

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491378 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.09.25

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

(22) Дата подачи заявки
2022.05.17

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА НУКЛЕОЗИДНОГО СОЕДИНЕНИЯ

(31) 202111593324.7

(32) 2021.12.23

(33) CN

(86) PCT/CN2022/093339

(87) WO 2023/115795 2023.06.29

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

(72) Изобретатель:

Ли Шо, Ли Гуаньгуань, Лю
Синьцзюнь, Ли Инцзюнь, Чжоу
Цифань (CN)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Согласно настоящему изобретению предложена кристаллическая форма нуклеозидного соединения. Кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму I ATV014, которая обладает хорошей растворимостью и термической стабильностью, а также лучшей биодоступностью и профилем растворения в конкретных составах. Хорошая проницаемость и термическая стабильность кристаллической формы делают ее подходящей для применения в конкретных фармацевтических составах.

202491378
A1

202491378

A1

ОПИСАНИЕ

КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА НУКЛЕОЗИДНОГО СОЕДИНЕНИЯ

5 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к технической области фармацевтики и относится к кристаллической форме нуклеозидного соединения.

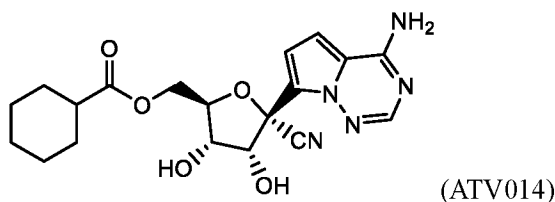
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

- 10 Новый коронавирус представляет собой оболочечный одноцепочечный РНК-вирус, принадлежащий к коронавирусам β -рода. Подобно SARS и MERS, геном SARS-CoV-2 кодирует неструктурные белки: 3-химотрипсин-подобную протеазу (3CLpro), папаин-подобную протеазу (PLpro), геликазу и РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRp); структурные белки, такие как гликопротеин шиповидных отростков, и вспомогательные
- 15 белки. Поверхностный гликопротеин нового коронавируса связывается с рецептором ангиотензин-превращающего фермента (ACE2) на поверхности клеток человека, тем самым инфицируя эпителиальные клетки дыхательных путей человека. После попадания вируса в клетку-хозяина он распаковывается и высвобождает нуклеокапсидную и вирусную РНК в цитоплазму. 5'-концевая открытая рамка считывания (ORF1a/b) вирусной РНК кодирует
- 20 полипротеины (pp1a и pp1ab), которые играют решающую роль в процессинге и созревании ферментов, необходимых для репликации вируса. pp1a и pp1ab могут быть расщеплены папаин-подобной протеазой (PLpro) и 3-химотрипсин-подобной протеазой (3CLpro) с получением неструктурных белков, включая РНК-зависимую РНК-полимеразу, геликазу и т.д., которые имеют решающее значение для транскрипции и репликации нового
- 25 коронавируса. В настоящее время поверхностный гликопротеин шиповидных отростков нового коронавируса, который распознает рецептор, и ключевые белки, участвующие в процессах репликации и транскрипции - 3CLpro, PLpro и RdRp - являются четырьмя очень привлекательными мишенями для разработки противовирусного препарата.

- В ходе предыдущих исследований Ремдесивира и его соединения-предшественника GS-441524 (Li, et al., J. Med. Chem. 2020), было обнаружено, что GS-441524 проявляет превосходную противовирусную активность по сравнению с Ремдесивиром в тестах на
- 30 активность *in vivo* у мышей. Хотя механизм действия соединения GS-441524 аналогичен механизму действия Ремдесивира, он демонстрирует лучшую безопасность. Таким образом, заявитель подал патент (заявка № или патент № 202011000517.2), описывающий применение
- 35 соединения GS-441524 в качестве лекарственного средства для профилактики, облегчения и/или лечения SARS-CoV-2.

Соединение, представленное формулой ATV014, представляет собой производное соединения GS-441524. В результате исследований автора было обнаружено, что соединение, представленное формулой ATV014, проявляет лучшую активность и биодоступность по

сравнению с соединением GS-441524.



5 Лекарственное средство может иметь различные твердые формы, и различные твердые формы одного и того же лекарственного средства могут демонстрировать значительные различия во внешнем виде, растворимости, температуре плавления, скорости растворения, биодоступности и других аспектах. Эти различия могут также влиять на стабильность, биодоступность и эффективность препарата. Поэтому необходимо иметь новые твердые формы ATV014 с лучшими физико-химическими свойствами, особенно с относительно высокой растворимостью, хорошей стабильностью или высокой биодоступностью.

10

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Для решения описанных выше проблем настоящее изобретение предлагает следующие технические решения.

15 Согласно первому аспекту предложена кристаллическая форма соединения, представленного формулой (ATV014). Кристаллическая форма обладает хорошей физической стабильностью и химической стабильностью, низкой гигроскопичностью, которая полезна для длительного хранения, хорошей растворимостью и термической стабильностью, а также лучшей биодоступностью и профилем растворения в конкретных составах. Хорошая растворимость и термическая стабильность кристаллической формы делают ее подходящей для применения

20 в конкретных фармацевтических составах.

Согласно второму аспекту предложена фармацевтическая композиция, содержащая вышеупомянутую кристаллическую форму.

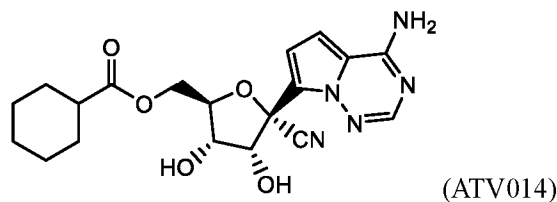
Согласно третьему аспекту предложено применение вышеупомянутой кристаллической формы или вышеупомянутой фармацевтической композиции.

25 Согласно четвертому аспекту предложен способ получения вышеупомянутой кристаллической формы.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

30 Согласно первому аспекту предложена кристаллическая форма соединения, представленная формулой (ATV014).

В настоящем изобретении соединение, представленное формулой (ATV014), называется ATV014



Настоящее изобретение направлено на изучение того, имеет ли ATV014 различные твердые формы, и было обнаружено, что соединение ATV014 имеет кристаллическую форму I. Рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы I ATV014 по существу такая, как показано на фиг. 1. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения кривая дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы I является по существу такой, как показывает кривая дифференциальной сканирующей калориметрии на фиг. 2. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения диаграмма кривой термогравиметрического анализа кристаллической формы I ATV014 является по существу такой, как показывает диаграмма кривой термогравиметрического анализа на фиг. 2.

Согласно некоторым вариантам реализации кристаллическая форма соединения ATV014 обладает по меньшей мере одной, или по меньшей мере двумя, или всеми из следующих характеристик (a)-(c): (a) порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы I является по существу такой, как показано на фиг. 1; (b) кривая дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы I является по существу такой, как показывает кривая дифференциальной сканирующей калориметрии на фиг. 2; и (c) кривая термогравиметрического анализа кристаллической формы I является по существу такой, как показывает кривая термогравиметрического анализа на фиг. 2.

Согласно некоторым вариантам реализации кристаллическая форма I ATV014 обладает следующими характеристиками:

(a) Рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы I является по существу такой, как показано на фиг. 1;

(b) кривая дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы I является по существу такой, как показывает кривая дифференциальной сканирующей калориметрии на фиг. 2; и

(c) диаграмма кривой термогравиметрического анализа кристаллической формы I является по существу такой, как показывает диаграмма кривой термогравиметрического анализа на фиг. 2.

Согласно некоторым вариантам реализации кристаллическая форма I ATV014 имеет спектр ПРД, который демонстрирует по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5 или по меньшей мере 6 отражений при 20 градусах, причем максимальная

интенсивность и спектр ПРД по существу такие, как показано на фиг. 1.

Согласно некоторым вариантам реализации кристаллическая форма I ATV014 демонстрирует характеристические пики при углах дифракции 2θ ПРД, составляющих $9,69\pm 0,2^\circ$, $9,84\pm 0,2^\circ$ и $18,70\pm 0,2^\circ$.

- 5 Согласно некоторым вариантам реализации порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы I ATV014 демонстрирует характеристические пики при углах дифракции 2θ , составляющих $9,69\pm 0,2^\circ$, $18,70\pm 0,2^\circ$ и $23,88\pm 0,2^\circ$, и демонстрирует характеристические пики при одном, двух или трех из углов дифракции 2θ , составляющих $9,84\pm 0,2^\circ$, $17,74\pm 0,2^\circ$ и $19,38\pm 0,2^\circ$.
- 10 Согласно некоторым вариантам реализации порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы I ATV014 демонстрирует характеристические пики при углах дифракции 2θ , составляющих $9,69\pm 0,2^\circ$, $18,70\pm 0,2^\circ$ и $23,88\pm 0,2^\circ$, и демонстрирует характеристические пики при одном или двух из углов дифракции 2θ , составляющих $9,84\pm 0,2^\circ$, $17,74\pm 0,2^\circ$ и $19,38\pm 0,2^\circ$.
- 15 Согласно некоторым вариантам реализации порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы I ATV014 демонстрирует характеристические пики при углах дифракции 2θ , составляющих $9,69\pm 0,2^\circ$, $9,84\pm 0,2^\circ$, $17,74\pm 0,2^\circ$, $18,70\pm 0,2^\circ$, $19,38\pm 0,2^\circ$ и $23,88\pm 0,2^\circ$, и демонстрирует характеристический пик при одном из углов дифракции 2θ , составляющих $13,19\pm 0,2^\circ$, $15,61\pm 0,2^\circ$ и $21,31\pm 0,2^\circ$.
- 20 Согласно некоторым вариантам реализации порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы I ATV014 демонстрирует характеристические пики при углах дифракции 2θ , составляющих $9,69\pm 0,2^\circ$, $9,84\pm 0,2^\circ$, $17,74\pm 0,2^\circ$, $18,70\pm 0,2^\circ$, $19,38\pm 0,2^\circ$ и $23,88\pm 0,2^\circ$, и демонстрирует характеристические пики при двух из углов дифракции 2θ , составляющих $13,19\pm 0,2^\circ$, $15,61\pm 0,2^\circ$ и $21,31\pm 0,2^\circ$.
- 25 Согласно некоторым вариантам реализации порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы I ATV014 демонстрирует характеристические пики при углах дифракции 2θ , составляющих $9,69\pm 0,2^\circ$, $9,84\pm 0,2^\circ$, $13,91\pm 0,2^\circ$, $15,61\pm 0,2^\circ$, $17,74\pm 0,2^\circ$, $18,70\pm 0,2^\circ$, $19,38\pm 0,2^\circ$, $21,31\pm 0,2^\circ$ и $23,88\pm 0,2^\circ$.

- 30 Согласно некоторым вариантам реализации порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы I ATV014 демонстрирует характеристические пики по меньшей мере при трех из углов дифракции 2θ , составляющих $9,69\pm 0,2^\circ$, $9,84\pm 0,2^\circ$, $13,91\pm 0,2^\circ$, $15,61\pm 0,2^\circ$, $17,74\pm 0,2^\circ$, $18,70\pm 0,2^\circ$, $19,38\pm 0,2^\circ$, $21,31\pm 0,2^\circ$ и $23,88\pm 0,2^\circ$.

- 35 Согласно некоторым вариантам реализации порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы I ATV014 демонстрирует характеристические пики при углах дифракции 2θ , составляющих $9,69\pm 0,2^\circ$, $9,84\pm 0,2^\circ$, $13,91\pm 0,2^\circ$, $15,61\pm 0,2^\circ$, $17,74\pm 0,2^\circ$, $18,70\pm 0,2^\circ$, $19,38\pm 0,2^\circ$, $21,31\pm 0,2^\circ$ и $23,88\pm 0,2^\circ$, и демонстрирует характеристические пики

при одном или обоих из углов дифракции 2θ , составляющих $17,41\pm 0,2^\circ$ и $26,01\pm 0,2^\circ$.

Согласно некоторым вариантам реализации порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы I ATV014 демонстрирует характеристические пики при углах дифракции 2θ , составляющих $9,69\pm 0,2^\circ$, $9,84\pm 0,2^\circ$, $13,91\pm 0,2^\circ$, $15,61\pm 0,2^\circ$, $17,74\pm 0,2^\circ$, $18,70\pm 0,2^\circ$, $19,38\pm 0,2^\circ$, $21,31\pm 0,2^\circ$ и $23,88\pm 0,2^\circ$, и демонстрирует характеристический пик при одном из углов дифракции 2θ , составляющих $17,41\pm 0,2^\circ$ или $26,01\pm 0,2^\circ$.

Согласно некоторым вариантам реализации порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы I ATV014 демонстрирует характеристические пики при углах дифракции 2θ , составляющих $9,69\pm 0,2^\circ$, $9,84\pm 0,2^\circ$, $13,91\pm 0,2^\circ$, $15,61\pm 0,2^\circ$, $17,41\pm 0,2^\circ$, $17,74\pm 0,2^\circ$, $18,70\pm 0,2^\circ$, $19,38\pm 0,2^\circ$, $21,31\pm 0,2^\circ$, $23,88\pm 0,2^\circ$ и $26,01\pm 0,2^\circ$.

Согласно некоторым вариантам реализации порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы I ATV014 демонстрирует характеристические пики по меньшей мере при трех из углов дифракции 2θ , составляющих $9,69\pm 0,2^\circ$, $9,84\pm 0,2^\circ$, $13,91\pm 0,2^\circ$, $15,61\pm 0,2^\circ$, $17,41\pm 0,2^\circ$, $17,74\pm 0,2^\circ$, $18,70\pm 0,2^\circ$, $19,38\pm 0,2^\circ$, $21,31\pm 0,2^\circ$, $23,88\pm 0,2^\circ$ и $26,01\pm 0,2^\circ$.

Согласно некоторым вариантам реализации кривая дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы I ATV014 демонстрирует эндотермический пик при температуре от приблизительно 212°C до приблизительно 238°C . Согласно некоторым вариантам реализации кривая дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы I ATV014 демонстрирует эндотермический пик при температуре от приблизительно 220°C до приблизительно 235°C . Согласно некоторым вариантам реализации кривая дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы I ATV014 демонстрирует эндотермический пик со значением пика между $226-230^\circ\text{C}$. Согласно некоторым вариантам реализации кривая дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы I ATV014 является по существу такой, как показано на графике кривой дифференциальной сканирующей калориметрии на фиг. 2.

Согласно некоторым вариантам реализации кривая дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы I ATV014 демонстрирует температуру плавления $225,14\pm 5^\circ\text{C}$.

Согласно некоторым вариантам реализации изобретения кривая термогравиметрического анализа кристаллической формы I ATV014 демонстрирует потерю массы менее 1 % при температуре от приблизительно 30°C до приблизительно 200°C . Согласно некоторым вариантам реализации кривая термогравиметрического анализа кристаллической формы I ATV014 демонстрирует потерю массы менее 0,5 % при $30-200^\circ\text{C}$. Согласно некоторым вариантам реализации кривая термогравиметрического анализа кристаллической формы I ATV014 демонстрирует потерю массы менее 1 % при $100-200^\circ\text{C}$. Согласно некоторым вариантам реализации кривая термогравиметрического анализа кристаллической формы I ATV014 демонстрирует потерю массы менее 0,5 % при $100-200^\circ\text{C}$. Согласно некоторым

вариантам реализации кривая термогравиметрического анализа кристаллической формы I ATV014 является по существу такой, как показано на графике кривой термогравиметрического анализа на фиг. 2.

5 Согласно некоторым вариантам реализации кристаллическая форма I ATV014 является по существу чистой.

О новой кристаллической форме, предложенной в настоящем изобретении, пока не сообщалось. Автор настоящего изобретения провел исследование и преодолел эту проблему, обнаружив новую кристаллическую форму, подходящую для разработки. Новая кристаллическая форма обладает лучшей стабильностью и растворимостью, а более стабильная кристаллическая форма имеет большое значение для улучшения качества лекарственного средства.

10 Новая кристаллическая форма, предложенная в настоящем изобретении, обладает хорошей стабильностью, не склонна расплываться в условиях высокой влажности и удобна для длительного хранения лекарственного средства. Кристаллическая форма, предложенная в настоящем изобретении, обладает хорошей стабильностью и значительными очищающими эффектами в способе получения, что может эффективно предотвращать трансформацию кристаллов во время хранения и обработки лекарственного средства. Это, в свою очередь, позволяет избежать изменений в биодоступности и эффективности, что имеет значительную экономическую ценность.

20 Согласно второму аспекту предложена фармацевтическая композиция, содержащая вышеупомянутую кристаллическую форму.

Другой задачей настоящего изобретения является обеспечение фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество кристаллической формы I ATV014 и фармацевтически приемлемый вспомогательный материал или вспомогательное вещество. Как правило, фармацевтическую композицию или состав получают путем смешивания или приведения в контакт терапевтически эффективного количества кристаллической формы I ATV014 с одним или более фармацевтическими вспомогательными материалами, и фармацевтическую композицию или состав получают способом, хорошо известным в фармацевтической области. Фармацевтическую композицию или состав можно применять для лечения заболеваний, связанных с вирусными инфекциями, или для предупреждения, облегчения и/или лечения симптомов, связанных с заболеваниями, связанными с SARS-CoV-2.

35 Согласно некоторым вариантам реализации фармацевтическая композиция содержит свободное основание ATV014, при этом по меньшей мере 80 % свободного основания соединения ATV014 находится в форме кристаллической формы I ATV014. Согласно некоторым вариантам реализации фармацевтическая композиция содержит свободное основание ATV014, при этом по меньшей мере 90 % свободного основания ATV014 находится в форме кристаллической формы I ATV014. Согласно некоторым вариантам

реализации фармацевтическая композиция содержит свободное основание ATV014, при этом по меньшей мере 95 % свободного основания ATV014 находится в форме кристаллической формы I ATV014. Согласно некоторым вариантам реализации фармацевтическая композиция содержит свободное основание ATV014, при этом по меньшей мере 99 % свободного основания ATV014 находится в форме кристаллической формы I ATV014.

Согласно третьему аспекту предложено применение вышеупомянутой кристаллической формы или вышеупомянутой фармацевтической композиции.

Предложено применение вышеупомянутой кристаллической формы или вышеупомянутой фармацевтической композиции для получения лекарственного средства для предотвращения, облегчения и/или лечения заболеваний или симптомов, связанных с вирусными инфекциями.

Вирус включает вирусы, выбранные из коронавирусов. В некоторых вариантах реализации вирус включает вирусы, выбранные из SARS-CoV-2 или их мутантов.

Настоящее изобретение относится к применению кристаллической формы I ATV014, которую можно применять для лечения заболеваний, связанных с вирусными инфекциями, или в способах предотвращения, облегчения и/или лечения симптомов, связанных с заболеваниями, связанными с SARS-CoV-2.

Согласно четвертому аспекту предложен способ получения кристаллической формы I ATV014. Способ включает растворение ATV014 в хорошем растворителе, при этом ATV014 может находиться в любой твердой форме; добавление антирастворителя после полного растворения для осаждения кристалла с последующей фильтрацией и сушкой для получения кристаллической формы.

Растворение ATV014 в хорошем растворителе может быть осуществлено путем растворения ATV014 в хорошем растворителе при комнатной температуре.

Согласно некоторым вариантам реализации хороший растворитель выбран из диметилсульфоксида, N-метилпирролидона, N,N-диметилформамида, тетрагидрофурана, дихлорметана, метанола или их комбинации; и антирастворитель выбран из воды, метил-трет-бутилового эфира или их комбинации. Согласно некоторым вариантам реализации хороший растворитель представляет собой диметилсульфоксид, N-метилпирролидон или их комбинацию, а антирастворитель представляет собой воду. Согласно некоторым вариантам реализации хороший растворитель представляет собой диметилсульфоксид, а антирастворитель представляет собой воду. Согласно некоторым вариантам реализации хороший растворитель представляет собой N-метилпирролидон, а антирастворитель представляет собой воду. Согласно некоторым вариантам реализации хороший растворитель представляет собой тетрагидрофуран, а антирастворитель представляет собой воду, метил-трет-бутиловый эфир или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам реализации хороший растворитель представляет собой смешанный растворитель дихлорметана и метанола, а антирастворитель представляет собой метил-трет-бутиловый эфир.

ПОЛЕЗНЫЕ ЭФФЕКТЫ

По сравнению с предшествующим уровнем техники, настоящее изобретение имеет следующие технические эффекты:

- 5 (1) Кристаллическая форма I ATV014, предложенная в настоящем изобретении, не претерпевает изменений в своей кристаллической форме или химической чистоте при помещении в гигроскопические условия, демонстрируя хорошую физическую и химическую стабильность.
- (2) Результаты ДСП указывают на то, что кристаллическая форма I ATV014 имеет низкую
10 гигроскопичность, что является преимуществом для длительного хранения.
- (3) Кристаллическая форма I ATV014, предложенная в настоящем изобретении, обладает хорошей растворимостью и термической стабильностью, а также лучшей биодоступностью и профилем растворения в конкретных составах. Хорошая растворимость и термическая стабильность кристаллической формы делают ее подходящей для применения в конкретных
15 фармацевтических составах.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Если не указано иное, следующие термины и выражения, используемые в настоящей заявке, должны иметь следующие значения:

20 Термин «кристаллическая форма» относится к уникальному упорядоченному расположению и/или конформации молекул в кристаллической решетке соединения.

Термин «по существу чистый» относится к кристаллической форме, которая по существу не содержит одну или более других кристаллических форм. Кристаллическая форма имеет чистоту 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
25 меньшей мере 95 %, или по меньшей мере 98 %, или по меньшей мере 99 %, или по меньшей мере 99,5 %, или по меньшей мере 99,6 %, или по меньшей мере 99,7 %, или по меньшей мере 99,8 %, или по меньшей мере 99,9 %, или она содержит другие кристаллические формы, и процентное содержание других кристаллических форм в общем объеме или общей массе кристаллической формы составляет менее 20 %, или менее 10 %, или менее 5 %, или менее
30 3 %, или менее 1 %, или менее 0,5 %, или менее 0,1 %, или менее 0,01 %.

Термин «по существу не содержащий» одной или более других кристаллических форм означает, что содержание других кристаллических форм составляет менее 20 %, или менее 10 %, или менее 5 %, или менее 4 %, или менее 3 %, или менее 2 %, или менее 1 %, или менее 0,5 %, или менее 0,1 %, или менее 0,01 % от общего объема или массы.

35 Термин порошковая рентгеновская дифрактограмма «по существу такая, как показано на фигуре» 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 % пиков в порошковой рентгеновской дифрактограмме

появляются на фигуре.

Термин «антирастворитель» относится к растворителю, который может способствовать достижению раствором состояния пересыщения или кристаллизации. В некоторых вариантах реализации растворимость АТV014 в антирастворителе составляет менее 0,001 г/л, или менее 0,01 г/л, или менее 0,1 г/л, или менее 0,2 г/л, или менее 0,3 г/л, или менее 0,4 г/л, или менее 0,5 г/л, или менее 0,6 г/л, или менее 0,8 г/л, или менее 1 г/л, или менее 2 г/л, или менее 3 г/л, или менее 4 г/л, или менее 5 г/л, или менее 6 г/л, или менее 7 г/л, или менее 8 г/л, или менее 9 г/л, или менее 10 г/л.

Термин «пик или характеристический пик» в контексте рисунков и/или данных на фигурах относится к признаку, который специалист в данной области техники не отнес бы к фоновому шуму.

Числа в настоящем изобретении являются приблизительными значениями, независимо от того, используются ли такие термины, как «около» или «примерно». Числовые значения могут варьироваться, в частности, на 1 %, 2 %, 5 %, 7 %, 8 %, 10 %, 15 % или 20 %. Всякий раз, когда раскрыто число со значением N, явно раскрыто любое число со значением $N \pm 1\%$, $N \pm 2\%$, $N \pm 3\%$, $N \pm 5\%$, $N \pm 7\%$, $N \pm 8\%$, $N \pm 10\%$, $N \pm 15\%$ или $N \pm 20\%$, где «±» означает плюс или минус. Всякий раз, когда раскрывается нижний предел, R^L , и верхний предел, R^U , числового диапазона, явным образом раскрывается любое числовое значение в пределах раскрытого диапазона. В частности, включены следующие числовые значения, явно раскрытые в пределах диапазона: $R = R^L + K \cdot (R^U - R^L)$, где K представляет собой переменную, которая увеличивается с шагом 1 % от 1 % до 100 %, то есть 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 50 %, 51 %, 52 %, ... 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % или 100 %. Кроме того, числовые диапазоны, определенные вышеуказанными двумя числами R, также явно раскрыты в настоящем документе.

В настоящем изобретении «комнатная температура» относится к температуре окружающей среды, которая находится в диапазоне от приблизительно 10 °C до приблизительно 40 °C. Согласно некоторым вариантам реализации «комнатная температура» относится к диапазону температур от приблизительно 20 °C до приблизительно 30 °C; согласно другим вариантам реализации «комнатная температура» относится к диапазону температур от приблизительно 25 °C до приблизительно 30 °C; и согласно другим вариантам реализации «комнатная температура» относится к конкретным температурам, таким как 10 °C, 15 °C, 20 °C, 25 °C, 30 °C, 35 °C или 40 °C.

Термин «лечить» в настоящем документе, если не указано иное, означает обращение вспять, облегчение состояния или заболевания, к которому применяется термин, или одного или нескольких симптомов такого состояния или заболевания, замедление прогрессирования состояния или заболевания или одного или нескольких его симптомов, или предотвращение состояния или заболевания или одного или нескольких его симптомов. В настоящем

документе термин «лечение» обозначает акт лечения, как «лечить» определено выше.

В контексте настоящего изобретения «ATV014 кристаллическая форма I», «ATV014 кристаллическая форма I со свободным основанием», «ATV014 кристаллическая форма I» и «ATV014 кристаллическая форма I со свободным основанием» или ATV014 кристаллическая форма I со свободным основанием обозначают одно и то же.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На фиг. 1 показан спектр детектирования рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы I ATV014, полученной в соответствии с вариантом реализации настоящего изобретения;

На фиг. 2 показаны спектры дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и термогравиметрического анализа (ТГА) кристаллической формы I ATV014 в соответствии с вариантом реализации настоящего изобретения;

На фиг. 3 показаны наложенные рентгенограммы ПРД образцов для испытаний на стабильность кристаллической формы I ATV014 в соответствии с вариантом реализации настоящего изобретения; и

На фиг. 4 показаны наложенные рентгенограммы оставшегося твердого вещества после определения растворимости кристаллической формы I ATV014 в соответствии с вариантом реализации настоящего изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Чтобы технические решения настоящего изобретения были лучше поняты специалистами в данной области техники, ниже дополнительно раскрыты некоторые неограничивающие примеры для дальнейшего подробного объяснения настоящего изобретения.

Реагенты, применяемые в настоящем изобретении, являются коммерчески доступными или могут быть получены способами, описанными в настоящем документе.

Параметры прибора

Если в параметрах не указано иное, все следующие анализы проводят при комнатной температуре.

30 Исследование рентгеновских порошковых дифрактограмм

Рентгеновские порошковые дифрактограммы регистрировали с использованием планшета для образцов с нулевым фоном на рентгеновском дифрактометре Bruker D8 Advance, оснащенный автоматическим пробоотборником. В качестве источника излучения использовали $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$), при этом напряжение рентгеновской трубки было установлено на уровне 40 кВ, а ток рентгеновской трубки - на уровне 40 мА. Щель расхождения для рентгеновских лучей составила 0,6 мм. Подходящее количество образца помещали в центр планшета для образцов с нулевым фоном в условиях окружающей среды и слегка прессовали чистым предметным стеклом для получения гладкой плоской

поверхности. Затем фиксировали держатель образца с нулевым фоном. Дифракционный анализ образца проводили с размером шага сканирования $0,02^\circ (2\theta)$ в диапазоне $3-40^\circ (2\theta)$. Программное обеспечение, используемое для сбора данных, представляло собой DIFFRAC.COMMANDER, и данные анализировали и представляли с использованием DIFFRAC.EVA.

Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК)

ДСК-анализ образца проводили с использованием прибора TA Instrument Discovery DSC 250 с алюминиевым поддоном с крышкой и отверстием. Приблизительно 2-5 мг образца взвешивали в алюминиевом поддоне, закрывали крышкой Tzero, и количество образца точно регистрировали перед переносом образца в прибор для измерения. Прибор продували газообразным азотом при 50 мл/мин. Данные регистрировали при скорости нагрева $10^\circ\text{C}/\text{мин}$ от 30°C до 300°C . Данные анализировали и представляли с использованием TRIOS.

Термогравиметрический анализ (ТГА)

ТГА анализ образца проводили с использованием прибора TA Instrument Discovery TGA 55 с открытым алюминиевым поддоном. Как правило, 2-5 мг образца помещали в предварительно уравновешенный алюминиевый поддон для образцов и нагревали от температуры окружающей среды до 300°C со скоростью $10^\circ\text{C}/\text{мин}$. Камеру для образцов поддерживали с расходом газообразного азота 25 мл/мин. В диаграмме ТГА ось x представляет температуру ($^\circ\text{C}$), а ось y представляет процент потери массы (масса (%)).

Анализ динамической сорбции паров (ДСП)

Данные по сорбции/десорбции паров образца были получены с использованием DVS Intrinsic. Образец 10-50 мг взвешивали и помещали в камеру образца для автоматического взвешивания. Параметры устанавливали согласно Таблице 1 для анализа гигроскопичности образца.

Таблица 1. Настройки параметров ДСП

Прибор	SMS, DVS Intrinsic
dm/dt	0,002 %/мин
Количество образца	10-50 мг
Температура сушки/испытания	$40^\circ\text{C}/25^\circ\text{C}$
Цикл	Полный цикл
Минимальное равновесное время для dm/dt	30 мин
Максимальное равновесное время для dm/dt	120 мин
Частота сохранения данных	5 с
Газ и расход	N_2 , 200 куб. см/мин
Расход после воздействия	200 куб. см/мин

Размер шага	10% относительной влажности
Способ	Сорбция: 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90
	Десорбция: 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0

Детектирование кристаллической формы при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ)

5 Прибор, используемый для анализа жидкостной хроматографии, представляет собой Agilent HPLC серия 1260.

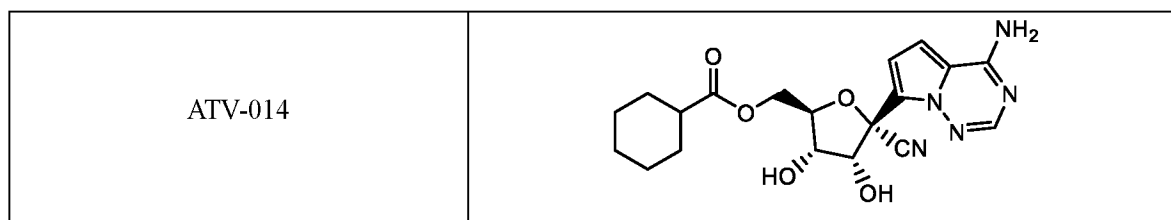
Таблица 2. Метод ВЭЖХ для исследования стабильности

Хромаатографическая колонка	Agilent XDB-C18, 1,8 μ m, 4,6*50 мм			
Подвижная фаза	А: 0,1 % водный раствор трифторуксусной кислоты; В: 0,1 % ацетонитриловый раствор трифторуксусной кислоты			
Градиент (Т/В%)	Время	0 мин	8 мин	10 мин
	Подвижная фаза А:	90 %	25 %	0 %
	Подвижная фаза В:	10 %	75 %	100 %
Температура колонки	40 °C			
Детектор	Детектор ДМД, длина волны: 237 нм			
Расход	1,0 мл/мин			
Объем инъекции	2,0 μ л			
Время работы	10 мин			
Время перед запуском	3 мин			
Разбавитель	Ацетонитрил: вода = 1:1			

Все различные лекарственные формы лекарственного средства, упомянутые выше, могут быть получены в соответствии с общепринятыми в фармацевтической области способами.

10 В настоящем изобретении показаны структуры некоторых соединений, представленные сокращениями. Таблица 3

Сокращение	Химическая структура
-------------------	-----------------------------



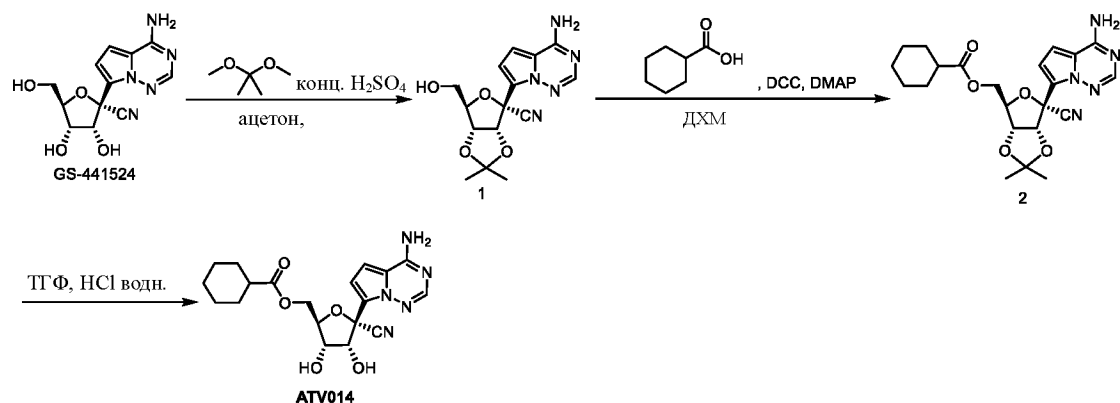
При описании экспериментальных деталей использовались определенные аббревиатуры и сокращения. Хотя большинство аббревиатур и сокращений могут быть поняты специалистами в данной области техники, следующая таблица содержит список этих аббревиатур и сокращений. Таблица 4

5

Сокращение	Полная версия
ACN	Ацетонитрил
DCC	Дициклогексилкарбодиимид
ДХМ	Дихлорметан
DMAP	4-диметиламинопиридин
EDMA	N,N-диметилэтиламин
ПЭ	Петролейный эфир
кт	Комнатная температура
ТЭА	Триэтиламин
ТСХ	Тонкослойная хроматография
MeOH	Метанол
EtOH	Этанол
IPA	Изопропанол
NBA	<i>n</i> -бутанол
МЕК	Бутанон
МТБЭ	<i>Метил-трет-бутиловый</i> эфир
ЭА	Этилацетат
IPAc	Изопропилацетат
Tol	Толуол
Hept	<i>n</i> -гептан
ТГФ	Тетрагидрофуран
DMCO	Диметилсульфоксид

Способ получения соединения, представленного формулой (ATV014) согласно настоящему изобретению, может относиться к способам получения, раскрытым в предшествующем уровне техники, таким как способы, раскрытые в примерах 1-3 китайского патента CN2021106212456. Альтернативно, соединение может быть получено в соответствии со способами, описанными в следующих примерах.

Пример 1: Получение ATV014



В 500 мл реакторе, оснащённом мешалкой, термометром и капельной воронкой с постоянным давлением, добавляли GS-441524 (10 г, 0,03 моль) и ацетон, высушенный с помощью сульфата магния (300 мл). Затем добавляли 2,2-диметоксипропан (17 г, 0,16 моль). При комнатной температуре в систему добавляли по каплям концентрированную серную кислоту (2,4 мл, 0,04 моль) в течение 5 мин. Твёрдое вещество начинало растворяться. Смесь нагревали до 45 °С и реакцию продолжали в течение 4 ч. Для контроля завершения реакции применяли ВЭЖХ (колонка OD-3, подвижная фаза: гексан/изопропанол = 80:20, расход: 0,8 мл/мин, объём введения: 1 мкл). После завершения реакцию останавливали, и смесь охлаждали на ледяной бане. К реакционной смеси добавляли твёрдый NaHCO₃ (10 г) и воду (30 мл). Бикарбонат натрия применяли для доведения pH до 7-8, и перегоняли смесь при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли этилацетатом (300 мл). Слой этилацетата промывали водой (80 мл) и насыщенным солевым раствором (80 мл) отдельно, и сушили над безводным сульфатом натрия. Смесь фильтровали в вакууме, и фильтрат перегоняли при пониженном давлении до примерно 100 мл оставшегося растворителя. Остаток медленно выливали в петролейный эфир, охлаждали на ледяной бане и энергично перемешивали. Элюировали большое количество белого твёрдого вещества. 10,5 г твёрдого соединения 1 белого цвета получали фильтрованием в вакууме с выходом 91 %.

150 г Соединения 1 растворяли в 15 мл дихлорметана, затем добавляли циклогексанкарбоновую кислоту и 554,0 мг 4-диметиламинопиридина. После перемешивания в течение 10 мин добавляли 10,2 г дициклогексилкарбодиимида, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Смесь отделяли с помощью колоночной хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат (V/V) = 1/1), в результате чего получали Соединение 2 (твёрдое вещество белого цвета). Соединение 2 растворяли в 30 мл водного раствора соляной кислоты с массовой долей 37 % и 150 мл тетрагидрофурана. После перемешивания в течение 6 часов добавляли карбонат натрия для доведения pH до 8. Органический растворитель удаляли с помощью ротационного выпаривания с получением ATV014 в виде твёрдого вещества белого цвета.

Пример 2: Получение кристаллической формы I ATV014

Общий способ: При комнатной температуре к определенному количеству растворителя добавляли приблизительно 26 мг ATV014 (образец, полученный в примере 1). После полного растворения образца медленно добавляли определенное количество антирастворителя (плохой растворитель) по каплям для осаждения под действием антирастворителя. Затем смесь фильтровали и сушили с получением соответствующей кристаллической формы I ATV014. Результаты эксперимента показаны в таблице 1.

Таблица 1: Результаты эксперимента по осаждению под действием антирастворителя

№ партии	Растворитель (мл)	Антирастворитель (мл)	Результат ПРД
41579-025-C1	Диметилсульфоксид, 0,3 мл	Вода, 0,6 мл	Кристаллическая форма I
41579-021-C2	Диметилсульфоксид, 0,2 мл	Метил-трет-бутиловый эфир, 0,2 мл	Слоистый, отсутствие твердого вещества
41579-025-C3	N-метилпирролидон, 0,5 мл	Вода, 1 мл	Кристаллическая форма I
41579-025-C4	N-метилпирролидон, 0,5 мл	Метил-трет-бутиловый эфир, 1,4 мл	Отсутствие твердого вещества
41579-025-C5	N,N-диметилформамид, 0,3 мл	Вода, 0,4 мл	Кристаллическая форма I
41579-025-C6	N,N-диметилформамид, 0,3 мл	Метил-трет-бутиловый эфир, 1 мл	Отсутствие твердого вещества
41579-025-C7	Тетрагидрофуран, 1 мл	Вода, 1,4 мл	Кристаллическая форма I
41579-025-C8	Тетрагидрофуран, 1 мл	Метил-трет-бутиловый эфир, 1 мл	Кристаллическая форма I
41579-025-C9	Дихлорметан:метанол (1:1), 1,5 мл	Метил-трет-бутиловый эфир, 1,4 мл	Кристаллическая форма I

- Кристаллическая форма I ATV014 представляет собой безводную кристаллическую форму.
- 10 Диаграмма порошковой рентгеновской дифракции кристаллической формы I показана на фиг. 1, а пики полного поглощения показаны в таблице 2. Кривая дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы I по существу показана на фиг. 2. Кривая термогравиметрического анализа кристаллической формы I по существу показана на фиг. 2.
- 15 Кристаллическая форма I ATV014, при анализе с помощью рентгеновского порошкового дифрактометра с излучением Cu-K α , демонстрирует пики дифракции при следующих углах 2 θ :

2θ угол (°)	Межплоскостное расстояние (Å)	Интенсивность пика (импульсы)	Относительная интенсивность пика (%)
9,691	9,11931	2928,67	37,90 %
9,838	8,98294	4953,17	65,00 %
10,079	8,76929	753,905	8,90 %
11,846	7,46461	329,858	3,30 %
12,891	6,86182	761,226	9,00 %
13,189	6,70774	1602,75	20,20 %
15,606	5,67367	1898,15	24,00 %
16,635	5,32498	160,317	0,70 %
16,982	5,21705	176,123	0,70 %
17,406	5,09071	3728,21	48,00 %
17,74	4,99573	7619,66	100,00 %
18,699	4,74164	6102,74	79,60 %
18,945	4,68044	822,83	9,00 %
19,38	4,5765	6371,75	83,20 %
19,615	4,52215	4226,28	54,60 %
20,302	4,37075	1351,17	16,40 %
21,311	4,16592	2230,36	28,40 %
21,525	4,12503	870,111	10,10 %
22,038	4,03013	259,506	1,90 %
22,615	3,92856	1123,54	13,40 %
22,887	3,88255	196,098	1,00 %
23,071	3,85203	167,13	0,60 %
23,596	3,76739	734,489	8,10 %
23,885	3,72259	5193,42	67,80 %
24,196	3,67534	1430,06	17,50 %
24,409	3,64375	1429,98	17,50 %
26,009	3,4231	1399,75	17,20 %
26,539	3,35599	598,003	6,40 %
26,859	3,31669	393,141	3,60 %
27,011	3,29835	544,035	5,60 %
27,487	3,24239	352,502	3,10 %
27,619	3,22714	417,641	4,00 %
27,933	3,19152	349,222	3,00 %
28,192	3,16283	530,33	5,50 %
28,46	3,13369	534,752	5,60 %

2θ угол (°)	Межплоскостное расстояние (Å)	Интенсивность пика (импульсы)	Относительная интенсивность пика (%)
28,901	3,0868	580,422	6,30 %
29,486	3,02694	252,508	2,00 %
30,574	2,92162	435,405	4,40 %
30,73	2,90719	584,664	6,40 %
30,912	2,89044	462,345	4,70 %
31,175	2,86662	796,528	9,10 %
31,572	2,83151	440,237	4,40 %
31,85	2,80742	355,735	3,30 %
32,208	2,777	278,06	2,30 %
32,507	2,7522	310,504	2,80 %
33,001	2,71212	272,765	2,40 %
33,658	2,66063	480,48	5,10 %
34,067	2,62961	173,117	0,90 %
34,238	2,61686	221,595	1,60 %
34,455	2,60089	378,56	3,70 %
35,209	2,54694	311,832	2,90 %
35,484	2,52783	136,319	0,70 %
36,312	2,47206	417,582	4,30 %
36,983	2,4287	796,051	9,30 %
37,088	2,42205	288,178	2,50 %
37,691	2,38469	170,392	0,90 %
38,003	2,36582	234,051	1,80 %
38,175	2,35558	285,722	2,60 %
38,847	2,31634	237,046	2,00 %
39,284	2,29157	478,287	5,10 %
39,905	2,25735	227,045	1,10 %

Пример 3 Исследование стабильности твердого вещества

Кристаллическую форму ATV014 I, полученную из примера 2, номер партии 41579-025-C1, использовали для исследований стабильности твердого вещества. Образцы помещали в условия, приведенные в таблице 5, а затем исследовали их ПРД и чистоту. Результаты эксперимента показаны в **таблице 5**, а наложенные паттерны ПРД показаны на **фиг. 3**. После размещения в течение 7 дней в условиях 40 °C/75 % ОВ, 60 °C и 92,5 % ОВ физические и химические свойства кристаллической формы I ATV014 оставались стабильными.

Таблица 5. Результаты определения стабильности кристаллической формы I

Кристаллическая форма	Условия	Время (дни)	Результат ПРД	Чистота %
ATV014 кристаллическая форма I свободного основания	0 суток	0 суток	Как показано на фиг. 3	98,12
	40 °C/75 % ОВ, открытый контейнер	7 суток	Без изменений (как показано на фиг. 3)	98,09
	60 °C, закрытый контейнер	7 суток	Без изменений (как показано на фиг. 3)	98,10
	Комнатная температура/ 92,5 % ОВ, открытый контейнер	7 суток	Без изменений (как показано на фиг. 3)	98,19

Пример 4. Определение растворимости

На основании результатов исследования солевого скрининга, растворимость кристаллической формы I ATV014, полученной в Примере 2, номер партии 41579-025-C5, определяли при 37 °C в FaSSIF (имитация кишечного сока натощак), FeSSIF (имитация кишечного сока после приема пищи), SGF (имитация желудочного сока) и воде через 0,5 ч, 2 ч и 24 ч. Значения растворимости и pH приведены в таблице 6. Растворимость образца является pH-зависимой, что означает, что чем ниже pH, тем выше растворимость. Кристаллическая форма I ATV014 имеет самую высокую растворимость в SGF, приблизительно 2,9 мг/мл, и самую низкую растворимость в воде, приблизительно 0,005 мг/мл. Во время способа определения растворимости дифрактограммы ПРД оставшихся твердых веществ соответствовали таковым для кристаллической формы I ATV014, что указывает на то, что кристаллическая форма не изменилась. Дифрактограммы ПРД показаны на фиг. 4.

Таблица 6. Результаты испытаний на растворимость

Образец	Среднее	0,5 ч		2 ч		24 ч		
		Растворимость (мг/мл)	pH	Растворимость (мг/мл)	pH	Растворимость (мг/мл)	ПРД	pH
Кристаллическая форма I свободное	FaSSIF, pH 6,45	0,007	6,45	0,01	6,44	0,021	Без изменений	6,58
	FeSSIF, pH 4,95	0,014	4,76	0,019	4,74	0,020	Без изменений	4,96
	SGF, pH 1,24	2,48	0,95	2,56	0,9	2,86	Без изменений	1,26
	Вода, pH 5,53	0,005	7,24	0,006	6,45	0,005	Без изменений	6,5

основание								
-----------	--	--	--	--	--	--	--	--

Пример 5: Испытание характеристик кристаллической формы I ATV014

Кристаллическую форму ATV014 I, полученную в примере 2, номер партии 41579-025-C5, подвергали испытанию МПС (анализ с помощью микроскопии в поляризованном свете), ПРД (рентгеновская порошковая дифракция), ДСК (дифференциальная сканирующая калориметрия), ТГА (термогравиметрический анализ) и ДСП (прибор для динамической сорбции паров). Результаты представлены в Таблице 7.

Таблица 7. Обобщенные данные для кристаллической формы I ATV014

Кристаллическая форма ^a	Сольватация	МПС	ПРД	Кристалличность	ДСК	ТГА	ДСП Гигроскопическое увеличение массы, %
ATV014 кристаллическая форма I	Безводная кристаллическая форма	Нерегулярный; размер частиц 5-20 мкм	Как показано на фиг. 1	Высокая	Как показано на кривой ДСК на фиг. 2,	Потеря массы 0,4757 % при 100-200 °C	80 % ОВ: 0,31 %. 90 % ОВ: 0,40 %. Кристаллическая форма без изменений после тестирования ДСП

а) Чистота этой партии образцов составляет 99,15 %.

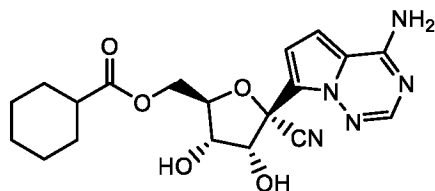
10

Способ согласно настоящему изобретению описан в предпочтительных вариантах реализации. Специалистам в данной области техники будет очевидно, что способ и применение, описанные в настоящем документе, могут быть реализованы и применены с модификацией или с соответствующей модификацией и комбинацией в рамках содержания, сущности и объема настоящего изобретения. Специалисты в данной области техники могут соответствующим образом модифицировать параметры способа с учетом настоящего описания. Следует особо отметить, что все такие замены и модификации будут очевидны для специалистов в данной области техники и предназначены для включения в настоящий документ.

20

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма ATV014, при этом структура кристаллической формы представлена формулой ATV-014,



(ATV-014)

5

и кристаллическая форма ATV014 представляет собой кристаллическую форму I, характеризующуюся тем, что порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы I ATV014 демонстрирует характеристические пики при углах дифракции 2θ , составляющих $9,69\pm 0,2^\circ$, $9,84\pm 0,2^\circ$, $17,74\pm 0,2^\circ$, $18,70\pm 0,2^\circ$, $19,38\pm 0,2^\circ$ и $23,88\pm 0,2^\circ$.

10

2. Кристаллическая форма ATV014 по п. 1, отличающаяся тем, что порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы I ATV014 дополнительно демонстрирует характеристические пики при одном, двух или трех из углов дифракции 2θ , составляющих $13,19\pm 0,2^\circ$, $15,61\pm 0,2^\circ$ и $21,31\pm 0,2^\circ$.

15

3. Кристаллическая форма ATV014 по п. 1, отличающаяся тем, что порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы I ATV014 дополнительно демонстрирует характеристические пики при одном или двух из углов дифракции 2θ , составляющих $13,19\pm 0,2^\circ$, $15,61\pm 0,2^\circ$ и $21,31\pm 0,2^\circ$.

20

4. Кристаллическая форма ATV014 по п. 1, отличающаяся тем, что порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы I ATV014 демонстрирует характеристические пики при углах дифракции 2θ , составляющих $9,69\pm 0,2^\circ$, $9,84\pm 0,2^\circ$, $13,91\pm 0,2^\circ$, $15,61\pm 0,2^\circ$, $17,74\pm 0,2^\circ$, $18,70\pm 0,2^\circ$, $19,38\pm 0,2^\circ$, $21,31\pm 0,2^\circ$ и $23,88\pm 0,2^\circ$.

25

5. Кристаллическая форма ATV014 по п. 4, отличающаяся тем, что порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы I ATV014 дополнительно демонстрирует характеристические пики при одном или двух из углов дифракции 2θ , составляющих $17,41\pm 0,2^\circ$ и $26,01\pm 0,2^\circ$.

30

6. Кристаллическая форма ATV014 по любому из пп. 1-5, отличающаяся тем, что порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы I ATV014 демонстрирует характеристические пики при углах дифракции 2θ , составляющих $9,69\pm 0,2^\circ$, $9,84\pm 0,2^\circ$, $13,91\pm 0,2^\circ$, $15,61\pm 0,2^\circ$, $17,41\pm 0,2^\circ$, $17,74\pm 0,2^\circ$, $18,70\pm 0,2^\circ$, $19,38\pm 0,2^\circ$, $21,31\pm 0,2^\circ$, $23,88\pm 0,2^\circ$ и $26,01\pm 0,2^\circ$.

35

7. Кристаллическая форма ATV014 по п. 1, отличающаяся тем, что порошковая

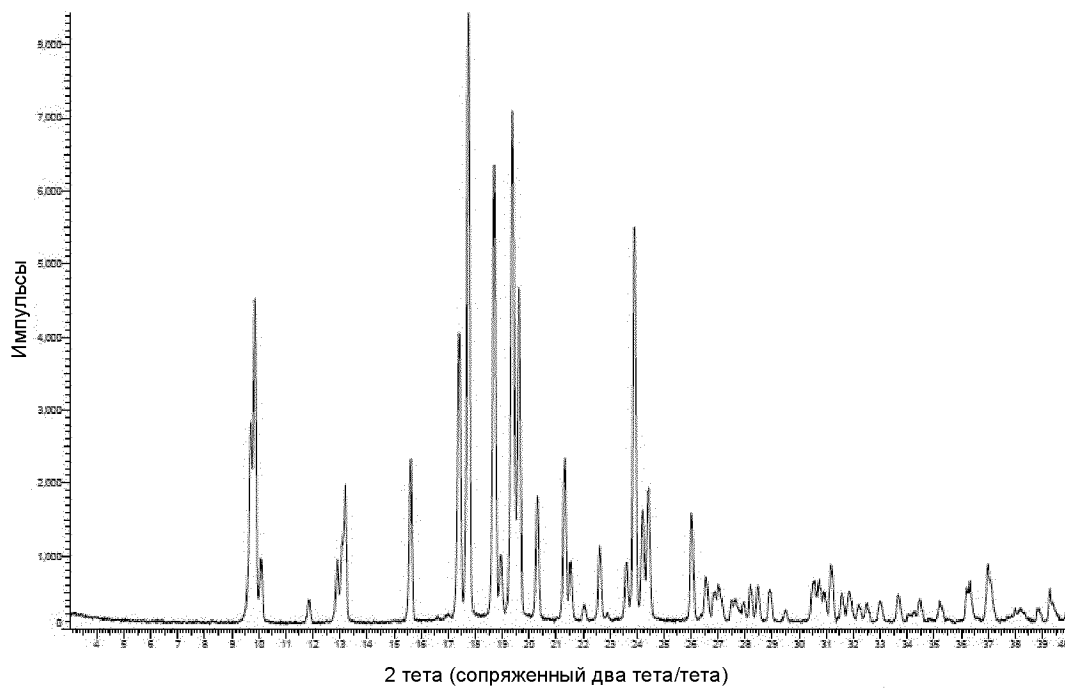
рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы I ATV014 по существу такая, как показано на фиг. 1.

8. Кристаллическая форма ATV014 по п. 1, отличающаяся тем, что кривая дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы I ATV014 демонстрирует эндотермический пик при 212-238 °С; или кривая дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы I ATV014 демонстрирует эндотермический пик при 220-235 °С; или кривая дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы I ATV014 демонстрирует эндотермический пик со значением пика при 226-230 °С; или кривая дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы I ATV014 по существу такая, как показано на графике дифференциальной сканирующей калориметрии на фиг. 2.
9. Кристаллическая форма ATV014 по п. 1, отличающаяся тем, что кривая термогравиметрического анализа кристаллической формы I ATV014 демонстрирует потерю массы менее 1 % при 30-200 °С; или кривая термогравиметрического анализа кристаллической формы I ATV014 демонстрирует потерю массы менее 0,5 % при 30-200 °С; или кривая термогравиметрического анализа кристаллической формы I ATV014 по существу такая, как показано на графике кривой термогравиметрического анализа на фиг. 2.
10. Способ получения кристаллической формы ATV014 по любому из пп. 1-9, включающий растворение ATV014 в хорошем растворителе, причем ATV014 находится в любой твердой форме; добавление антирастворителя после полного растворения для осаждения кристалла с последующей фильтрацией и сушкой для получения кристаллической формы I ATV014.
11. Способ получения по п. 10, отличающийся тем, что хороший растворитель содержит растворитель, выбранный из диметилсульфоксида, N-метилпирролидона, N,N-диметилформамида, тетрагидрофурана, дихлорметана, метанола или их комбинации; и антирастворитель содержит растворитель, выбранный из воды, метил-трет-бутилового эфира или их комбинации.
12. Способ получения по п. 10, отличающийся тем, что хороший растворитель представляет собой диметилсульфоксид, N-метилпирролидон или их комбинацию, и антирастворитель представляет собой воду; или хороший растворитель представляет собой тетрагидрофуран, и антирастворитель представляет собой воду или метил-трет-бутиловый эфир или их комбинацию; или хороший растворитель представляет собой смешанный растворитель из дихлорметана и метанола, и антирастворитель представляет собой метил-трет-бутиловый эфир.
13. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество кристаллической формы соединения ATV014 по любому из пп. 1-9 и

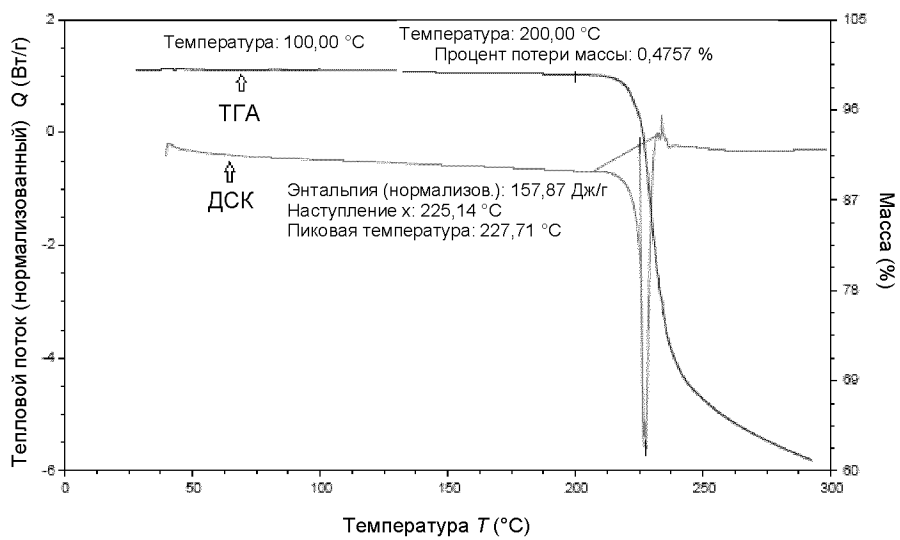
фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

14. Применение кристаллической формы соединения ATV014 по любому из пп. 1-9 или фармацевтической композиции по п. 13 для получения лекарственного средства для предотвращения, облегчения и/или лечения заболеваний или симптомов, связанных с вирусными инфекциями.

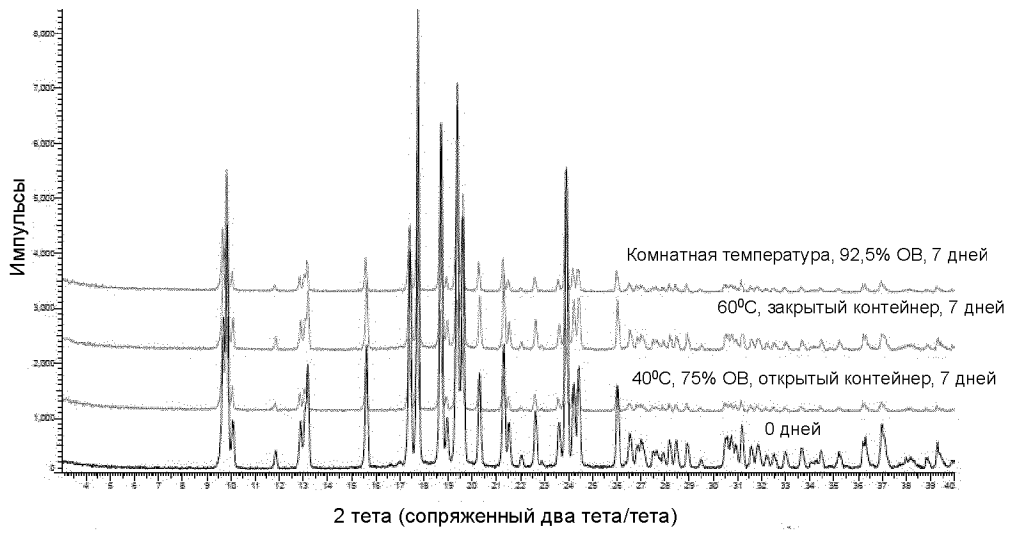
5



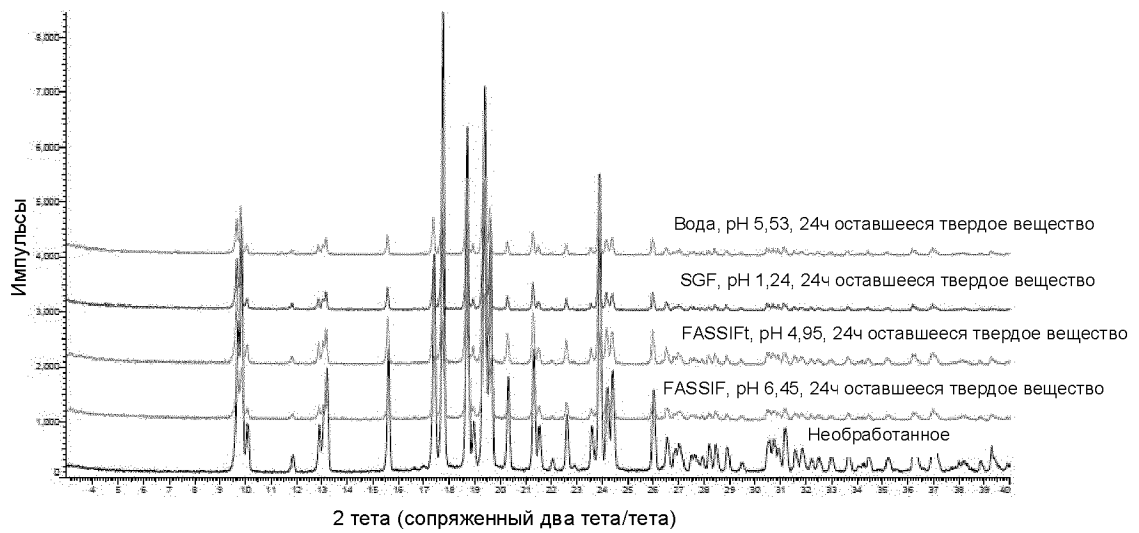
ФИГ. 1



ФИГ. 2



ФИГ. 3



ФИГ. 4