und unter Vakuum bei 40 bis 45°C getrocknet, um die Titelverbindung als hellbraunes Pulver (764 g, 92%) zu ergeben, die Spektren sind mit denen des Produkts aus Beispiel 5 identisch.

Beispiel 7

Herstellung von (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol Hemisulfatsalz

[0050] Eine Suspension von (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol Succinatsalz (10 g) in industriell methyliertem Spiritus (IMS), (30 ml) und Wasser (5 ml) wurde unter Rückfluss für 0,5 Stunden erhitzt, um eine klare Lösung zu ergeben. Die Lösung wurde auf 55 bis 65°C gekühlt und eine Lösung von konzentrierter Schwefelsäure (1,21 g) in Wasser (2,5 ml) wurde zugegeben, gefolgt von einem Gemisch von IMS (7,5 ml) und Wasser (2,5 ml). Die Lösung wurde weiter auf 45 bis 55 °C gekühlt und Aceton (80 ml) wurde über etwa 0,25 Stunden dem Gemisch innerhalb dieses Temperaturbereichs zugegeben.

[0051] Die so erhaltene Suspension wurde etwa über 1 Stunde auf 0 bis 5°C gekühlt. Das Produkt wurde abfiltriert, mit Aceton (2 × 10 ml) gewaschen und im Vakuum bei 40 bis 45°C getrocknet, um die Titelverbindung als hellbraunes Pulver (6,28 g, 82%) zu ergeben, das spektroskopisch mit dem Produkt aus Beispiel 5 identisch ist.

Beispiel 8

Herstellung von (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol Hemisulfatsalz

[0052] (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol (Zwischenprodukt 1) (5,98 g) wurde in IMS (40 ml) suspendiert und die Suspension wurde für etwa 0,5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde auf 70 bis 75°C gekühlt und ein Gemisch einer Lösung von konzentrierter Schwefelsäure in IMS (10 M, 1,03 ml, 0,5 Moläquivalent) und IMS (10 ml) wurde tropfenweise zugegeben. Die Säure wurde mit weiterem IMS (10 ml) hineingewaschen und die so erhaltene Suspension wurde auf 0 bis 5°C gekühlt. Das Produkt wurde durch Filtration isoliert, mit IMS (2 × 12 ml) gewaschen und im Vakuum bei 40 bis 45°C getrocknet, um die Titelverbindung als einen blassgelben Feststoff zu ergeben (6,15 g, 88 %), die Spektren sind mit denen von dem Produkt aus Beispiel 5 identisch.

Beispiel 9

Herstellung von (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol Hemisulfatsalz

[0053] Ein weiterer Teil der IMS-Lösung des Zwischenprodukts 1 wurde auf 75 bis 80°C erhitzt, um vollständige Lösung sicherzustellen. Dies wurde auf 70 bis 75°C gekühlt, und eine Lösung von konzentrierter Schwefelsäure (3,90 g) in IMS (30 ml) wurde tropfenweise zugegeben, um eine orangefarbene Suspension zu ergeben. Das Gemisch wurde über 2 Stunden auf 0 bis 5°C gekühlt und das Produkt wurde abfiltriert, mit IMS (2 × 40 ml) gewaschen und im Vakuum bei 40 bis 45°C getrocknet, um die Titelverbindung als einen gelb/orangen Feststoff (17,7 g, 76%) zu ergeben, die Spektren sind mit denen des Produkts aus Beispiel 5 identisch.

[0054] Von diesem Produkt wurden 5,0 g in einem Gemisch aus Isopropanol (IPA) (40 ml) und Wasser (10 ml) suspendiert und für etwa 0,5 Stunden unter Rückfluss erhitzt und dann ließ man die Suspension auf 55 bis

60°C abkühlen, wobei Impfkristalle von authentischem (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol Hemisulfatsalz zugegeben wurden. Die Suspension wurde weiter auf 0 bis 5°C gekühlt und die Temperatur wurde etwa über 1 Stunde gehalten. Der Feststoff wurde abgefiltert, mit IPA (2 × 5 ml) gewaschen und im Vakuum bei 40 bis 45°C getrocknet, um die Titelverbindung als ein gelbbraun gefärbtes Pulver (4,4 g, 88%) zu erhalten, die Spektren sind mit denen des Produkts aus Beispiel 5 identisch.

Beispiel 10

(1S,4R)-cis-4-(2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl)-2-cyclopenten-1-methanol Benzoatsalz

[0055] (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol Hydrochloridsalz EP0434450 (70 g) wurde für etwa 4 Stunden in IMS (700 ml) mit Cyclopropylamin (94,5 ml) unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde auf 45 bis 50°C gekühlt und mit der Filtrierhilfe Harbolite J2 (3,5 g) und künstlicher Kohle (7 g) behandelt. Nach etwa 0,5 Stunden wurde das Gemisch auf 20 bis 25°C gekühlt und filtriert. Die Feststoffe wurden mit IMS (2 × 140 ml) gewaschen und die vereinigten Filtrate und Waschlösungen wurden durch Destillation unter vermindertem Druck auf ein Volumen von etwa 210 ml eingeeengt. Nach Verdünnung mit IMS (490 ml) wurde die Lösung wieder auf etwa 210 ml eingeeengt. Das Verdünnen und Wiedereinengen wurde einmal wiederholt und das Schlusskonzentrat wurde in sieben gleiche Teile geteilt. Ein Teil wurde mit IMS (80 ml) verdünnt und erwärmt, bis die vollständige Lösung erreicht wurde. Benzoesäure (4,85 g) wurde in einer Portion zugegeben und das Gemisch wurde auf 70 bis 75°C erhitzt, um eine vollständige Lösung zu ergeben, die man dann langsam abkühlen ließ. Bei 40 bis 45°C wurde das Gemisch mit authentischem (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol Benzoatsalz angeimpft und das Gemisch wurde weiter auf 0 bis 5°C gekühlt. Der Feststoff wurde abgefiltert, mit IMS (2 × 20 ml) gewaschen und im Vakuum bei 40 bis 45°C getrocknet, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (8,7 g, 64%) zu ergeben.

Fp: 156–157°C;

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7,95 (m, 2, Benzoat CH), 7,63 (m, 1, Benzoat CH), 7,61 (s, 1, Purin CH), 7,50 (m, 2, Benzoat CH), 7,28 (br m, 1, NH), 6,11 (m, 1, =CH), 5,86 (m, 1, =CH), 5,81 (br m, 1, OH), 5,39 (m, 1, NCH), 3,45 (d, J = 6,0 Hz, 2, OCH₂), 3,04 (br m, 1, CH von Cyclopropyl), 2,87 (br m, 1, CH), 2,65–2,55 (m, 1, CH), 1,63–1,53 (m, 1, CH), 0,70–0,54 (m, 4, 2 × CH₂ von Cyclopropyl).

Beispiel 11

Herstellung von (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol Hemisulfatsalz

[0056] Eine Suspension von (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol Benzoatsalz (5 g) in IPA (25 ml) wurde auf 60 bis 65°C erwärmt. Eine Lösung von konzentrierter Schwefelsäure (0,64 g) in Wasser (1,25 ml) wurde zugegeben und die so erhaltene trübe Suspension wurde auf 70 bis 75°C erwärmt. Das Gemisch wurde auf 20 bis 25°C gekühlt und filtriert. Der Feststoff wurde mit IPA (2 × 10 ml) gewaschen und im Vakuum bei 40 bis 45°C getrocknet, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (3,57 g, 87%) zu ergeben, die Spektren sind mit denen des Produkts aus Beispiel 5 identisch.

Beispiel 12

Herstellung von (1S,4R)-cis-4-(2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl)-2-cyclopenten-1-methanol Glutaratsalz

[0057] (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol Hydrochloridsalz (EP0434450) (80 g) wurde in IMS (800 ml) mit Cyclopropylamin (108 ml) unter Rückfluss für etwa 3,5 Stunden erhitzt. Die Lösung wurde auf 45 bis 50°C gekühlt und mit künstlicher Kohle (8 g) und der Filtrierhilfe Harbolite J2 (4 g) behandelt. Nach etwa 1 Stunde wurde das Gemisch auf 20–25°C gekühlt und filtriert. Die Feststoffe wurden mit IMS (2 × 160 ml) gewaschen und die vereinigten Filtrate und Waschlösungen wurden durch Destillation unter vermindertem Druck auf etwa 240 ml eingeeengt. Das Gemisch wurde mit IMS (560 ml) verdünnt und wieder auf 240 ml eingeeengt. Das Verfahren des Verdünnens und Wiedereinengens wurde noch zweimal wiederholt. Das Schlusskonzentrat wurde in vier gleiche Teile geteilt. Ein Teil wurde auf 70 bis 75°C erhitzt, um eine Lösung zu ergeben. Dieser wurde eine Lösung von Glutarsäure (8,75 g) in Wasser (144 ml) zugegeben, die vorher auf 70 bis 75°C erwärmt worden war. Das Gemisch wurde auf 60 bis 65°C gekühlt und mit authentischem (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol Glutaratsalz angeimpft. Das Gemisch wurde auf 0 bis 5°C gekühlt und filtriert. Das Produkt wurde mit einem

Gemisch von Wasser und IMS (4 : 1, 2 × 36 ml) gewaschen und im Vakuum bei 40 bis 45°C getrocknet, um die Titelverbindung als hellbraunen Feststoff (19,9 g, 80%) zu liefern;

Fp 184–188°C;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7,60 (s, 1, Purin CH), 7,27 (br m, 1, NH), 6,10 (m, 1, =CH), 5,86 (m, 1, =CH), 5,82 (br m, 1, OH), 5,39 (m, 1, NCH), 3,44 (d, J = 5,9 Hz, 2, OCH₂), 3,04 (br m, 1, CH von Cyclopropyl), 2,87 (br m, 1, CH), 2,65–2,55 (m, 1, CH), 2,24 (t, J = 7,2 Hz, 4, Glutarat 2 × CH₂), 1,70 (m, J = 7,2 Hz, 2, Glutarat CH), 1,62–1,54 (m, 1, CH), 0,68–0,54 (m, 4,2 × CH₂ von Cyclopropyl).

Beispiel 13

Herstellung von (1S,4R)-cis-4-(2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol Hemisulfatsalz

[0058] Eine Suspension von (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol Glutaratsalz (10 g) in IPA (50 ml) wurde auf 60 bis 65°C erhitzt und eine Lösung von konzentrierter Schwefelsäure (1,18 g) in Wasser (2,5 ml) wurde zugegeben. Die so erhaltene Suspension wurde weiter auf 70 bis 75°C erwärmt und dann auf 20 bis 25°C gekühlt. Das Produkt wurde abgefiltert, mit IPA (2 × 20 ml) gewaschen und im Vakuum bei 40 bis 45°C getrocknet, um die Titelverbindung als hellbraunen Feststoff (6,78 g, 85%) zu ergeben, die Spektren sind mit denen des Produkts aus Beispiel 5 identisch.

Beispiel 14

Herstellung von (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol Hemisulfatsalz aus dem Succinatsalz in Gegenwart seines Enantiomers

[0059] Ein Gemisch von (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol Succinatsalz und seinem Enantiomer (134 g) mit einem Enantiomerverhältnis von 97,5 : 2,5, wie durch chirale HPLC (Elutionsmittel 1,0 Vol./Vol. Acetonitril in wässrigem 0,05, M Kaliumphosphatpuffer, pH 6,5; Säule ChromTech Chiral-AGP, 100 × 4,0 mm; Flussrate 1,0 ml/min.; Deduktion bei 220 nm) gezeigt, wurde in Isopropanol (IPA) (302 ml) und Wasser (67 ml) suspendiert und auf Rückfluss erhitzt, um eine klare Lösung zu ergeben. Die Lösung wurde auf 75 bis 80°C gekühlt und eine Lösung von konzentrierter Schwefelsäure (16,26 g) in Wasser (33,5 ml) wurde zugegeben, und die Lösung wurde durch Heißfiltration geklärt, gefolgt durch den Filter mit einem Gemisch von IPA und Wasser (3 : 1, 134 ml). Die Filtrate und Waschlösungen wurden auf 45 bis 50°C gekühlt und mit authentischem (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol Hemisulfatsalz angeimpft. Weiteres IPA (804 ml) wurde in diesem Temperaturbereich zugegeben und die so erhaltene Suspension wurde auf 0 bis 5°C gekühlt. Die Suspension wurde filtriert und das Produkt mit IPA (2 × 200 ml) gewaschen und im Vakuum bei 40 bis 45°C getrocknet, um die Titelverbindung als einen weißen, kristallinen Feststoff (75 g, 68%) zu ergeben.

[0060] Die Analyse des Produkts durch chirale HPLC (Bedingungen wie voranstehend) zeigten, dass das Verhältnis der Enantiomere 99,2 : 0,8 ist.

[0061] Eine Reihe ähnlicher Experimente wurde durchgeführt auf der Basis von 8 g unter Verwendung von unterschiedlichen Verhältnissen der Enantiomere des Ausgangs-Succinatsalzes mit dem gleichen Versuchsprotokoll. Die Ergebnisse sind nachstehend in Form einer Tabelle aufgeführt:

Verhältnis der Enantiomere vom Ausgangs-Succinatsalz	Verhältnis der Enantiomere vom gewonnenen Hemisulfatsalz
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

Beispiel 15

Herstellung von (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol Hemisulfatsalz aus dem Glutaratsalz in Gegenwart seines Enantiomers

[0062] Ein Gemisch von (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol Glutaratsalz und seinem Enantiomer (100 g), das ein Enantiomerverhältnis von 98,6 : 1,4 besitzt, wie durch chirale HPLC (Bedingungen wie voranstehend im Beispiel 14) gezeigt, wurde in Isopropanol (IPA) (400 ml) und Wasser (100 ml) suspendiert und auf Rückfluss erhitzt, um eine klare Lösung zu ergeben. Die Lösung

wurde auf 70 bis 75°C gekühlt und eine Lösung von konzentrierter Schwefelsäure (12,01 g) in Wasser (25 ml) wurde zugegeben, gefolgt von einem Gemisch von IPA und Wasser (4 : 1, 100 ml) und dann gefolgt von IPA (100 ml). Die Lösung wurde auf 50 bis 55°C gekühlt und mit authentischem (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol Hemisulfatsalz angeimpft. Weiteres IPA (800 ml) wurde in diesem Temperaturbereich zugegeben und die so erhaltene Suspension wurde auf 0 bis 5°C gekühlt. Die Suspension wurde filtriert und das Produkt wurde mit IPA (2 × 200 ml) gewaschen und im Vakuum bei 40 bis 45°C getrocknet, um die Titelverbindung als weißen kristallinen Feststoff (72 g, 90%) zu ergeben.

[0063] Die Analyse des Produkts durch chirale HPLC (Bedingungen wie voranstehend in Beispiel 14) zeigten, dass das Verhältnis der Enantiomere 99,06 : 0,4 ist.

[0064] Die Anmeldung, von der diese Beschreibung und Ansprüche einen Teil bilden, kann als Basis für eine Priorität in Hinsicht auf irgendeine Folgeanmeldung verwendet werden. Die Ansprüche einer derartigen Folgeanmeldung können auf jedes Merkmal oder jede Kombination von Merkmalen, die hier beschrieben wurden, gerichtet sein. Sie können die Form von Produkt-, Zusammensetzungs-, Verfahrens- oder Verwendungsansprüchen annehmen und können, beispielsweise und ohne Begrenzung, einen oder mehrere der folgenden Ansprüche einschließen.

Patentansprüche

1. Arzneimittel umfassend (1S,1R)-cis-4-[2-Amino-6-cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon, einen Metallchelatbildner, und mindestens ein Süßungsmittel, das ausgewählt ist aus Sorbit, Saccharin, Acesulfam, Fructose, Sucralose und Aspartam, bei einem pH-Bereich von 2,0 bis 4,5.

2. Arzneimittel nach Anspruch 1, wobei das Süßungsmittel mindestens einen aus Sorbit und Saccharin ausgewählten Süßstoff umfaßt.

3. Arzneimittel nach Anspruch 1 zur oralen Verabreichung, wobei das Süßungsmittel Saccharin ist und die Zusammensetzung weiter Fructose und Acesulfam umfaßt.

4. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei das pharmazeutisch verträgliche Derivat von (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol das Hemisulfatsalz ist.

5. Arzneimittel nach einem vorhergehenden Anspruch, wobei der Metallchelatbildner Citrat ist.

6. Arzneimittel nach einem vorhergehenden Anspruch, wobei der pH-Bereich 3,8 bis 4,5 beträgt.

7. Arzneimittel nach Anspruch 6, wobei der pH 4,1 beträgt.

8. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei das Süßungsmittel Sorbit umfaßt und der pH 4,0 beträgt.

9. Arzneimittel nach Anspruch 8, weiter umfassend Saccharin.

10. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei das Süßungsmittel Fructose, Saccharin und Acesulfam umfaßt und der pH 4,0 beträgt.

11. Arzneimittel nach Anspruch 5, wobei die Citrationenkonzentration im Bereich von 0,01 M bis 0,13 M liegt.

12. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 11 zur oralen Verabreichung.

13. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 12 in Form einer Lösung.

14. Arzneimittel in Form einer Lösung umfassend (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon zusammen mit mindestens einem aus Sorbit und Saccharin ausgewählten Süßstoff bei einem pH-Bereich von 6,6 bis 7,5.

15. Arzneimittel nach Anspruch 14 zur oralen Verabreichung, wobei der Süßstoff Saccharin ist und die Zu-

DE 699 06 934 T2 2004.02.12

sammensetzung weiter Fructose und Acesulfam umfaßt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen