

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202100236** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.06.08

(22) Дата подачи заявки
2019.04.18

(51) Int. Cl. **C07H 19/06** (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 31/7076 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

**(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА А 2'-ФТОР-4'-ЗАМЕЩЕННОГО АНАЛОГА
НУКЛЕОЗИДА I, СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) **201910197742.0**

(32) **2019.03.15**

(33) **CN**

(86) **PCT/CN2019/083217**

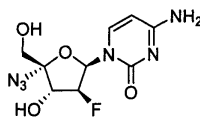
(87) **WO 2020/186588 2020.09.24**

(71) Заявитель:
**ХЭНАНЬ ДЖЕНЫЮИН БИОТЕК
КО., ЛТД. (CN)**

(72) Изобретатель:
**Чан Цзюньбяо, Ду Цзиньфа, И
Дунсюй (CN)**

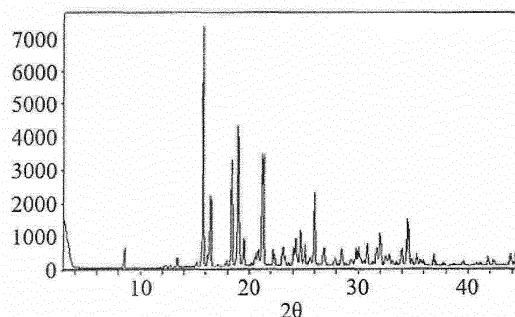
(74) Представитель:
Прозоровский А.Ю. (RU)

(57) Изобретение представляет собой кристаллическую форму А аналога I 2'-фтор-4'-замещенного нуклеозида и относится к области фармацевтической химии. Кристаллическая форма А имеет следующую структуру: (I). Схема CuKα-XRPD кристаллической формы А соединения I показана на фиг. 2, где кристаллическая форма А обладает хорошей стабильностью и может быть легко и равномерно смешана со вспомогательными материалами. Кристаллическая форма А соединения I смешивается со вспомогательными материалами, так что ее однородность в таблетках повышается, что способствует контролю качества лекарственных средств и обеспечению их эффективности. Кристаллическая форма А используется для изготовления препаратов против гепатита В, С, ВИЧ или противоопухолевых препаратов.



I

Интенсивность



A1

202100236

202100236

A1

КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА А 2'-ФТОР-4'-ЗАМЕЩЕННОГО АНАЛОГА НУКЛЕОЗИДА I, СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ

ТЕХНИЧЕСКАЯ ОБЛАСТЬ

[0001] Настоящее изобретение относится к аналогу I 2'-фтор-4'-замещенного нуклеозида, а более конкретно, к кристаллической форме А аналога I А 2'-фтор-4'-замещенного нуклеозида, а также к способу ее получения и применения, которые относятся к области фармацевтической химии.

ПРЕДПОСЫЛКИ

[0002] Некоторые аналоги нуклеозидов проявляют значительную противовирусную активность, в частности, для борьбы с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусом гепатита В (HBV) и вирусом гепатита С (HCV) и используются в клинической практике для лечения вирусных инфекций. В дополнение к противовирусной активности некоторые нуклеозиды также обладают противоопухолевой активностью. Однако данные препараты имеют определенные недостатки. С одной стороны, эффективность препаратов ограничена, а с другой стороны, их длительное применение вызывает серьезные токсические и побочные эффекты и приводит к устойчивости к лекарствам. Поэтому разработка и синтез новых аналогов нуклеозидов является важным направлением исследований для открытия новых противовирусных препаратов. Чтобы найти более эффективные нуклеозидные противовирусные препараты, нуклеозиды модифицировались различными способами, среди которых важной категорией являются фторсодержащие аналоги нуклеозидов (Clark, J.PCT Patent Appl., WO 2005003174; Ismaili, H.M.A.PCT Patent Appl., WO 0160315A22001).

[0003] В выданном патенте CN2007101375480 изобретателя указана серия аналогов 2'-фтор-4'-замещенного нуклеозида, которые обладают хорошей противовирусной активностью. Хорошо известно, что растворимость и биодоступность лекарственного средства зависят от его кристаллической формы. Кроме того, стабильность, текучесть и сжимаемость также могут различаться у разных кристаллических форм. Данные физические и химические свойства оказывают определенное влияние на применение препарата, влияя на его терапевтический эффект. В частности, анти-ВИЧ активность аналога I 2'-фтор-4'-замещенного нуклеозида высока, а клиническая дозировка для

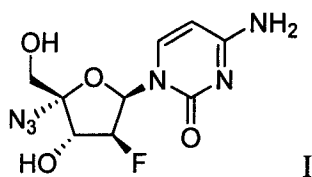
взрослых составляет всего 1-3 мг. Для обеспечения качества таблеток и клинического лекарственного эффекта следует использовать кристаллическую форму со стабильной производительностью и легко смешиваемую со вспомогательными веществами. Следовательно, изучение кристаллической формы аналога I 2'-фтор-4'-замещенного нуклеозида способствует его использованию в разработке лекарственных средств и фармацевтической композиции. Кристаллическая форма аналога I 2'-фтор-4'-замещенного нуклеозида еще не описана.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ

[0001] Одна из целей настоящего изобретения состоит в том, чтобы предоставить кристаллическую форму А аналога I 2'-фтор-4'-замещенного нуклеозида. Другой целью настоящего изобретения является описание способа получения кристаллической формы А и ее применения для изготовления противовирусных препаратов, в частности, против СПИДа. Еще одна цель настоящего изобретения состоит в том, чтобы обеспечить применение кристаллической формы А для получения противоопухолевых препаратов, в частности, для изготовления лекарств против рака легких, рака желудка, колоректального рака или лимфатического рака, неходжкинских лимфом и лейкемии.

[0002] Для достижения вышеуказанных целей принимаются следующие технические решения.

[0003] Аналог I 2'-фтор-4'-замещенного нуклеозида согласно настоящему изобретению представлен следующей формулой:



[0004] Кристаллические формы соединения систематически подвергались скринингу с помощью унитарного метода, бинарного метода, охлаждения, растворения (положительного и отрицательного), диффузии и так далее; были обнаружены две кристаллические формы: кристаллическая форма А и аморфная кристаллическая форма В. Стабильность кристаллической формы А и кристаллической формы В была оценена при высокой температуре, высокой влажности и освещении, соответственно. Результаты оценки показали, что кристаллическая форма В могла постепенно превращаться в

кристаллическую форму А в течение десяти дней в условиях высокой влажности и высоких температур, а кристаллическая форма А в тех же условиях была стабильной. Экспериментальные условия были следующими: режим высокой температуры - 60°C в течение пяти и десяти дней; режим высокой влажности - 40°C и влажность 75% в течение пяти и десяти дней; условия освещения - 4500 люкс в течение пяти и десяти дней.

[0005] Соединение I растворяют в метаноле, этаноле, изопропанолe, этилацетате, дихлорметане или других растворителях, а затем растворитель удаляют с помощью ротационного испарителя для получения листового аморфного твердого вещества В. Листовое аморфное твердое вещество В обладает очевидным статическим электричеством и легко адсорбируется на стенке контейнера. После 10 дней хранения при температуре 40°C/влажности 75%, 80-90% твердого соединения I в аморфной форме В постепенно превращается в стабильную кристаллическую форму А. Соединение кристаллической формы А представляет собой рыхлое твердое вещество. Поскольку дозировка соединения I для взрослых пациентов, больных СПИДом, составляет всего 1-3 мг в день, что является небольшим количеством, равномерное смешивание соединения с наполнителем имеет решающее значение для обеспечения анти-ВИЧ-эффекта препарата. Соединение I в виде листового аморфного твердого вещества В нелегко равномерно смешивать с наполнителями (см. таблицу 1), что отрицательно влияет на управляемость эффективностью препарата. Кристаллическая форма А соединения I более стабильна, чем аморфная кристаллическая форма В, и ее легко равномерно смешивать со вспомогательными веществами, что способствует контролю качества лекарств и их эффективности.

Таблица 1 Содержание соединения I с аморфной формой В и кристаллической формой А в таблетках

Соединение	Кристаллическая форма	Статические свойства	Содержание препарата в каждой таблетке*	Количество произвольно выбранных таблеток
Кристаллическая форма соединения I	Аморфная В	Да	0,5 - 1,5 мг	10
	Кристаллическая форма А	Нет	0.95- 1,05 мг	10

[0006] *Каждая таблетка содержит в среднем 1 мг соединения I и 149 мг вспомогательных веществ. Общий вес каждой таблетки составляет 150 мг.

[0007] Результаты исследования монокристаллов показывают, что кристаллическая форма A соединения I является моноклинной системой, а пространственная группа - $P2_1$. Структура монокристалла выглядит следующим образом:

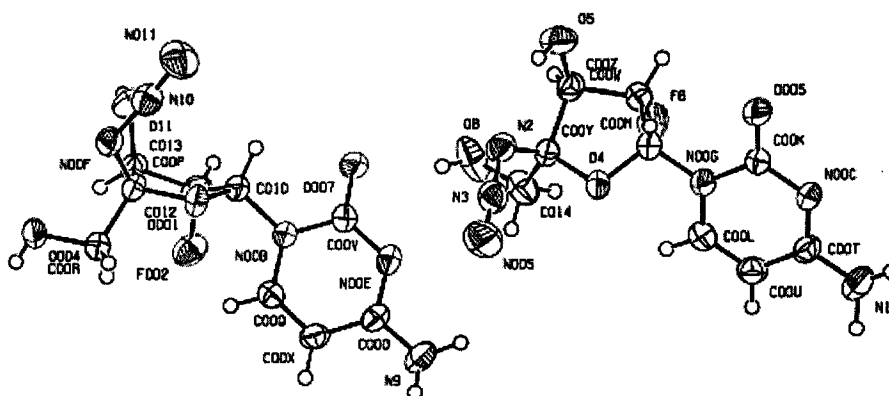


Таблица 2 Данные характеристики монокристалла A соединения I

Идентификация соединения	Соединение I
Эмпирическая формула	C ₉ H ₁₁ F N ₆ O ₄
Молекулярная масса по формуле соединения	286,24
Температура	303(2) К
Длина волны	1,54178 Å
Кристаллическая система	Моноклинная
Пространственная группа	$P2_1$
Размеры элементарной ячейки	$a = 11,0901(10) \text{ Å}$ $\alpha = 90^\circ$.
	$b = 9,3505(8) \text{ Å}$ $\beta = 109,608(4)^\circ$.
	$c = 12,0032(10) \text{ Å}$ $\gamma = 90^\circ$.
Объем	$1172,53(18) \text{ Å}^3$
Z	4
Плотность (рассчитанная)	$1,621 \text{ Мг/м}^3$

[0008] Дальнейшие исследования показали, что соединение I оказывает значительное ингибирующее действие на многие виды рака, а его противоопухолевая активность и противораковый эффект были проверены на животных. Эксперименты показали, что

соединение I оказывает значительное ингибирующее действие на В-клеточную неходжкинскую лимфому, рак легких и лейкемию, особенно на неходжкинские лимфомы.

[0009] Следующие преимущества связаны с кристаллической формой А аналога I 2'-фтор-4'-замещенного нуклеозида в соответствии с настоящим изобретением. Аналоги I 2'-фтор-4'-замещенного нуклеозида имеют особые структуры, включающие фторсодержащие группы и азид, что устраняет недостатки токсических и побочных эффектов и низкой активности обычных аналогов D- и L-нуклеозидов, а также при применении для изготовления препаратов против HBV, HCV или ВИЧ и противоопухолевых препаратов, особенно препаратов против лимфатического рака и неходжкинского лимфатического рака, и имеют хорошую практическую ценность. Кристаллическая форма А соединения обладает хорошей стабильностью, не имеет статического электричества и легко и равномерно смешивается с наполнителями, что благоприятно для изготовления фармацевтических препаратов. Кристаллическую форму А соединения I смешивают с наполнителями для значительного улучшения ее однородности в таблетках, что способствует контролю качества лекарственных средств, уменьшая формирование устойчивости к лекарственным средствам и обеспечивая эффективность. Следовательно, кристаллическая форма А соединения I согласно настоящему изобретению может быть использована для получения противовирусных лекарственных средств, в частности, для получения лекарств против СПИДа. Кристаллическая форма А соединения I также может быть использована для приготовления противораковых препаратов, в частности, для приготовления препаратов для борьбы с В-клеточной неходжкинской лимфомой, раком легких, лейкемией и т. д.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0010] ФИГ. 1 - дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC)-термогравиметрический анализ (TGA) спектра кристаллической формы А соединения I согласно изобретению;

[0011] ФИГ. 2 - спектр $\text{CuK}\alpha$ -рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) кристаллической формы А соединения I согласно изобретению;

[0012] ФИГ. 3 - сравнение стабильности спектров $\text{CuK}\alpha$ -XRPD кристаллической формы А соединения I согласно настоящему изобретению при высокой температуре: строка 1

показывает спектр CuK α -XRPD кристаллической формы А соединения I; строка 2 показывает спектр CuK α -XRPD кристаллической формы А соединения I при 60°C в течение пяти дней; строка 3 показывает спектр CuK α -XRPD кристаллической формы А соединения I при 60°C в течение десяти дней;

[0013] ФИГ. 4 - сравнение стабильности спектров CuK α -XRPD кристаллической формы А соединения I согласно изобретению при высокой влажности: строка 1 показывает спектр CuK α -XRPD кристаллической формы А соединения I; строка 2 показывает спектр CuK α -XRPD кристаллической формы А соединения I при 40°C и 75% влажности в течение десяти дней; строка 3 показывает спектр CuK α -XRPD кристаллической формы А соединения I при 40°C и 75% влажности в течение пяти дней;

[0014] ФИГ. 5 - сравнение стабильности спектров CuK α -XRPD кристаллической формы А соединения I согласно изобретению при условии воздействия света: строка 1 показывает спектр CuK α -XRPD кристаллической формы А соединения I; строка 2 показывает спектр CuK α -XRPD кристаллической формы А соединения I при 4500 люкс в течение десяти дней; строка 3 показывает спектр CuK α -XRPD кристаллической формы А соединения I при 4500 люкс в течение пяти дней;

[0015] ФИГ. 6 - сравнение стабильности спектров CuK α -XRPD кристаллической формы В соединения I согласно изобретению при высокой температуре: строка 1 показывает спектр CuK α -XRPD кристаллической формы В соединения I; строка 2 показывает спектр CuK α -XRPD кристаллической формы В соединения I при 60°C в течение десяти дней; строка 3 показывает спектр CuK α -XRPD кристаллической формы В соединения I при 60°C в течение пяти дней;

[0016] ФИГ. 7 - сравнение стабильности спектров CuK α -XRPD кристаллической формы В соединения I согласно изобретению при высокой влажности: строка 1 показывает спектр CuK α -XRPD кристаллической формы В соединения I; строка 2 показывает спектр CuK α -XRPD кристаллической формы В соединения I при 40°C и 75% влажности в течение десяти дней; строка 3 показывает спектр CuK α -XRPD кристаллической формы В соединения I при 40°C и 75% влажности в течение пяти дней;

[0017] ФИГ. 8 - сравнение стабильности спектров CuK α -XRPD кристаллической формы В соединения I согласно изобретению при условии воздействия света: строка 1

показывает спектр CuK α -XRPD кристаллической формы В соединения I; строка 2 показывает спектр CuK α -XRPD кристаллической формы В соединения I при 4500 люкс в течение десяти дней; строка 3 показывает спектр CuK α -XRPD кристаллической формы В соединения I при 4500 люкс в течение пяти дней; и

[0018] ФИГ. 9 - иллюстрация активности кристаллической формы А соединения I согласно изобретению против Т-клеточной лимфомы в модели мышинных ксенотрансплантатов опухоли, полученных от пациента (PDX).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0019] Для дополнительной иллюстрации ниже описаны варианты осуществления, детализирующие кристаллическую форму А аналога I 2'-фтор-4'-замещенного нуклеозида. Следует отметить, что следующие варианты осуществления предназначены для описания, а не для ограничения изобретения.

Пример 1 Получение кристаллической формы В

[0020] 1.1 Эксперимент с суспензией

[0021] Аналог I 2'-фтор-4'-замещенного нуклеозида в соответствии с настоящим изобретением растворяли в одном из следующих растворителей, а концентрация раствора составляла 7-20 мг/мл. Растворитель удаляли с помощью ротационного испарителя, чтобы получить кристаллическую форму В.

[0022] Вышеупомянутым растворителем является: метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол, N,N-диметилформамид (DMF), этилацетат, изопропилацетат, н-гексан, циклогексан, вода, эфир, изопропиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, 4-метилпентанон, тетрагидрофуран, ацетонитрил, дихлорметан и хлороформ.

[0023] 1.2 Эксперимент с быстрым испарением

[0024] 100 мг соединения I добавляли в избыток раствора метанола и нагревали для растворения. Смешанный раствор помещали в вакуумный ротационный испаритель при температуре 50°C. После удаления растворителя было получено белое твердое вещество, которое имело кристаллическую форму В.

Пример 2 Получение кристаллической формы А

[0025] 2.1 Эксперимент по рекристаллизации

[0026] Аналог I 2'-фтор-4'-замещенного нуклеозида в соответствии с настоящим изобретением растворяли в метаноле, этаноле, н-пропаноле или воде и нагревали до получения конденсата для приготовления его насыщенного раствора. После этого насыщенный раствор охлаждали и кристаллизовали для получения кристаллической формы А.

[0027] 2.2 Эксперимент по диффузии на уровне жидкости

[0028] Соединение I растворяли в растворителе при 60°C, а затем к раствору образца медленно по каплям добавляли антирастворитель вдоль стенки, охлаждали и осаждали твердое вещество. Кристаллической формой полученного твердого вещества является кристаллическая форма А.

[0029] Растворителем был метанол, DMF или вода.

[0030] Антирастворителем был Н-гексан, циклогексан, изопропиловый эфир или этилацетат.

[0031] 2.3 Эксперимент с бинарным растворителем

[0032] 15 мг соединения I добавляли в сосуд для отбора проб, а затем добавляли 3 мл бинарного смешанного растворителя. Раствор встряхивали в шейкере со скоростью 200 об/мин при температуре 50°C в течение 48 часов, а затем фильтровали. Раствору дали медленно испариться, чтобы удалить растворитель, и была получена кристаллическая форма А.

[0033] Бинарный смешанный растворитель: метанол (н-пропанол, этилацетат, н-гексан, циклогексан, изопропиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир (MTBE), ацетон, ацетонитрил, дихлорметан или толуол), DMF (н-пропанол, этилацетат, н-гексан, циклогексан, изопропиловый эфир, MTBE, ацетон, ацетонитрил, дихлорметан или толуол), вода (н-пропанол, этилацетат, н-гексан, циклогексан, изопропиловый эфир, MTBE, ацетон, ацетонитрил, дихлорметан или толуол), этилацетат, н-гексан, циклогексан, изопропиловый эфир, MTBE, ацетон, ацетонитрил, дихлорметан или толуол); соотношение бинарного смешанного растворителя: метанол: н-пропанол = 1:4 (объемное

соотношение), DMF: н-пропанол = 1:4 (объемное соотношение), вода: н-пропанол = 1:4 (объемное соотношение) и так далее.

[0034] Результаты эксперимента показали, что стабильной кристаллической формой соединения I была кристаллическая форма А. Кристаллическая форма А соединения I имела дифракционные пики под углами 2θ (± 0.2): 8.56, 13.40, 15.76, 16.43, 18.38, 18.95, 19.49, 20.62, 20.86, 21.20, 25.99, 26.85, 27.89, 28.48, 29.78, 30.04, 30.84, 31.71, 31.96, 33.95, 34.47 при рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) с использованием излучения CuK α с длиной волны $\lambda=1,5418 \text{ \AA}$ (как показано на ФИГ. 2).

[0035] Дифракционные пики под углами 2θ и соответствующие относительные интенсивности (%) кристаллической формы А соединения I:

2θ ($\pm 0,2^\circ$)	Относительная интенсивность I%
8,56	8,6
13,40	4,2
15,76	100
16,43	29,5
18,38	42,7
18,95	58,1
19,49	10,7
20,62	4,9
20,86	6,2
21,20	45,8
25,99	29,4
26,85	7,0
27,89	2,5
28,48	6,2
29,78	6,0
30,04	6,8
30,84	8,0
31,71	6,7
31,96	12,9
33,95	6,2
34,47	18,7

[0036] Вывод:

[0037] 1. Результаты DSC и XRD показали, что кристаллическая форма А является стабильной кристаллической формой соединения I.

[0038] 2. Кристаллическая форма А продемонстрировала хорошую стабильность при оценке стабильности.

[0039] 3. Кристаллическая форма В была в целом стабильной и может быть преобразована в кристаллическую форму А при соответствующих условиях.

[0040] 4. Кристаллическая форма В была преобразована в кристаллическую форму А в условиях высокой влажности и высокой температуры в течение десяти дней.

[0041] 5. Когда кристаллическая форма А соединения I была смешана со вспомогательными веществами, ее однородность в таблетках была значительно улучшена, что способствует контролю качества лекарственных средств, снижению образования устойчивости к лекарственным средствам и обеспечению эффективности.

Пример 3 Противовирусный эффект кристаллической формы А соединения I

[0042] Анти-ВИЧ активность кристаллической формы А соединения I определяли в соответствии с литературным методом (ЕВР. ж. мед. хим. 2011, 464178).

Пример 4 Ингибирующее действие кристаллической формы А соединения I

[0043] Противоопухолевую (неходжкинская лимфома) активность кристаллической формы А соединения I определяли в соответствии с литературным методом (Азиатско-тихоокеанский журнал профилактики рака, 2014, 15, 6829).

Пример 5 Противоопухолевое действие кристаллической формы А соединения I на В-клеточную неходжкинскую лимфому, рак легких, рак желудка, колоректальный рак и лейкемию

[0044] Противоопухолевую активность кристаллической формы А соединения I на В-клеточную неходжкинскую лимфому, рак легких, рак желудка, колоректальный рак и лейкемию определяли в соответствии с литературным методом (Вонг, К. и др. Биохимическая фармакология, 2011, 81, 848; Азиатско-тихоокеанский журнал профилактики рака, 2014, 15, 6829).

Пример 6 Активность против Т-клеточной лимфомы кристаллической формы А соединения I в модели мышинных ксенотрансплантатов опухоли, полученных от пациента (PDX)

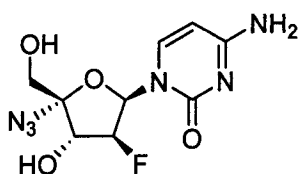
[0045] Ингибирующее действие кристаллической формы А соединения I на Т-клеточную лимфому определяли с помощью ксенотрансплантата опухоли, полученного от пациента (PDX).

[0046] После того, как у пациента был взят образец ткани Т-клеточной лимфоидной карциномы, ткань была перенесена в помещение для животных, не содержащее специфических патогенов (SPF), через трансферное окно. На стерильном столе приготовили натрий-фосфатный буферный раствор (PBS) с двойными антителами, модифицированную по способу Дульбекко среду Игла (DMEM), чашку Петри и мешок со льдом. Соответствующее количество PBS и DMEM было вылито в чашки Петри на лёд. Ткань была извлечена и помещена в PBS для предварительной очистки, а некротические и нормальные ткани были удалены. Ткань в PBS была перенесена в DMEM. Оставшуюся ткань разрезали на небольшие кусочки по 20-30 мм³, которые пересадили в подкожную впадину и спину мышей с помощью пункционных игл. Каждой мыши пересаживали ткань на одном участке. Опухоли привитых мышей регулярно удаляли, фотографировали и сравнивали изменения их объема (см. ФИГ. 9).

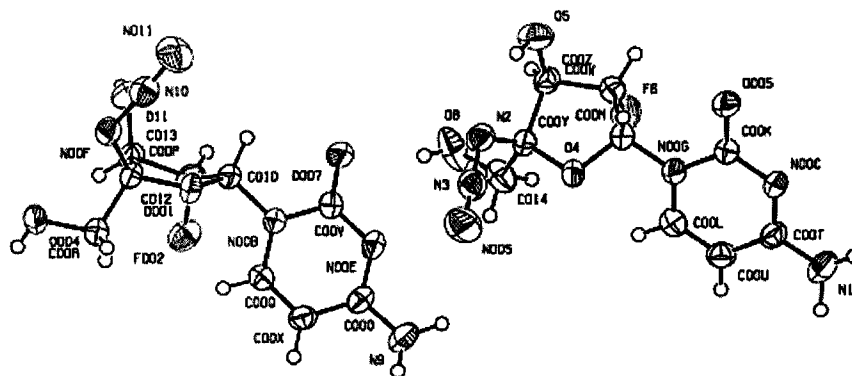
[0047] В ходе экспериментов на мышинной модели ксенотрансплантатов опухоли, полученных от пациента, кристаллическая форма А соединения I могла значительно подавлять рост Т-клеточной лимфомы при дозах 2 мг/кг, 4 мг/кг и 8 мг/кг.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма А соединения I, которая представляет собой моноклинную систему с пространственной группой $p2_1$ и монокристаллической структурой, является следующей:



I

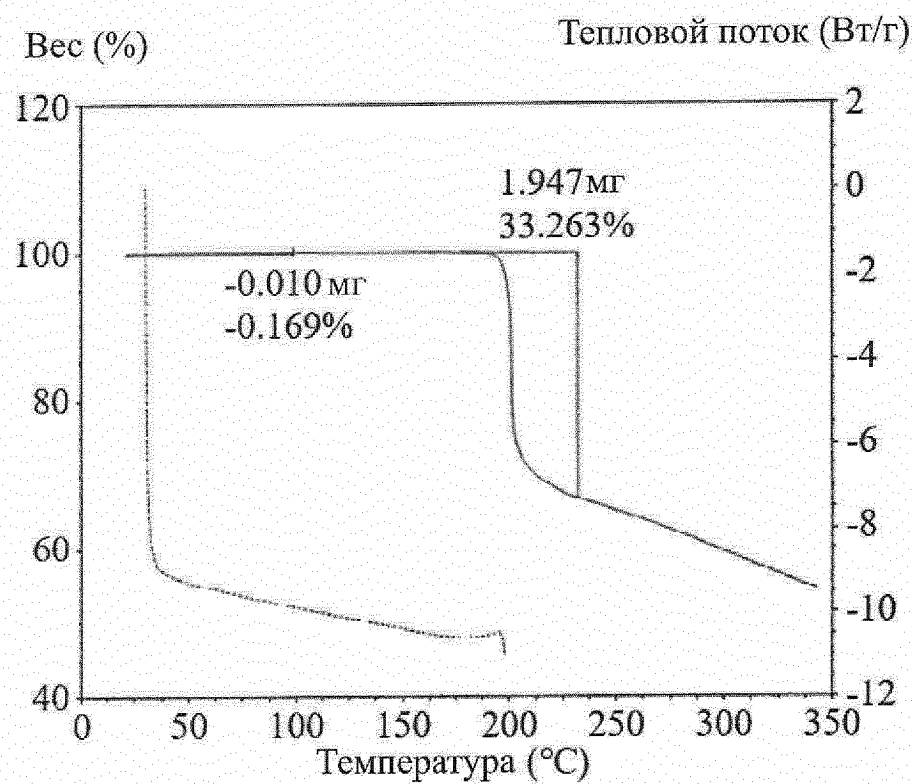


2. Кристаллическая форма по п. 1, в которой дифракционные пики в спектре $\text{CuK}\alpha$ -рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) при дифракционном угле 2θ составляют: 8.56, 13.40, 15.76, 16.43, 18.38, 18.95, 19.49, 20.62, 20.86, 21.20, 25.99, 26.85, 27.89, 28.48, 29.78, 30.04, 30.84, 31.71, 31.96, 33.95, 34.47, а диапазон ошибки 2θ составляет ± 0.2 .
3. Кристаллическая форма по п. 1 или 2, в которой спектр $\text{CuK}\alpha$ -рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) показан на ФИГ. 2.
4. Применение кристаллической формы А по п. 1, 2 или 3 для изготовления лекарственных средств, кристаллическая форма А, действующая в качестве

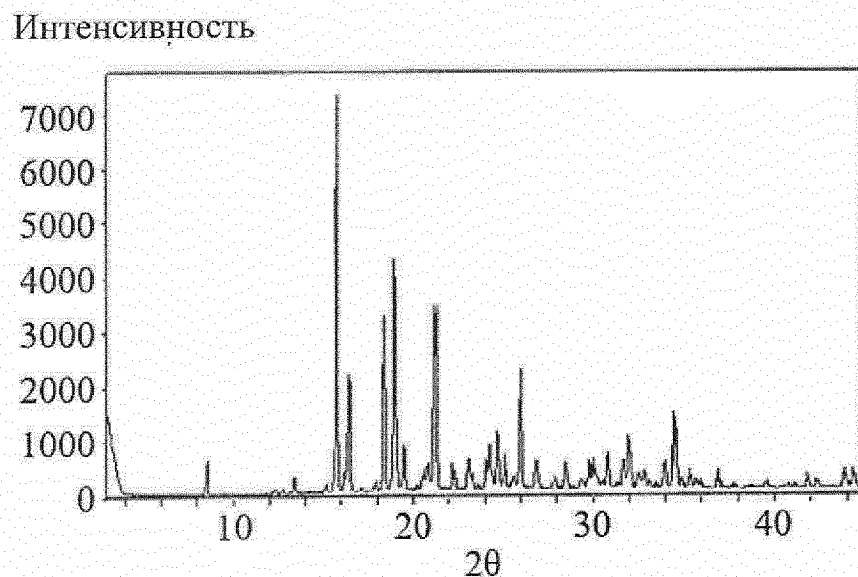
активного ингредиента для изготовления противовирусного лекарственного средства.

5. Применение кристаллической формы А по п.4, по которой кристаллическая форма А действует в качестве активного ингредиента для приготовления лекарственного средства против СПИДа.
6. Применение кристаллической формы А по п. 1, 2 или 3 для изготовления лекарственного средства, в котором кристаллическая форма А действует в качестве активного ингредиента для приготовления противоопухолевого лекарственного средства.
7. Применение кристаллической формы А по п. 6, по которой кристаллическая форма А действует в качестве активного ингредиента для изготовления противоопухолевого лекарственного средства для лечения рака легких, рака желудка, колоректального рака, лейкемии или лимфатического рака.
8. Применение кристаллической формы А по п. 7, по которой кристаллическая форма А действует в качестве активного ингредиента для приготовления противоопухолевого лекарственного средства для лечения В-клеточной неходжкинской лимфомы.

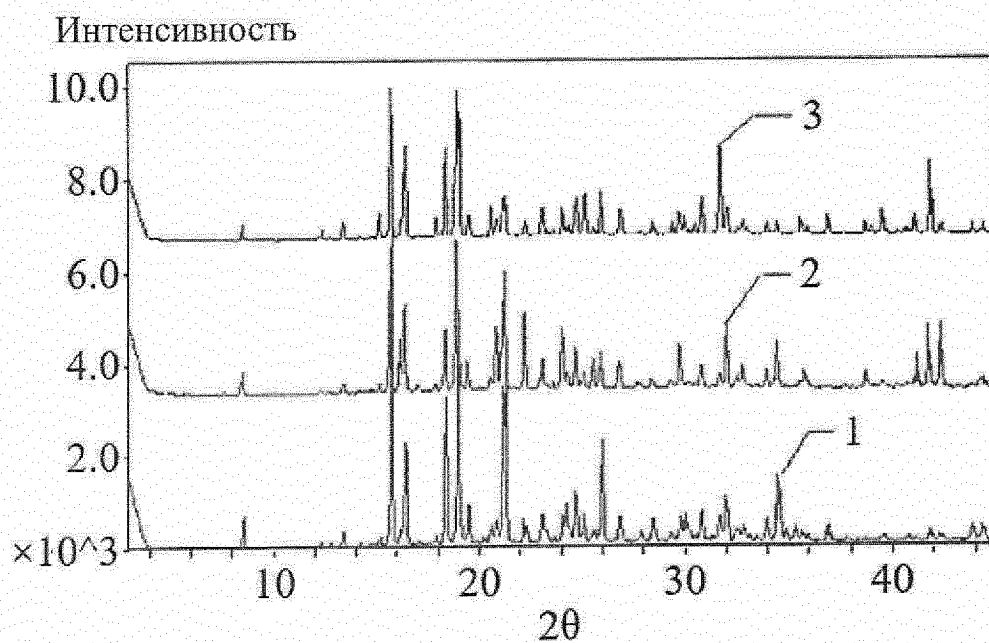
КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА А 2'-ФТОР-4'-ЗАМЕЩЕННОГО АНАЛОГА НУКЛЕОЗИДА I,
СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ



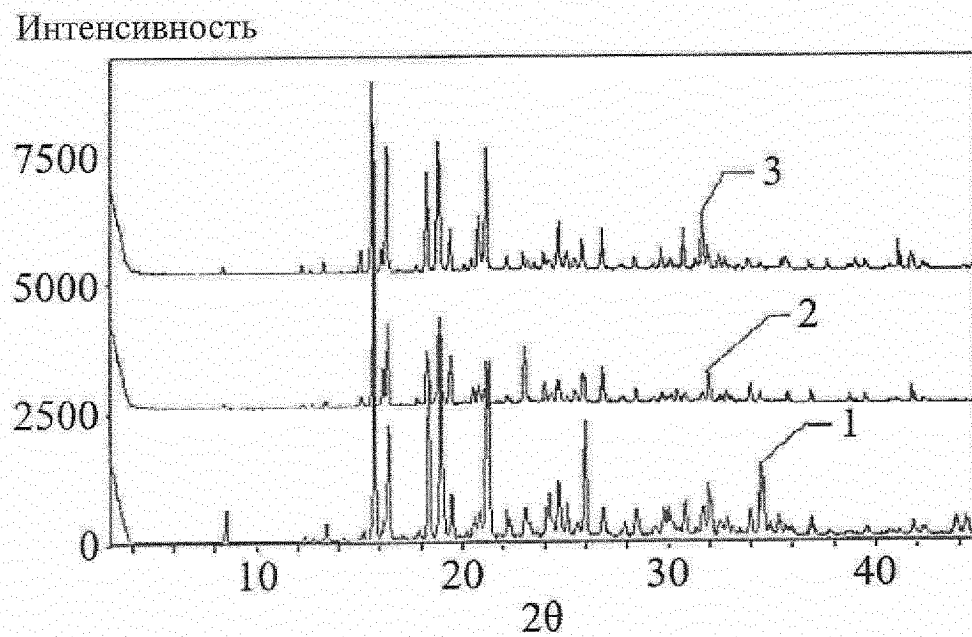
Фиг.1



Фиг.2

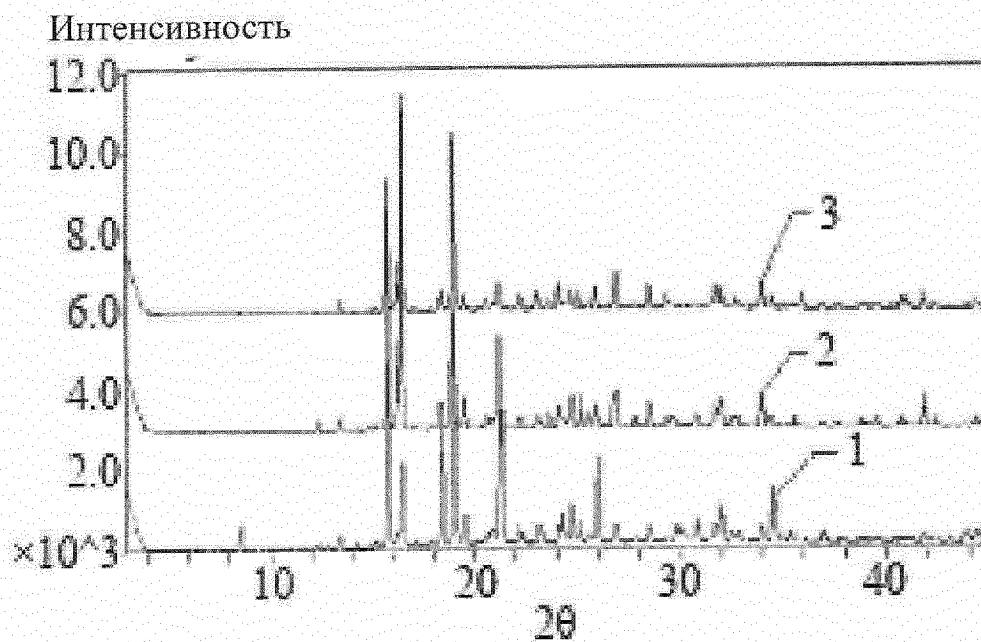


Фиг.3

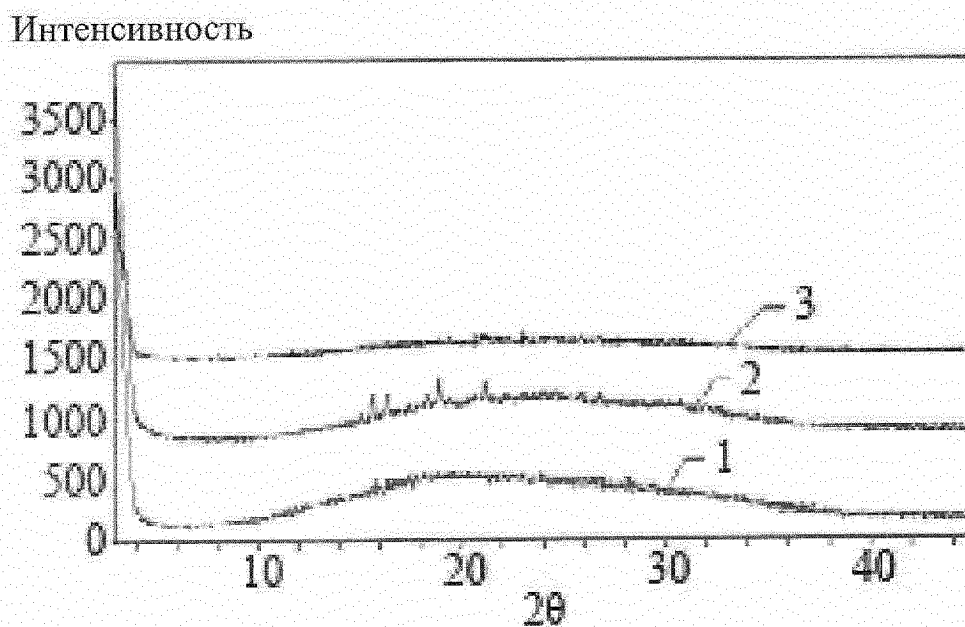


Фиг.4

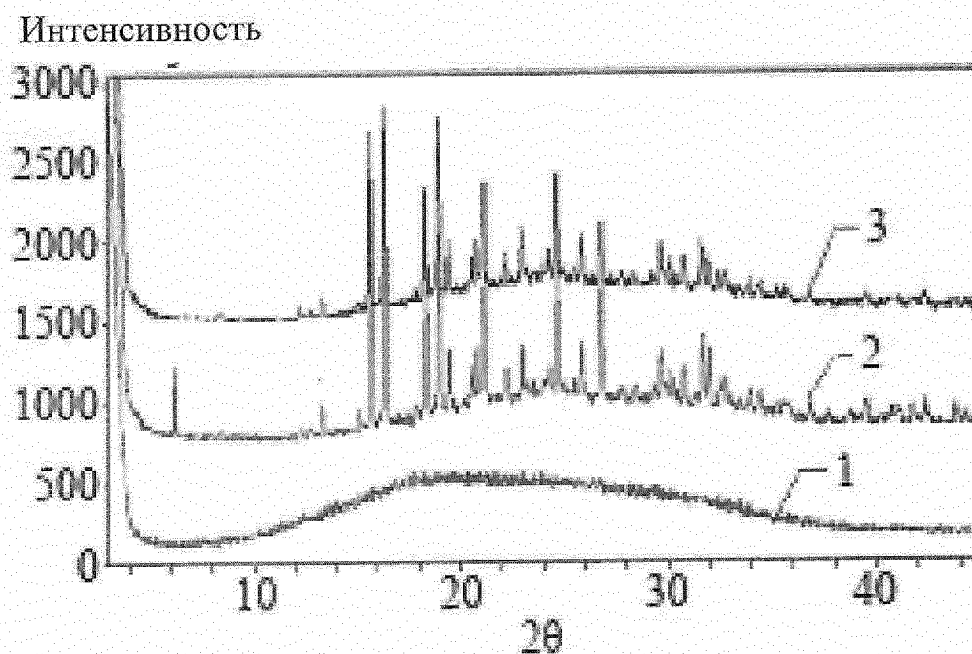
КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА А 2'-ФТОР-4'-ЗАМЕЩЕННОГО АНАЛОГА НУКЛЕОЗИДА I,
СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ



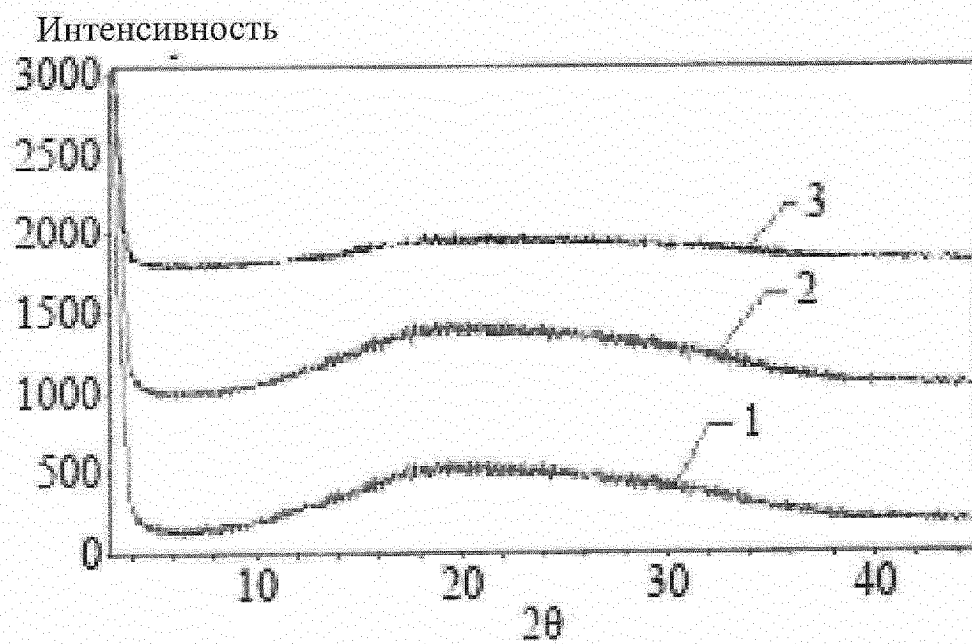
Фиг.5



Фиг.6

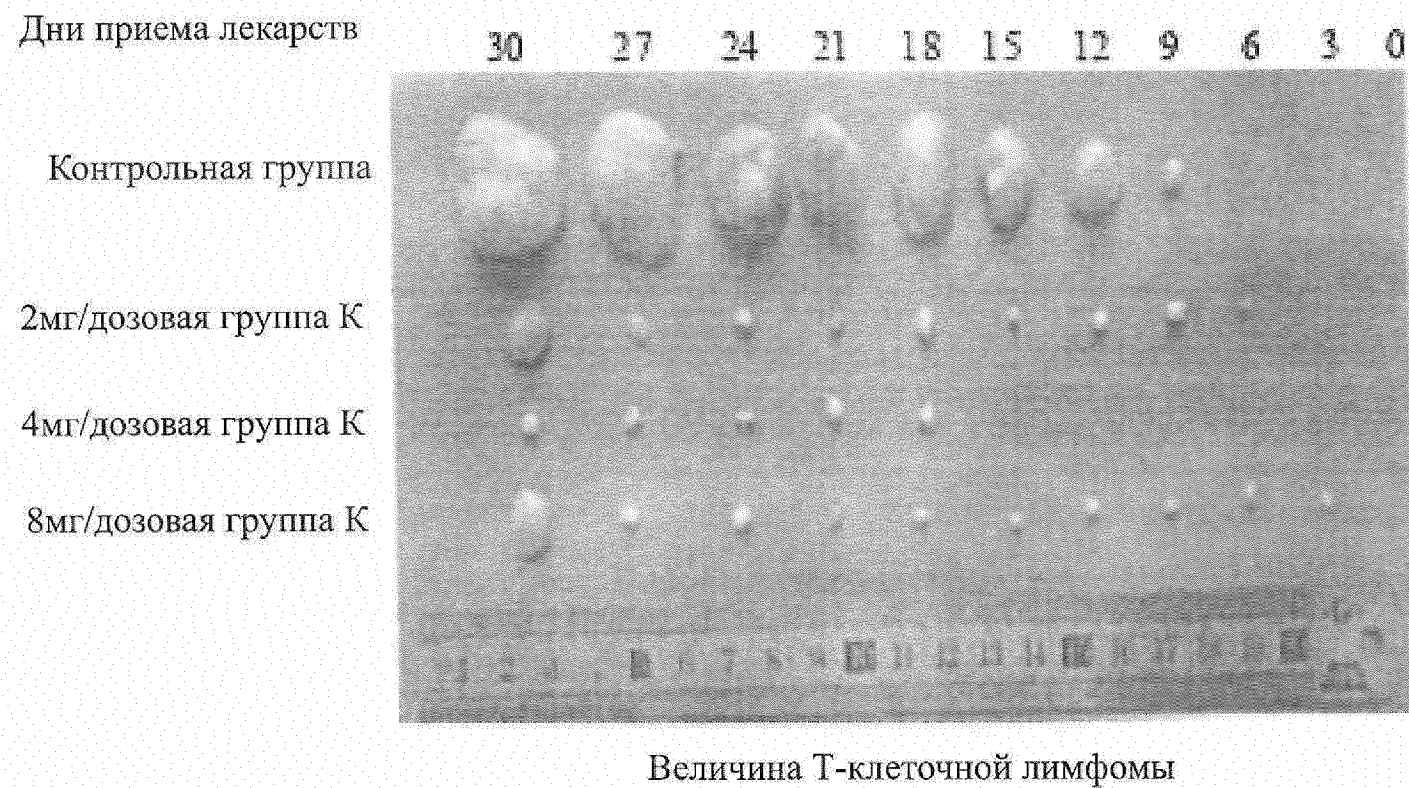


Фиг.7



Фиг.8

КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА А 2'-ФТОР-4'-ЗАМЕЩЕННОГО АНАЛОГА НУКЛЕОЗИДА I,
СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ



Фиг.9