

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202491152 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.07.22

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)  
A61K 31/53 (2006.01)  
A61P 31/12 (2006.01)  
A61P 31/14 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2022.11.04

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА НУКЛЕОЗИДНОГО СОЕДИНЕНИЯ ИЗОБУТИРАТА И СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ

(31) 202111304134.9; 202210285185.X

(72) Изобретатель:  
Чжан Сюйму, Ли Инцзюнь, Чжоу  
Цифань, Ли Гуаньгуань (CN)

(32) 2021.11.04; 2022.03.23

(33) CN

(86) PCT/CN2022/129970

(74) Представитель:  
Кузнецова С.А. (RU)

(87) WO 2023/078416 2023.05.11

(71) Заявитель:  
ШЭНЬЧЖЭНЬ АНТИВ ФАРМА КО.,  
ЛТД. (CN)

(57) В настоящем изобретении представлена кристаллическая форма нуклеозидного соединения изобутирата и способ ее получения, причем кристаллическая форма является кристаллической формой III; при этом порошковая рентгеновская дифрактограмма имеет характерные пики при значениях  $2\theta$   $8,47 \pm 0,2^\circ$ ,  $16,87 \pm 0,2^\circ$ ,  $17,47 \pm 0,2^\circ$ ,  $22,13 \pm 0,2^\circ$  и  $28,66 \pm 0,2^\circ$ . Кристаллическая форма III обладает хорошей физической и химической стабильностью. Способ получения кристаллической формы обладает преимуществами, заключающимися в простоте операций и высокой повторяемости.

202491152

A1

A1

202491152

## КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА НУКЛЕОЗИДНОГО СОЕДИНЕНИЯ ИЗОБУТИРАТА И СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

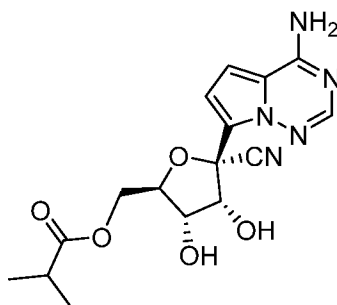
Настоящее изобретение принадлежит к области медицины и относится к кристаллической форме нуклеозидного соединения изобутирата, а также способу получения.

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Новый коронавирус 2019 (тяжелый острый респираторный коронавирусный синдром 2, SARS-CoV-2) представляет собой оболочечный, одноцепочечный РНК-вирус, который принадлежит к коронавирусам рода  $\beta$ . Подобно SARS и MERS, геном SARS-CoV-2 кодирует неструктурные белки, в том числе 3-химотрипсин-подобную протеазу (3CLPro), папаин-подобную протеазу (PLPro), хеликазу и РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRp), а также структурные белки, такие как поверхностные (spike) гликопротеины и вспомогательные белки. Поверхностный spike-белок SARS-CoV-2 связывает ангиотензин, превращая рецептор фермента 2 (ACE2) на поверхности клеток человека для инфицирования респираторных эпителиальных клеток человека. Попав в клетку-хозяина, вирус распадается, а нуклеокапсид и вирусная РНК высвобождаются в цитоплазму. Открытая рамка считывания на 5'-конце вирусной РНК (ORF1a/b) кодирует полипротеины (pp1a и pp1ab), играющие важную роль в процессинге и созревании ферментов, требуемых для вирусной репликации. PP1a и PP1ab могут быть расщеплены PLPro и 3CLPro для продуцирования неструктурных белков, в том числе хеликазы и РНК-зависимой РНК-полимеразы и т. д., так что они играют ключевую роль в транскрипции и репликации SARS-CoV-2. В настоящее время эти четыре белка, включающие в себя поверхностный spike-гликопротеин рецептора распознавания коронавируса, а также 3CLPro, PLPro и RdRp, являются важными белками, вовлеченными в процесс вирусной репликации и транскрипции, а также очень привлекательными мишенями для

разработки противовирусных лекарственных средств.

Соединение формулы А является нуклеозидным аналогом, действующим на RdRp, а также имеющим хорошую пероральную биодоступность и противокоронавирусную активность как *in vitro*, так и *in vivo*, так что заявителем настоящей заявки были поданы заявки на получение патента, в которых описано применение этого соединения для лечения вирусной инфекции и в процессе синтеза; для получения подробной информации см. заявки на выдачу патента Китая №№ 202111083730.9 и 202110621245.6.



**A**

Полиморфизм лекарственных средств является общим явлением в исследованиях лекарственных средств и важным фактором, влияющим на качество лекарственного средства. Различные кристаллические формы одного и того же лекарственного средства имеют существенно отличающийся внешний вид, растворимость, точку плавления, период распада, биодоступность и т. д., а также оказывают различное воздействие на стабильность, биодоступность и эффективность и т. д. Таким образом, полиморфизм лекарственного средства следует полностью учитывать в исследовании лекарственного средства.

Авторами изобретения было проведено соответствующее исследование на кристаллических формах соединения формулы А и найдена кристаллическая форма, обладающая преимуществами, заключающимися в простом процессе получения, хорошей стабильности и высокой растворимости.

## **РАСКРЫТИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

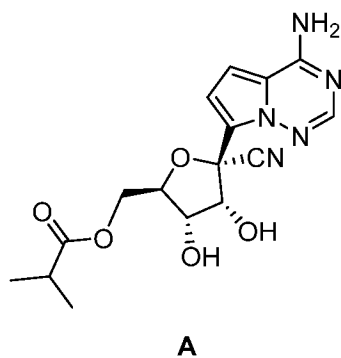
Настоящее изобретение в основном относится к кристаллической форме III соединения формулы А. Частичные кристаллические формы, представленные в

настоящем документе, обладают преимуществами, заключающимися в простом процессе получения, высокой воспроизводимости, делающей вклад в промышленное производство, хорошей физической и химической стабильности, подходящей для составов.

Кроме того, в другом аспекте настоящего изобретения представлен способ получения, композиция и применение, *и т. д.*, кристаллической формы III соединения формулы A.

В первом аспекте настоящего изобретения представлена кристаллическая форма соединения формулы A.

Кристаллическая форма III соединения формулы A,



Согласно некоторым вариантам реализации, порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы III соединения формулы A имеет характерные пики при значениях  $2\theta$   $8,47 \pm 0,2^\circ$ ,  $16,87 \pm 0,2^\circ$ ,  $17,47 \pm 0,2^\circ$ ,  $22,13 \pm 0,2^\circ$  и  $28,66 \pm 0,2^\circ$ .

Согласно некоторым вариантам реализации, порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы III соединения формулы A имеет характерные пики при значениях  $2\theta$   $8,47 \pm 0,2^\circ$ ,  $16,87 \pm 0,2^\circ$ ,  $17,47 \pm 0,2^\circ$ ,  $22,13 \pm 0,2^\circ$ ,  $28,66 \pm 0,2^\circ$ ,  $10,52 \pm 0,2^\circ$ ,  $11,80 \pm 0,2^\circ$ ,  $14,04 \pm 0,2^\circ$ .

Согласно некоторым вариантам реализации, порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы III соединения формулы A имеет характерные пики при значениях  $2\theta \pm 0,2^\circ$  8,475, 10,523, 11,808, 14,043, 15,331, 16,878, 17,470, 20,293, 21,106, 22,131, 23,733, 24,074, 24,545, 24,915, 25,688, 26,147, 26,528, 26,778, 27,526, 28,079, 28,669, 30,126, 30,783, 31,044, 31,689, 32,110, 32,793, 33,304, 34,868, 35,431, 35,746, 36,494, 37,007, 37,887.

Согласно некоторым вариантам реализации, порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы III соединения формулы A по существу является такой, как изображено на Фиг. 1; кривая дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы III соединения формулы A по существу является такой, как изображено на Фиг. 4; кривая термогравиметрического анализа (ТГА) по существу является такой, как изображено на Фиг. 5; согласно некоторым вариантам реализации, кристаллическая форма III является по сути чистой, а также кристаллическая форма III по сути не имеет одной или более других кристаллических форм.

Во втором аспекте настоящего изобретения представлен способ получения кристаллической формы III соединения формулы A, описанной в первом аспекте.

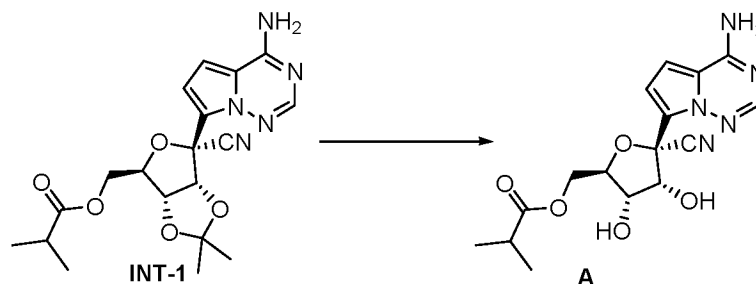
Способ получения кристаллической формы III соединения формулы A описанной в первом аспекте, включает этапы, на которых:

растворяют соединение формулы A в воде при комнатной температуре, охлаждают до температуры от  $-5,0^{\circ}\text{C}$  до  $5,0^{\circ}\text{C}$ , добавляют растворитель сложных эфиров, осаждают твердые вещества, фильтруют и выпаривают растворитель в фильтровальный осадок с получением кристаллической формы.

На каждые 100 грамм соединения формулы A количество используемой воды может составлять от 200 мл до 500 мл, а количество используемого растворителя сложных эфиров может составлять от 100 мл до 200 мл. Согласно некоторым вариантам реализации, на каждый 1 грамм соединения формулы A количество используемой воды может составлять от 50 мл до 300 мл, а количество используемого растворителя сложных эфиров может составлять от 50 мл до 200 мл. Согласно некоторым вариантам реализации, растворитель сложных эфиров выбран из метилформиата, этилацетата или изобутилацетата и т. д.

Согласно некоторым вариантам реализации, способ получения кристаллической формы III включает этапы, на которых: добавляют воду, органическую кислоту и INT-1 в реакционный сосуд при температуре от  $20^{\circ}\text{C}$  до  $30^{\circ}\text{C}$ ; перемешивают в течение более 24 часов при комнатной температуре; отбирают пробу и тестируют конечную точку реакции (если площадь пика INT-2

составляет менее 0,5%, то считается, что реакция завершена); охлаждают до температуры от -5,0°C до 5,0°C; добавляют растворитель сложных эфиров; добавляют щелочной водный раствор для регулировки значения pH до 7-8; перемешивают в течение более 1 часа; фильтруют; промывают фильтровальный осадок водой.



Согласно некоторым вариантам реализации, органическая кислота представляет собой муравьиную кислоту или уксусную кислоту, а объемное соотношение органической кислоты к воде составляет от 3:1 до 1:1; предпочтительно, приблизительно 2:1; растворитель сложных эфиров выбран из метилформиата, этилацетата или изобутилацетата, и т. д.

В третьем аспекте настоящего изобретения представлена композиция.

Композиция содержит кристаллическую форму из первого аспекта и фармацевтически приемлемый адъювант.

В пересчете на массовое соотношение, кристаллическая форма составляет по меньшей мере 0,05%-95% всей массы композиции.

В четвертом аспекте настоящего изобретения представлено применение вышеуказанной кристаллической формы или вышеуказанной композиции.

Композиция содержит компоненты традиционной китайской медицины и/или компоненты западной медицины. Компоненты западной медицины включают в себя апилимод, R82913, DS-6930, ONO 5334, ремдесивир, озельтамивира фосфат, тетрандрин, клофазимин, астемизол, рекомбинантный ангиотензинпревращающий фермент 2 человека или фавипиравир, и/или по меньшей мере одну их фармацевтически приемлемую соль.

Применение кристаллической формы из первого аспекта или композиции из третьего аспекта предполагает применение для производства продукта для

профилактики, облегчения и/или лечения вирусной инфекции или ее репликации или распространения, или ее цитопатических эффектов.

Применение кристаллической формы из первого аспекта или композиции из третьего аспекта предполагает ее применение для производства продукта для профилактики, облегчения и/или лечения коронавирусной инфекции, или репликации, или распространения ее гомологичного варианта, и ее цитопатических эффектов.

Коронавирус включает в себя MHV-A59, HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-NKU1, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, вирус гепатита мышей, кошачий вирус инфекционного перитонита, собачий коронавирус, коронавирус крупного рогатого скота, птичий вирус инфекционного бронхита или коронавирус свиньи.

### **Полезные эффекты**

По сравнению с уровнем техники, настоящее изобретение обеспечивает следующие технические результаты: кристаллическая форма III соединения формулы A, раскрытая в настоящем документе, обладает хорошей физической и химической стабильностью, что способствует хранению и удовлетворяет требованию стабильности лекарственного средства, а также она обладает хорошей растворимостью и высокой биодоступностью; способ получения является простым и выгодным для промышленных масштабов.

### **Определения**

Если не указано иное, предполагается, что следующие термины и выражения, используемые в настоящем документе, имеют следующие значения.

«Соединение по настоящему изобретению» относится к соединению формулы A или его фармацевтически приемлемой соли, таутомеру, полиморфу, изомеру или сольвату. Подобным образом, «соединение по настоящему изобретению» относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, таутомеру, полиморфу, изомеру или сольвату.

«Соединение А» и «соединение формулы А» в настоящем изобретении представляют собой одно и то же соединение.

Термин «кристаллическая форма» относится к кристаллической структуре, образованной разным расположением молекул в структуре решетки за счет внутримолекулярного или межмолекулярного связывания.

Термин «по существу чистая» означает, что кристаллическая форма по существу не имеет одной или более других кристаллических форм, при этом степень чистоты составляет по меньшей мере 60% или по меньшей мере 70%, или по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 93%, или по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 98%, или по меньшей мере 99%, и в дополнение к этой основной кристаллической форме, в нее также может быть подмешано небольшое количество другой кристаллической формы. Массовая доля других кристаллических форм составляет менее 20% или менее 10%, или менее 5%, или менее 3%, или менее 1%, или менее 0,5%, или менее 0,1%, или менее 0,01%.

Термин «по сути не имеет одной или более других кристаллических форм» означает, что массовая доля других кристаллических форм в общей массе составляет менее 20% или менее 10%, или менее 5%, или менее 3%, или менее 1%, или менее 0,5%, или менее 0,1%, или менее 0,01%.

Термин «по существу является такой, как изображено на Фиг.» означает, что по меньшей мере 50% или по меньшей мере 60%, или по меньшей мере 70%, или по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 99% характерных пиков, существующих в порошковой рентгеновской дифрактограмме, появляются в заданной порошковой рентгеновской дифрактограмме.

В контексте настоящего изобретения, независимо от того, используются ли такие слова, как «приблизительно» или «около», все раскрытые в настоящем документе числовые значения являются приблизительными. Каждое числовое значение может отличаться на 1%, 2%, 5%, 7%, 8%, 10%, 15% или 20% и т. д. Если указано число со значением N, то под ним будет подразумеваться любое число,



имеющее значение N+/-1%, N+/-2%, N+/-3%, N+/-5%, N+/-7%, N+/-8%, N+/-10%, N+/-15% или N+/-20%, где «+/-» означает плюс или минус. Если указан числовой диапазон, имеющий нижний предел RL и верхний предел RU, то любое число, входящее в этот диапазон, считается раскрытым. В частности, раскрыты следующие числа, входящие в диапазон:  $R=RL+K*(RU-RL)$ , где K – это переменная в диапазоне от 1% до 100% с шагом 1%. Например, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%.....50%, 51%, 52%.....95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%. Более того, также раскрыт любой числовой диапазон, заданный двумя числами R, как определено выше.

В контексте настоящего изобретения все значения  $2\theta$  в порошковой рентгеновской дифрактограмме выражены в градусах ( $^{\circ}$ ).

«Об/об» означает объемное отношение.  $IC_{50}$  означает половинную ингибирующую концентрацию.

«Мас.%» означает массовую долю компонента в общей массе смеси.

В настоящем изобретении «комнатная температура» относится к температуре окружающей среды, диапазон которой составляет от приблизительно  $10^{\circ}\text{C}$  до приблизительно  $40^{\circ}\text{C}$ . Согласно некоторым вариантам реализации, «комнатная температура» относится к температуре в диапазоне от приблизительно  $20^{\circ}\text{C}$  до приблизительно  $30^{\circ}\text{C}$ ; согласно другим вариантам реализации, «комнатная температура» относится к температуре в диапазоне от приблизительно  $25^{\circ}\text{C}$  до приблизительно  $30^{\circ}\text{C}$ ; согласно некоторым другим вариантам реализации, «комнатная температура» относится к температуре  $10^{\circ}\text{C}$ ,  $15^{\circ}\text{C}$ ,  $20^{\circ}\text{C}$ ,  $25^{\circ}\text{C}$ ,  $30^{\circ}\text{C}$ ,  $35^{\circ}\text{C}$ ,  $40^{\circ}\text{C}$  и т. д.

Термин «лечить», используемый в настоящем документе, если не указано иное, означает нейтрализацию, облегчение нарушения или состояния, к которому относится данный термин, или одного или более симптомов такого нарушения или состояния, или ингибирование прогрессирования нарушения или состояния, или одного или более симптомов такого нарушения или состояния, или профилактику нарушения или состояния, или одного или более симптомов такого нарушения или состояния. Термин «лечение», используемый в настоящем документе, относится к

действию лечения, которое подразумевается под термином «лечить», определение которого приведено выше.

### **Инструментальные параметры**

Если в описании параметров не указано иное, все приведенные ниже анализы проводятся при комнатной температуре.

### **Исследования порошковой рентгеновской дифракции**

Порошковые рентгеновские дифрактограммы получали с помощью рентгеновского дифрактометра PANalytical Empyrean, произведенного в Нидерландах и оснащенного предметным столиком по типу пропускание-отражение с автоматизированным держателем образцов с нулевым фоном 3\*15. Использованным источником излучения был (Cu,  $k\alpha$ ,  $K\alpha_1(\text{Å}):1,540598$ ;  $K\alpha_2(\text{Å}):1,544426$ ; отношение интенсивности  $K\alpha_2/K\alpha_1$ : 0,50), причем напряжение было установлено на значение 45 КВ, а сила тока была установлена на значение 40 мА. Расходимость пучка рентгеновских лучей, т. е. эффективный размер удержания рентгеновских лучей на образце, составляла 6,6 мм. Использовали режим непрерывного сканирования  $\theta$ - $\theta$  и получали эффективный диапазон  $2\theta$  от  $3^\circ$  до  $40^\circ$ . Соответствующее количество образца помещали в положение кольцевой канавки стойки для образца с нулевым фоном в условиях окружающей среды (приблизительно от  $18^\circ\text{C}$  до  $32^\circ\text{C}$ ), образец слегка прижимали прозрачным предметным стеклом для получения плоской поверхности и фиксировали стойку для образца с нулевым фоном. Образцы сканировали с шагом сканирования  $0,013^\circ$  в диапазоне  $2\theta$  от  $3^\circ$  до  $40^\circ \pm 0,2^\circ$  с получением традиционной порошковой рентгеновской дифрактограммы. Программным обеспечением, которое использовали для сбора данных, была программа Data Collector, при этом данные анализировали и представляли с помощью Data Viewer и HighScore Plus.

### **Выявление кристаллических форм с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ)**

Инструментом, который использовали для анализа жидкостной хроматографией, был инструмент серии Agilent HPLC 1260, который используют для анализа стабильности образцов в твердом состоянии.

## ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На Фигуре 1 изображена порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы III, полученной в примерах настоящего изобретения.

На Фигуре 2 изображена порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы III, полученной в примерах настоящего изобретения, при хранении в различных условиях.

На Фигуре 3 изображена порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы III, полученной в примерах настоящего изобретения, при растворении в различных растворителях.

На Фигуре 4 изображена кривая дифференцирующей сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы III, полученной в примерах настоящего изобретения.

На Фигуре 5 изображена кривая термогравиметрического анализа (ТГА) кристаллической формы III, полученной в примерах настоящего изобретения.

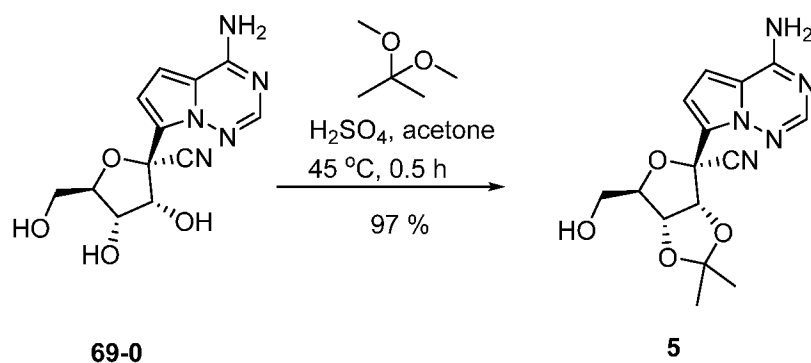
## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Для того, чтобы специалист в данной области техники смог лучше понять технические решения по настоящему изобретению, далее будут раскрыты неограничивающие варианты реализации, описывающие настоящее изобретение более подробно.

Реагенты, используемые в изобретении, доступны в продаже или могут быть получены способами, описанными в настоящем документе.

В настоящем изобретении мкМ означает микромоли на литр; ммоль означать миллимоль; экв. означает эквивалент; aw означает активность воды.

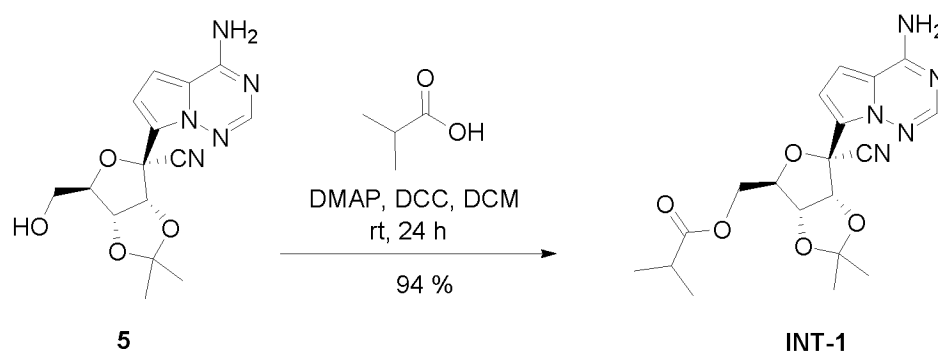
**Пример 1. Синтез (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4] триазин-7-ил)-6-(гидроксиметил-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбонитрил (соединение 5)**



5,62 г соединения 69-0 растворяли в 30 мл ацетона, добавляли 11,50 мл 2,2-диметоксипропана и 1,34 мл 98% серной кислоты, перемешивали при температуре 45°C в течение получаса и охлаждали до комнатной температуры, и удаляли органический растворитель путем ротационного испарения. Смесь трижды экстрагировали 100 мл этилацетата и 100 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, слои этилацетата объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали для удаления сульфата натрия. Органический растворитель удаляли путем ротационного испарения и очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат (об/об) = 1/2) с получением 6,20 г соединения 5 (твердое вещество белого цвета, выход 97%). Исследовали спектр водорода полученного соединения 5, и результаты исследования были следующими:

Спектр водорода:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*)  $\delta$  7,95 (s, 1H), 7,11 (d,  $J = 4,7$  Гц, 1H), 6,69 (dd,  $J = 4,8, 2,4$  Гц, 1H), 5,77 (s, 2H), 5,42 (d,  $J = 6,6$  Гц, 1H), 5,24 (dd,  $J = 6,6, 2,4$  Гц, 1H), 4,67 (q,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 3,99 (dd,  $J = 12,5, 1,9$  Гц, 1H), 3,84 (dd,  $J = 12,5, 1,7$  Гц, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).

**Пример 2. Синтез ((3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-(4-аминопирроло[2,1-*f*][1,2,4] триазин-7-ил)-6-циано-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-*d*][1,3]диоксол-4-ил)метилизобутират (соединение INT-1)**

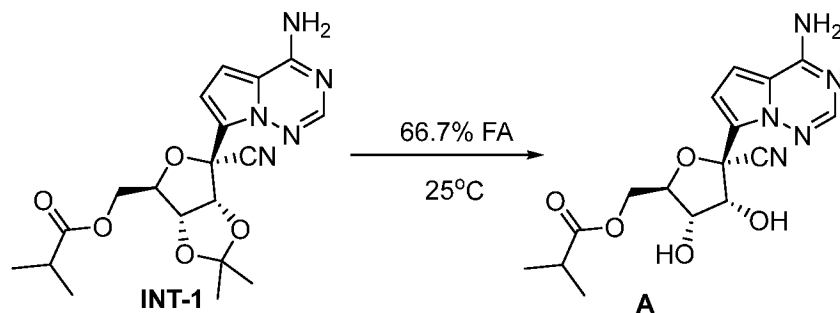


1,50 г соединения 5 растворяли в 15 мл дихлорметана, и к нему добавляли 0,42 мл изомасляной кислоты и 55,40 мг 4-диметиламинопиридина, и после перемешивания в течение 10 мин добавляли 1,02 г дициклогексилкарбодиимида, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат (об/об) = 1/1) с получением 1,71 г соединения INT-1 (твердое вещество белого цвета, выход 94%). Исследовали спектр водорода полученного соединения INT-1, и результаты исследования были следующими:

Спектр водорода:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , ZQF-RD01-2)  $\delta$  (частей на миллион): 7,99 (s, 1H), 6,99 (d,  $J=4,6$  Гц, 1H), 6,62 (d,  $J=4,6$  Гц, 1H), 5,72 (br, 2H), 5,49 (d,  $J=6,8$  Гц, 1H), 4,93-4,90 (dd,  $J=6,8$  Гц, 4,3 Гц, 1H), 4,61-4,58 (q,  $J=4,4$  Гц, 1H), 4,44-4,26 (m, 2H), 2,61-2,50 (m, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,17-1,14 (q,  $J=3,8$  Гц, 6H).

Спектр углерода:  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , ZQF-RD01-2)  $\delta$  (частей на миллион): 176,7, 155,2, 147,3, 123,5, 117,2, 116,7, 115,6, 112,6, 100,0, 83,8, 83,0, 82,0, 81,4, 63,1, 33,8, 26,4, 25,6, 18,9.

**Пример 3. Синтез ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилизобутирата(соединение А)**



В реакционный сосуд добавляли воду (310 мл) при температуре 20-30°C, добавляли муравьиную кислоту (620 мл), а затем добавляли INT-1 (1,0 экв., 93 г), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение более 24 часов, отбирали образец и определяли конечную точку реакции (если площадь пика INT-1 составляет менее 0,5%, то считается, что реакция завершилась), смесь охлаждали до температуры -5,0°C, добавляли этилацетат (186 мл), добавляли 50% водного раствора карбоната натрия для регулировки pH до значения 7-8, смесь перемешивали в течение более 1 часа, фильтровали, а фильтровальный осадок промывали водой (288 мл x 3) с получением соединения А.

#### Пример 4: определение характеристик кристаллической формы

В отношении соединения, полученного в Примере 1, проводили определение с помощью порошковой рентгеновской дифракции, дифференцирующей сканирующей калориметрии и термогравиметрического анализа. Результаты показаны на Фигурах 1-3 соответственно. Была получена новая кристаллическая форма соединения А, именуемая кристаллической формой III.

#### Пример 5: Определение кристаллической формы посредством динамической адсорбции водяного пара

Результаты испытания посредством динамической адсорбции водяного пара продемонстрировали, что кристаллическая форма III не обладает гигроскопичностью. В условиях 80% отн. вл. и температуры 25°C увеличение массы составило менее 0,2% и кристаллическая форма не менялась после испытания, что доказывает хорошую стабильность кристаллической формы III.

### Пример 6: Эксперимент с измельчением кристаллической формы III

Кристаллическую форму III измельчали вручную с раствором и толкли в течение 5 минут, а также испытывали XRPD измельченного твердого вещества. После измельчения в течение пяти минут кристаллическая структура не изменилась, что свидетельствовало о хорошей физической стабильности кристаллической формы III.

### Пример 7: Испытание стабильности в твердом состоянии

Некоторое количество кристаллической формы III соединения А в качестве образца помещали в условия 40 °C/отн. вл. 75% (открытые) и 60 °C (закрытые) на одну неделю, а также испытывали XRPD и ВЭЖХ образца. Результаты показаны в таблице ниже. Кристаллическая форма III была физически и химически стабильной в двух условиях ускорения в течение 14 дней.

Таблица 1 Результаты испытание стабильности в твердом состоянии

Образец	Исходная чистота (Площадь пика, %)	Чистота-неделя 1 (Площадь пика, %)		Кристалл-неделя 1	
		60 °C и закрытые	40 °C /отн. вл. 75% RH, открытые	60 °C и закрытые	40 °C /отн. вл. 75% RH, открытые
Образец 1	99,71%	99,71%	99,68%	Без изменений	Без изменений
Образец 2		99,65%	99,71%	Без изменений	Без изменений

### Пример 8: Результаты испытания растворимости

Результаты испытания растворимости кристаллической формы III соединения А в биологической среде (SGF, FaSSIF и FeSSIF) и воде при температуре 37 °C показаны в таблице ниже. Кристаллическая форма III обладает

наивысшей растворимостью в SGF (>7 мг/мл). Растворимость в чистой воде, FeSSIF и FaSSIF во всех случаях составила более 1 мг/мл. После испытания растворимости каких-либо значительных изменений значения pH раствора не наблюдалось.

Таблица 2: Результаты испытания растворимости

Растворитель	Растворимость (мг/мл)			XRPD (24 ч)	pH (24 ч)
	0,5 ч	2 ч	24 ч		
SGF (pH=1,20)	>7*			N/A	1,37
FeSSIF (pH=4,97)	1,63	1,66	1,68	Кристаллическая форма III	4,96
FaSSIF (pH=6,53)	1,22	1,26	1,19	Кристаллическая форма III	6,50
Вода (pH=6,67)	1,11	1,22	1,24	Кристаллическая форма III	6,43

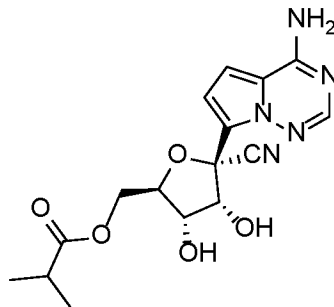
\*Визуальное наблюдение

Способ по настоящему изобретению был описан при помощи предпочтительных вариантов реализации, однако очевидно, что специалист в данной области техники сможет осуществить любые их перестановки, изменения или комбинации соответствующим образом для того, чтобы реализовать и применить настоящее изобретение без выхода за рамки содержания, сущности и объема настоящего изобретения. При рассмотрении настоящего изобретения специалист в данной области техники сможет определить и улучшить параметры процесса соответствующим образом. Следует отметить, что специалисту в данной области техники может быть полностью понятно, что могут быть осуществлены некоторые модификации изобретения в рамках его объема.



## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма соединения формулы А,



А

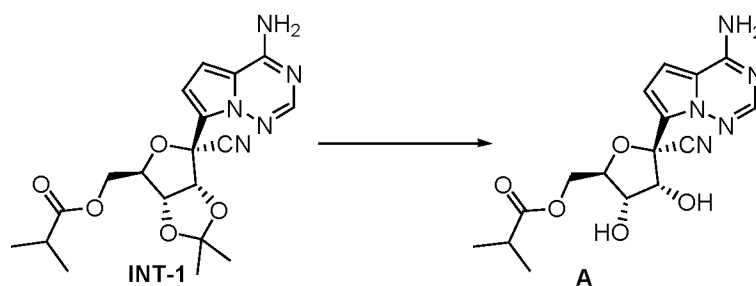
отличающаяся тем, что порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы III имеет характерные пики при значениях  $2\theta$   $8,47 \pm 0,2^\circ$ ,  $16,87 \pm 0,2^\circ$ ,  $17,47 \pm 0,2^\circ$ ,  $22,13 \pm 0,2^\circ$  и  $28,66 \pm 0,2^\circ$ .

2. Кристаллическая форма по п. 1, отличающаяся тем, что порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы III имеет характерные пики при значениях  $2\theta$   $8,47 \pm 0,2^\circ$ ,  $16,87 \pm 0,2^\circ$ ,  $17,47 \pm 0,2^\circ$ ,  $22,13 \pm 0,2^\circ$ ,  $28,66 \pm 0,2^\circ$ ,  $10,52 \pm 0,2^\circ$ ,  $11,80 \pm 0,2^\circ$ ,  $14,04 \pm 0,2^\circ$ .

3. Кристаллическая форма по п. 1, отличающаяся тем, что порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы III имеет характерные пики при значениях  $2\theta \pm 0,2^\circ$   $8,475$ ,  $10,523$ ,  $11,808$ ,  $14,043$ ,  $15,331$ ,  $16,878$ ,  $17,470$ ,  $20,293$ ,  $21,106$ ,  $22,131$ ,  $23,733$ ,  $24,074$ ,  $24,545$ ,  $24,915$ ,  $25,688$ ,  $26,147$ ,  $26,528$ ,  $26,778$ ,  $27,526$ ,  $28,079$ ,  $28,669$ ,  $30,126$ ,  $30,783$ ,  $31,044$ ,  $31,689$ ,  $32,110$ ,  $32,793$ ,  $33,304$ ,  $34,868$ ,  $35,431$ ,  $35,746$ ,  $36,494$ ,  $37,007$ ,  $37,887$ .

4. Кристаллическая форма по п. 1, отличающаяся тем, что порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы III по существу является такой, как изображено на Фиг. 1.

5. Способ получения кристаллической формы III по любому из пп. 1-4, включающий этапы, на которых: добавляют воду, органическую кислоту и INT-1 в реакционный сосуд при температуре от  $20^\circ\text{C}$  до  $30^\circ\text{C}$ ; перемешивают в течение более 24 часов при комнатной температуре; после завершения реакции охлаждают до температуры от  $-5,0^\circ\text{C}$  до  $5,0^\circ\text{C}$ ; добавляют растворитель сложных эфиров; добавляют щелочной водный раствор для регулировки значения pH до 7-8; перемешивают в течение более 1 часа; фильтруют; промывают фильтровальный осадок водой; сушат;



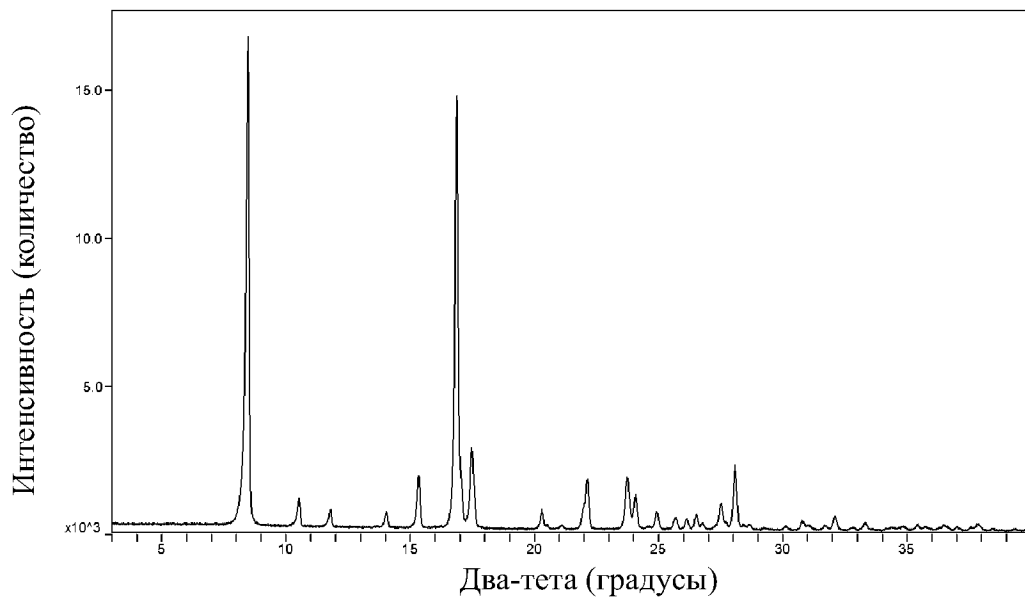
6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что органическая кислота представляет собой муравьиную кислоту или уксусную кислоту, а объемное соотношение органической кислоты к воде составляет от 3:1 до 1:1.

7. Способ по п. 5, отличающийся тем, что растворитель сложных эфиров выбран из одного или более из метилформиата, этилацетата или изобутилацетата.

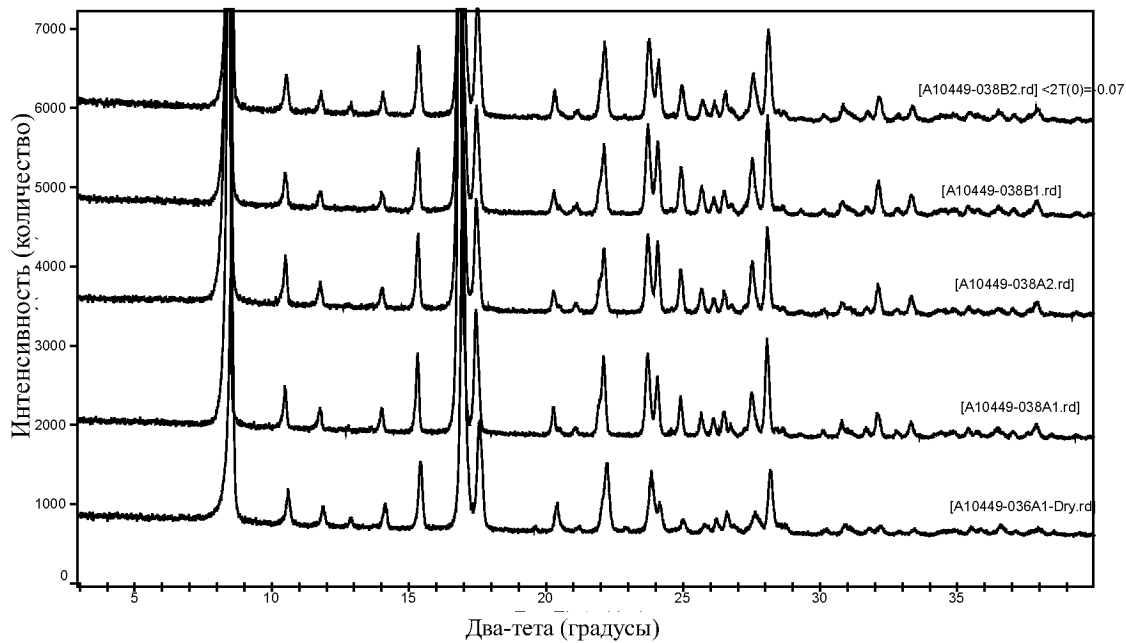
8. Композиция, содержащая кристаллическую форму по любому из пп. 1-4 и фармацевтически приемлемый адъювант.

9. Применение кристаллической формы по любому из пп. 1-4 или композиции по п. 8 для производства продукта для профилактики, облегчения и/или лечения коронавирусной инфекции, или репликации, или распространения ее гомологичного варианта, и ее цитопатических эффектов.

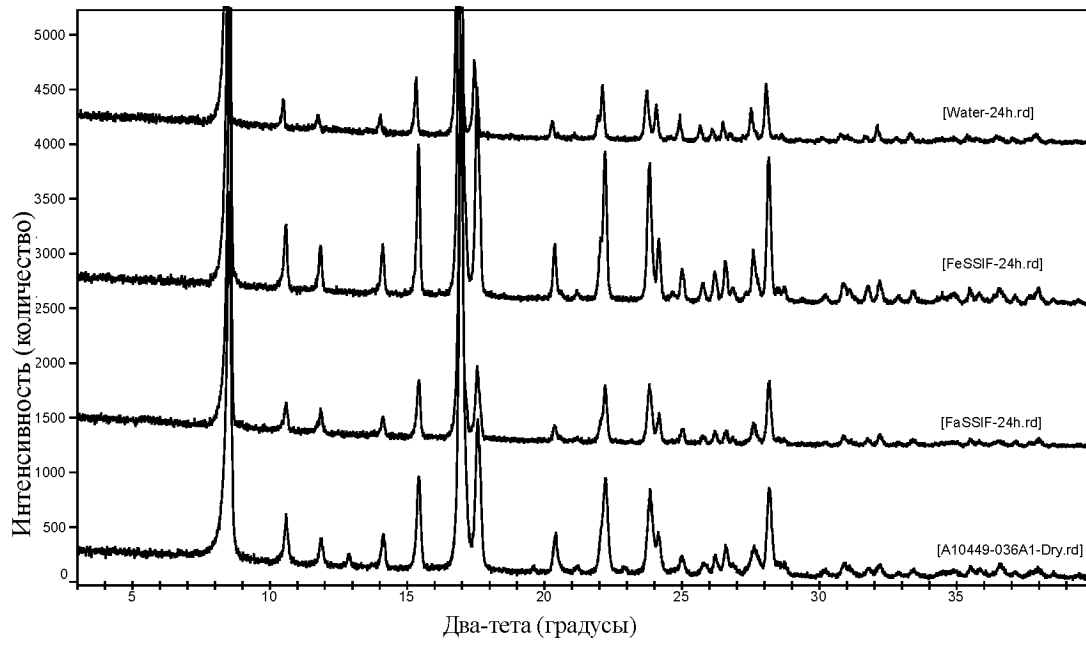
10. Применение по п. 9, отличающееся тем, что коронавирус включает в себя MHV-A59, HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, вирус гепатита мышей, кошачий вирус инфекционного перитонита, собачий коронавирус, коронавирус крупного рогатого скота, птичий вирус инфекционного бронхита или коронавирус свиньи.



Фиг. 1

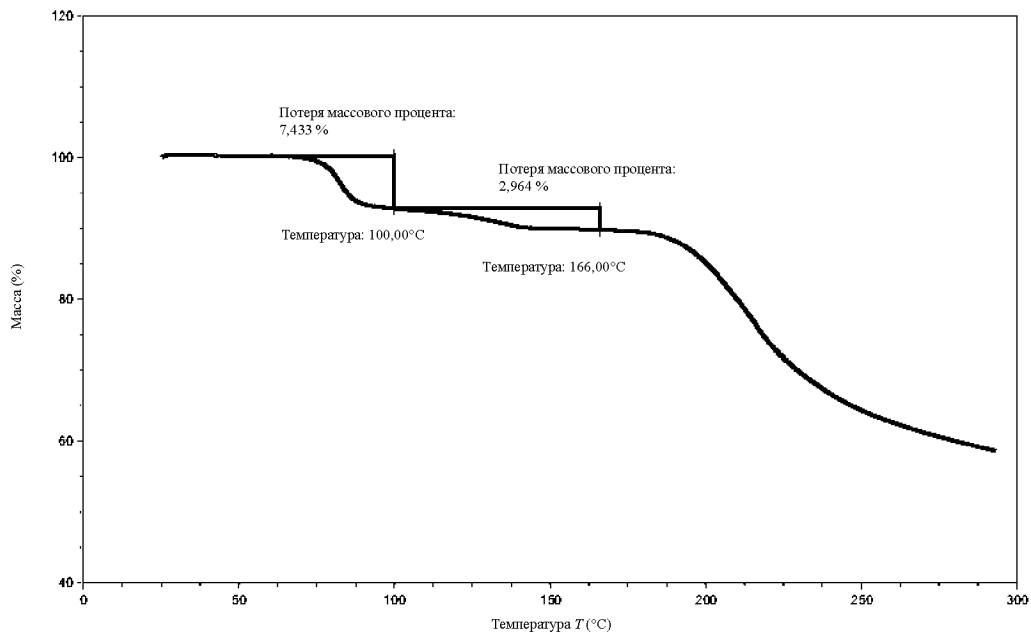


Фиг. 2



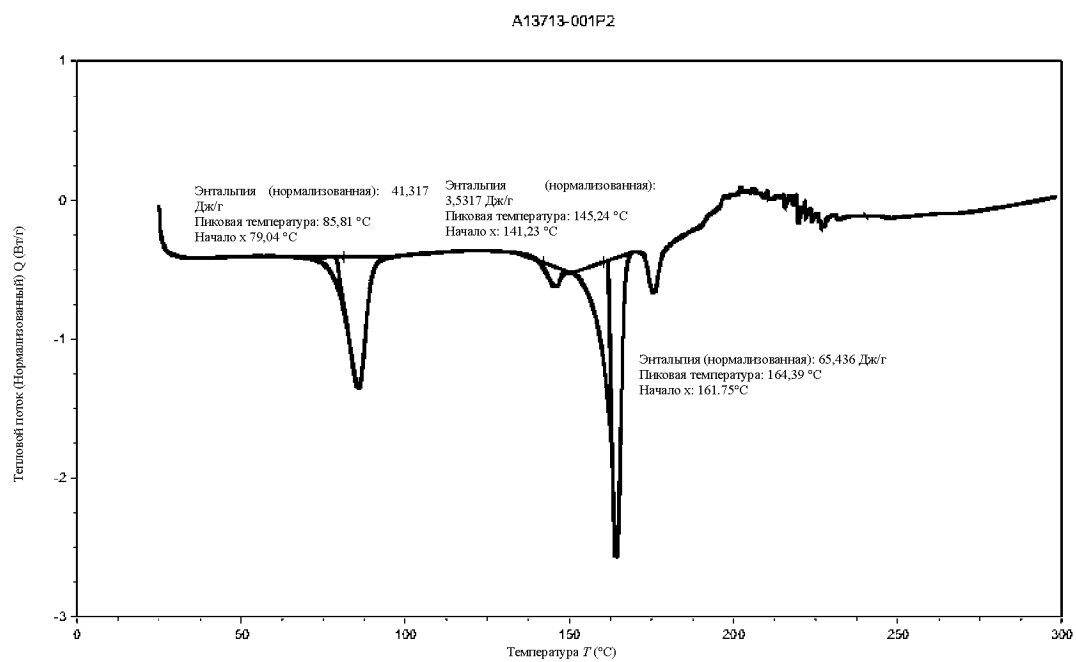
Фиг. 3

A13713-001P2



TA Instruments Trios V4.3.0.38388

Фиг. 4



TA Instruments Trios V4.3.0.38388

Фиг. 5