

КРИСТАЛЛ АГОНИСТА β -РЕЦЕПТОРА ГОРМОНА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

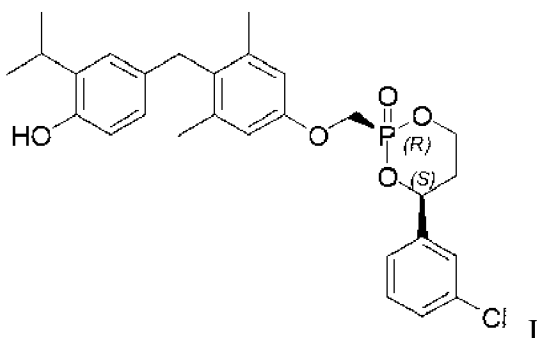
ОПИСАНИЕ

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к области фармацевтики и, в частности, к кристаллу агониста β -рецептора гормона щитовидной железы, к способу получения кристалла, к фармацевтической композиции, содержащей кристалл, и к его применению.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Соединение формулы I (молекулярная формула $C_{28}H_{32}ClO_5P$, молекулярная масса 514,98, регистрационный номер CAS 852948-13-1) представляет собой циклическое фосфонатное соединение. Как новый пероральный агонист β -рецепторов гормона щитовидной железы (агонист THR- β) он представляет собой высокоэффективный и малотоксичный препарат-кандидат для лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH) за счет селективной активации THR- β , который регулирует экспрессию генов нижестоящих CYP7A, SREBP-1c и т. п., эффективно способствует разложению жирных кислот и стимулирует биогенез митохондрий, снижая уровни липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, снижая токсичность жиров, улучшая функцию печени и уменьшая количество жира в печени.



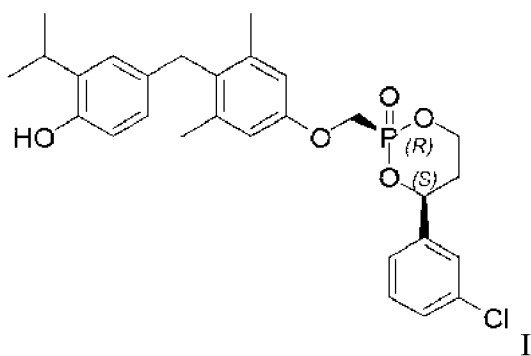
Однако, когда аморфное соединение используется в процессе фармацевтического производства, возникают проблемы неудовлетворительной стабильности, сильной гигроскопичности и т. п. В настоящее время в способе получения кристалла соединения, раскрытого в данной области, существует проблема неудовлетворительной воспроизводимости, и во многих способах получения также необходимо добавлять

затравочный кристалл в процессе получения, так что производственные стадии становятся весьма трудоемкими. Следовательно, существует потребность в разработке кристалла соединения формулы I с улучшенными характеристиками и способа получения кристалла соединения формулы I с улучшенной воспроизводимостью и упрощенными стадиями.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

С этой целью задача настоящего изобретения заключается в том, чтобы предложить кристалл соединения формулы I практически без гигроскопичности, с относительно небольшим размером кристаллических частиц и относительно большой удельной поверхностью лекарственного средства, что может увеличивать скорость растворения лекарственных средств, благоприятно воздействовать на всасывание лекарственных средств и улучшать биодоступность. Кристалл соединения формулы I, предложенный согласно настоящему изобретению, может просто называться термином «кристаллическая форма I соединения формулы I» в настоящем описании.

Настоящее изобретение относится к кристаллу соединения формулы I, имеющему на порошковой рентгеновской дифрактограмме с использованием Cu-K α -излучения дифракционные пики при углах 2θ $12,124 \pm 1$, $15,483 \pm 1$, $16,38 \pm 1$, $16,666 \pm 1$, $19,089 \pm 1$, $20,415 \pm 1$ и $20,821 \pm 1$.



Предпочтительно кристалл согласно настоящему изобретению имеет на порошковой рентгеновской дифрактограмме дифракционные пики с использованием Cu-K α -излучения при углах 2θ $7,951 \pm 1$, $12,124 \pm 1$, $13,555 \pm 1$, $15,483 \pm 1$, $16,017 \pm 1$, $16,38 \pm 1$, $16,666 \pm 1$, $19,089 \pm 1$, $20,415 \pm 1$, $20,821 \pm 1$, $21,764 \pm 1$, $22,34 \pm 1$, $22,628 \pm 1$, $24,055 \pm 1$ и $26,426 \pm 1$.

В частности, для кристаллической формы I соединения формулы I, предложенной согласно настоящему изобретению, на порошковой рентгеновской дифрактограмме с использованием Cu-K α -излучения углам 2θ соответствуют межплоскостные расстояния d (Å), которые представлены в таблице 1.

Таблица 1. Межплоскостные расстояния d для характеристических пиков на порошковой рентгеновской дифрактограмме кристаллической формы I соединения формулы I

Дифракционные углы 2θ (°)	Межплоскостные расстояния d (Å)
7,951	11,10997
12,124	7,29432
13,028	6,79017
13,555	6,52728
15,483	5,71856
16,017	5,52886
16,38	5,40732
16,666	5,31514
18,757	4,72694
19,089	4,64553
19,723	4,49769
20,415	4,3467
20,821	4,26285
21,764	4,0802
22,34	3,97631
22,628	3,92647
23,863	3,72596
24,055	3,69653
24,472	3,6346
24,607	3,61485
24,956	3,56512
26,426	3,37005
26,832	3,31992
28,388	3,14142

Предпочтительнее кристаллическая форма I соединения формулы I, предложенная согласно настоящему изобретению, имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, полученную с использованием Си-K α -излучения и содержащую дифракционные пики под углами 2θ , как показано на фиг. 1.

Кристаллическая форма I соединения формулы I согласно настоящему изобретению имеет эндотермический пик при 111,92°C при термическом анализе с использованием дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК).

Настоящее изобретение относится к способу получения кристаллической формы I соединения формулы I, включающему:

(1) растворение аморфного соединения формулы I в первом растворителе для осаждения сольвата соединения формулы I; и

(2) растворение сольвата, полученного на стадии (1), во втором растворителе и варку и/или кристаллизацию для получения кристалла.

Необязательно настоящее изобретение относится к способу получения кристаллической формы I соединения формулы I, включающему:

(1) растворение аморфного соединения формулы I в первом растворителе для осаждения сольвата соединения формулы I; и

(2) измельчение сольвата, полученного на стадии (1), для получения кристалла.

В способе получения согласно настоящему изобретению первый растворитель выбирают из группы, которую составляют низшие спирты C₁-C₄, такие как метанол, этанол или изопропанол; низшие кетоны C₃-C₆, такие как ацетон или бутанон; ацетонитрил; метил-трет-бутиловый эфир; диизопропиловый эфир; линейные и разветвленные алканы C₅-C₈, такие как n-гексан; циклоалканы C₅-C₈; и смесь любых двух или более из этих соединений; предпочтительно первый растворитель представляет собой метил-трет-бутиловый эфир и/или этанол; и предпочтительнее первый растворитель представляет собой метил-трет-бутиловый эфир.

В способе получения согласно настоящему изобретению предпочтительно после растворения аморфного соединения формулы I в первом растворителе проводят перемешивание и отфильтровывают и/или высушивают выпавший в осадок сольват соединения формулы I.

В способе получения согласно настоящему изобретению второй растворитель выбирают из группы, которую составляют низшие спирты C₁-C₄, такие как метанол, этанол или изопропанол; низшие кетоны C₃-C₆, такие как ацетон или бутанон; и смесь любых двух или более из них; предпочтительно второй растворитель выбирают из группы, состоящей из метанола, этанола, ацетона, изопропанола и смеси любых двух или более из них; предпочтительнее второй растворитель представляет собой этанол.

В способе получения согласно настоящему изобретению предпочтительно варку и/или кристаллизацию осуществляют в третьем растворителе. Варка может представлять собой непосредственно варку сольвата, полученного на стадии (1), или сольват,

полученный на стадии (1), можно растворить во втором растворителе, и кристаллы получают путем варки и/или кристаллизации. В качестве третьего растворителя может быть выбран растворитель, в котором трудно растворить кристалл, предпочтительно вода, этанол или смесь этанола и воды. Измельчение можно проводить при отрицательном давлении и/или при перемешивании, и/или кристаллизацию можно проводить при перемешивании, чтобы способствовать осаждению кристаллов. Предпочтительно концентрирование можно проводить при пониженном давлении перед кристаллизацией. В дальнейшем варку можно проводить после кристаллизации, чтобы улучшить чистоту полученного продукта. Эту стадию можно повторять много раз, чтобы чистота продукта достигла идеального стандарта. Способ получения согласно настоящему изобретению может дополнительно включать стадию фильтрации, промывания и/или высушивания полученного неочищенного кристаллического продукта.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей кристаллическую форму I соединения формулы I и необязательно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Кристаллическая форма I соединения формулы I согласно настоящему изобретению может быть введена в фармацевтическую композицию вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами или разбавителями. Фармацевтическая композиция может представлять собой твердый пероральный состав, жидкий пероральный состав, раствор для инъекций и т. п.

Кристаллическая форма I соединения формулы I, представленная в настоящем изобретении, может избирательно активировать THR- β , регулировать экспрессию генов нижестоящих CYP7A, SREBP-1c и т. п., эффективно способствовать разложению жирных кислот и стимулировать биогенез митохондрий, а также снижать уровень липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, благодаря чему снижается жировая токсичность, улучшается функция печени и, уменьшается жировая прослойка печени. Кристаллическая форма I может быть использована в качестве активного ингредиента для приготовления терапевтического лекарственного средства для лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH) и т. п. Поскольку кристаллическая форма I соединения формулы I по настоящему изобретению имеет относительно небольшой размер кристаллических частиц и относительно большую удельную поверхность лекарственного средства, скорость растворения лекарственного средства может быть увеличена, что является более благоприятным для всасывания лекарственных средств и улучшает биодоступность. Таким образом, настоящее изобретение также относится к применению кристаллической формы I соединения формулы I или фармацевтической композиции, содержащей

кристаллическую форму I соединения формулы I, в изготовлении лекарственного средства для лечения неалкогольного стеатогепатита.

Краткое описание фигур

Конкретные варианты осуществления настоящего изобретения проиллюстрированы с применением следующих фигур, где:

на фиг. 1 проиллюстрирована порошковая рентгеновская дифрактограмма (ПРД) кристаллической формы I соединения формулы I согласно настоящему изобретению;

на фиг. 2 проиллюстрирована диаграмма дифференциальной сканирующей калориметрия (ДСК) кристаллической формы I соединения формулы I согласно настоящему изобретению;

на фиг. 3 проиллюстрирован инфракрасный спектр поглощения кристаллической формы I соединения формулы I согласно настоящему изобретению;

на фиг. 4 проиллюстрирован ультрафиолетовый спектр поглощения кристаллической формы I соединения формулы I согласно настоящему изобретению;

на фиг. 5 проиллюстрирован спектр комбинационного рассеяния кристаллической формы I соединения формулы I согласно настоящему изобретению;

на фиг. 6 проиллюстрирован диаграмма распределения по размерам частиц кристалла, полученного в примере 1; и

на фиг. 7 проиллюстрирована диаграмма динамической сорбции пара (ДСП) кристалла, полученного в примере 1.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Настоящее раскрытие будет дополнительно описано ниже со ссылкой на варианты осуществления. Следует отметить, что следующие примеры являются просто иллюстративными и не предназначены для ограничения настоящего изобретения. Различные изменения, сделанные специалистами в данной области техники в соответствии с положениями настоящего изобретения, должны находиться в пределах объема защиты, испрашиваемой в формуле настоящего изобретения.

Исследование методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы I соединения формулы I, используемой согласно настоящему изобретению, осуществлено в следующих условиях: скорость нагревания: 10°C/мин; диапазон нагревания: 0-300°C; давление: 1013 мбар; скорость увеличения давления: слева:

20 мл/мин, справа: 100 мл/мин. Используемый прибор представляет собой дифференциальный сканирующий калориметр ДСК1.

Исследование методом порошковой рентгеновской дифрактографии (ПРД) кристаллической формы I соединения формулы I, используемой согласно настоящему изобретению, осуществлено с помощью порошкового рентгеновского дифрактометра D8 ADVANCE в следующих условиях: источник рентгеновского излучения: Cu; напряжение: 40 кВ; сила тока: 40 мА; диапазон сканирования: 3-40°; длина шага сканирования: 0,02°; и продолжительность выдерживания для каждого шага 0,1 с.

Исследование методом инфракрасной спектроскопии поглощения кристаллической формы I соединения формулы I, используемой согласно настоящему изобретению, осуществлено в следующих условиях: модель прибора: инфракрасный спектрометр с преобразованием Фурье Frontier (FX057); таблетка бромида калия; диапазон значений длины волны: 400-4000 см⁻¹; и разрешение: 4,0 см⁻¹.

Исследование методом ультрафиолетовой спектроскопии поглощения кристаллической формы I соединения формулы I, используемой согласно настоящему изобретению, осуществлено в следующих условиях: модель прибора: спектрофотометр ультрафиолетового и видимого диапазонов Lambda 365 (FX058); диапазон значений длины волны: 200-800 см⁻¹; скорость сканирования: 480 нм/мин; ширина щели: 2 нм; и режим скорости света: двойная скорость света.

Исследование методом комбинационного рассеяния кристаллической формы I соединения формулы I, используемой согласно настоящему изобретению, осуществлено в следующих условиях: модель прибора: дисперсионный лазерный конфокальный микроспектрометр комбинационного рассеяния DXR2xi; и длина волны возбуждения: 532 нм.

Исследование методом термогравиметрического анализа (ТГА) кристаллической формы I соединения формулы I, используемой согласно настоящему изобретению, осуществлено в следующих условиях: наименование/модель прибора: термогравиметрический анализатор/ТГА/ДСК 2; диапазон нагревания: 25-500°С; скорость нагревания: 10°С/мин; давление: 1013 мбар; и скорость увеличения давления: 20 мл/мин.

Исследование распределения частиц по размерам кристаллической формы I соединения формулы I, используемой согласно настоящему изобретению, осуществлено в следующих условиях: наименование/модель измерительного прибора: микрометрический анализатор размера частиц/MS3000; метод исследования: сухой метод; скорость ввода образца: 50%; давление воздуха: 2,5 бар; ширина щели: 2,0 мм; показатель преломления:

1,52; скорость поглощения: 0,1; степень затемнения: от 0,5% до 6%; продолжительность измерения фона: 10 с; и продолжительность измерения образца: 10 с.

Пример 1: получение кристаллической формы I соединения формулы I

Навеску 10 г аморфного образца соединения формулы I растворяли при комнатной температуре в 100 мл метил-трет-бутилового эфира (МТБЕ), перемешивали в течение 5 часов, фильтровали и высушивали с получением сольвата МТБЕ соединения формулы I для последующих экспериментов.

Навеску 8 г сольвата МТБЕ соединения формулы I растворяли в абсолютном этиловом спирте и концентрировали при пониженном давлении примерно до 24 г при температуре от 25 до 35°C. Полученную смесь переносили в 250-миллилитровый сосуд в форме баклажана с одним отверстием. Добавляли в капельном режиме от 16 до 20 мл воды в процессе перемешивания. После добавления в капельном режиме полученную смесь перемешивали при отрицательном давлении в течение 1-2 часов. После осаждения твердого вещества в капельном режиме добавляли приблизительно 100 мл воды. Полученную смесь перемешивали при отрицательном давлении в течение 12-20 часов, фильтровали и высушивали с получением кристаллической формы I соединения формулы I согласно настоящему изобретению. Полученное количество составило 7,12 г, а выход составил 89,0%.

Измеренная температура плавления кристаллической формы I составляла от 107,2 до 109,7°C. На фиг. 1 и в таблице 2 представлены порошковая рентгеновская дифрактограмма (ПРД) и параметры кристаллической формы I соединения формулы I согласно настоящему изобретению. На фиг. 2 представлена диаграмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы I соединения формулы I согласно настоящему изобретению. На фиг. 3 и в таблице 3 представлен собой спектр поглощения инфракрасного излучения и параметры кристаллической формы I соединения формулы I согласно настоящему изобретению. На фиг. 4 и в таблице 4 представлен собой спектр поглощения ультрафиолетового излучения и параметры кристаллической формы I соединения формулы I согласно настоящему изобретению. На фиг. 5 представлен спектр комбинационного рассеяния кристаллической формы I соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

Таблица 2. Данные порошковой рентгеновской дифрактограммы кристаллической формы I

Дифракционные углы 2θ (°)	Межплоскостное расстояние d (Å)	Интенсивность
7,951	11,10997	16,4%
12,124	7,29432	100,0%

13,028	6,79017	7,7%
13,555	6,52728	11,5%
15,483	5,71856	35,0%
16,017	5,52886	18,1%
16,38	5,40732	56,4%
16,666	5,31514	38,2%
18,757	4,72694	9,9%
19,089	4,64553	33,5%
19,723	4,49769	8,4%
20,415	4,3467	34,9%
20,821	4,26285	41,0%
21,764	4,0802	15,4%
22,34	3,97631	11,4%
22,628	3,92647	11,5%
23,863	3,72596	7,9%
24,055	3,69653	16,8%
24,472	3,6346	7,6%
24,607	3,61485	8,6%
24,956	3,56512	7,0%
26,426	3,37005	11,0%
26,832	3,31992	4,1%
28,388	3,14142	4,8%

Таблица 3. Отнесение пиков инфракрасного спектра кристаллической формы I

Пики поглощения (см^{-1})	Интенсивность пика поглощения	Типы колебаний	Группы
3351,13	высокая	$\nu\text{O-H}$	гидроксильная (ОН)
1236,45	высокая	$\nu\text{C-O}$	СО
1080,99	высокая	$\nu\text{C-O}$	
2966,55	высокая	$\nu\text{C-H}$	Аг-Н
2869,14	средняя	$\nu\text{C-H}$	-CH ₂
1080,99	высокая	$\nu\text{P-O-C}$	P-O-C
1051,55	высокая	(жирная группа)	
1603,97	средняя	$\nu\text{C-C}$	колебания бензольного скелета
1513,33	средняя		

1482,65	средняя		
1431,28	средняя		
1236,46	средняя	ν C-O	простоэфирная (C-O-C)

Таблица 4. Пик поглощения и анализ ультрафиолетового спектра кристаллической формы I

Растворитель	Длина волны максимума поглощения (нм)	Отнесение полосы поглощения
метанол	280,9	B-полоса бензола

Пример 2: получение кристаллической формы I соединения формулы I

Навеску 8 г сольвата МТВЕ соединения формулы I, полученного в примере 1, варили в течение 20 часов со смешанным раствором, содержащим 8 мл абсолютного этилового спирта и 80 мл воды, фильтровали и высушивали с получением продукта, который представлял собой кристаллическую форму I на основании исследования. Полученное количество составило 7,20 г, а выход составил 90,0%.

Пример 3: получение кристаллической формы I соединения формулы I

Навеску 8 г сольвата МТВЕ соединения формулы I, полученного в примере 1 растворяли в абсолютном этиловом спирте, концентрировали при пониженном давлении и температуре от 25 до 35°C с получением приблизительно 24 г продукта реакции. Продукт реакции переносили в 250-миллилитровый сосуд в форме баклажана с одним отверстием. Добавляли от 16 до 20 мл воды в капельном режиме в процессе перемешивания. После добавления в капельном режиме продукт реакции перемешивали в течение от 1 до 2 часов для осаждения твердого вещества. Добавляли 100 мл воды, перемешивали в течение от 10 до 20 часов, фильтровали и высушивали с получением продукта, который представлял собой кристаллическую форму I на основании исследования. Полученное количество составило 7,25 г, а выход составил 90,6%.

Пример 4: получение кристаллической формы I соединения формулы I

Навеску 8 г сольвата МТВЕ соединения формулы I, полученного в примере 1 растворяли в абсолютном этиловом спирте и концентрировали при пониженном давлении и температуре от 25 до 35°C с получением приблизительно 24 г продукта реакции. Продукт реакции переносили в капельную воронку. Продукт реакции в капельном режиме добавляли в одностороннюю колбу, содержащую 100 мл воды. После добавления в капельном режиме продукт реакции непрерывно перемешивали в течение от 12 до 20 часов, фильтровали и высушивали с получением продукта, который представлял собой кристаллическую форму I на основании исследования. Полученное количество составило 6,9 г, а выход составил 86,3%.

Пример 5: получение кристаллической формы I соединения формулы I

Навеску приблизительно сольвата МТВЕ соединения формулы I, полученного в примере 1 растворяли, добавляя от 50 до 60 мл этилового спирта, и концентрировали досуха при пониженном давлении. Добавляли 10 мл этилового спирта и перемешивали в течение приблизительно 30 минут для осаждения твердого вещества. В твердое вещество добавляли 30 мл воды, перемешивали в течение от 30 до 60 минут и добавляли воду в течение 30 минут. Продукт реакции перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, отфильтровывали, промывали и высушивали с получением продукта, который представлял собой кристаллическую форму I на основании исследования. Полученное количество составило 4,98 г, а выход составил 83,0%.

Пример 6: получение кристаллической формы I соединения формулы I

Навеску приблизительно 3,71 г сольвата МТВЕ соединения формулы I, полученного в примере 1, варили в течение приблизительно 1 часа, используя смесь 20 мл воды и 10 мл абсолютного этилового спирта, при отрицательном давлении. Добавляли 10 мл воды и непрерывно перемешивали при отрицательном давлении в течение 1 часа. Добавляли приблизительно 60 мл воды. Продукт реакции перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и нормальном давлении, отфильтровывали, промывали и высушивали с получением продукта, который представлял собой кристаллическую форму I на основании исследования. Полученное количество составило 3,23 г, а выход составил 87,1%.

Пример 7: получение кристаллической формы I соединения формулы I

Навеску приблизительно 2 г сольвата МТВЕ соединения формулы I, полученного в примере 1, растворяли в 4 мл абсолютного этилового спирта. В полученную смесь добавляли 1,5 мл воды и перемешивали при комнатной температуре. Через 1 час добавляли 0,5 мл воды и непрерывно перемешивали в течение 1 часа. Осаждалось твердое вещество. Добавляли 20 мл воды и непрерывно перемешивали в течение от 12 до 20 часов. Продукт реакции отфильтровывали, промывали и высушивали с получением продукта, который представлял собой кристаллическую форму I на основании исследования. Полученное количество составило 1,73 г, а выход составил 86,6%.

Пример 8: получение кристаллической формы I соединения формулы I

Приблизительно 0,5 г сольвата МТВЕ соединения формулы I, полученного в примере 1, растворяли в 2,5 мл абсолютного этилового спирта. Добавляли 47,5 мл воды, варили и перемешивали в течение от 12 до 20 часов. Продукт реакции отфильтровывали, промывали и высушивали с получением продукта, который представлял собой кристаллическую форму I на основании исследования. Полученное количество составило 0,41 г, а выход составил 82,0%.

Пример 9: получение кристаллической формы I соединения формулы I

Навеску приблизительно 3 г сольвата МТВЕ соединения формулы I, полученного в примере 1, растворяли, используя от 20 до 30 мл этилового спирта. Полученную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Добавляли 6 мл этилового спирта и перемешивали в течение приблизительно 30 минут. Осаждалось твердое вещество. Это твердое вещество собирали и растворяли в 4 мл этилового спирта. Добавляли 25 мл воды и варили в течение 20 часов. Продукт реакции отфильтровывали, промывали и высушивали с получением продукта, который представлял собой кристаллическую форму I на основании исследования. Полученное количество составило 2,6 г, а выход составил 86,7%.

Пример 10: получение кристаллической формы I соединения формулы I

Навеску 1 г сольвата МТВЕ соединения формулы I, полученного в примере 1, растворяли, используя от 20 до 30 мл метанола. Полученную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Твердое вещество растворяли, используя приблизительно от 2 до 3 мл метанола. Приблизительно 1 мл воды добавляли для кристаллизации. После добавления в капельном режиме смесь перемешивали в течение 1 часа. После этого добавляли 1 мл воды и перемешивали в течение 1 часа. Добавляли 10 мл воды и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Продукт реакции отфильтровывали, промывали и высушивали с получением продукта, который представлял собой кристаллическую форму I на основании исследования. Полученное количество составило 0,7 г, а выход составил 70,0%.

Пример 11: получение кристаллической формы I соединения формулы I

Навеску 1 г сольвата МТВЕ соединения формулы I, полученного в примере 1, растворяли, используя приблизительно 20 мл ацетона. Полученную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Твердое вещество растворяли, используя приблизительно 6 мл ацетона. Добавляли 4 мл воды в капельном режиме и перемешивали в течение приблизительно 30 минут для образования осадка, который отфильтровывали с получением твердое вещество. Твердое вещество растворяли в 4 мл этилового спирта. Добавляли 4 мл воды, варили и перемешивали в течение 1 часа. Дополнительно добавляли 20 мл воды и перемешивали в течение 12 до 20 часов. Продукт представлял собой кристаллическую форму I на основании исследования. Полученное количество составило 0,81 г, а выход составил 81,0%.

Пример 12: получение кристаллической формы I соединения формулы I

Навеску 3 г сольвата МТВЕ соединения формулы I, полученного в примере 1, растворяли в 30 мл изопропанола. Полученную смесь концентрировали досуха при

пониженном давлении. Добавляли 10 мл изопропанола и приблизительно 4 мл воды в капельном режиме добавляли для кристаллизации. После добавления в капельном режиме перемешивание непрерывно осуществляли в течение 1 часа. Добавляли 20 мл воды и варили в течение от 12 до 20 часов. Твердое вещество получали после фильтрования. Это твердое вещество растворяли в 6 мл этилового спирта. Добавляли 40 мл воды и варили в течение от 12 до 20 часов. Продукт реакции отфильтровывали, промывали и высушивали с получением продукта, который представлял собой кристаллическую форму I на основании исследования. Полученное количество составило 2,3 г, а выход составил 77,0%.

Пример 13: получение кристаллической формы I соединения формулы I

Растворяли 10 г аморфного образца соединения формулы I в 30 мл этилового спирта. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов для осаждения твердого вещества. Получали этанольный сольват соединения формулы I.

Навеску приблизительно 5 г этанольного сольвата соединения формулы I варили в 40 мл воды при отрицательном давлении при комнатной температуре. Добавляли по 5 мл воды через каждые 2 часа. По мере уменьшения количества воды в условиях перемешивания добавляли соответствующее количество воды и перемешивали в течение приблизительно от 6 до 7 часов. Продукт реакции отфильтровывали и промывали водой с получением твердого вещества. Это твердое вещество растворяли, используя 40 мл воды и 4 мл абсолютного этилового спирта. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и нормальном давлении. Продукт реакции отфильтровывали, промывали и высушивали с получением продукта, который представлял собой кристаллическую форму I на основании исследования. Полученное количество составило 4,3 г, а выход составил 86,0%.

Пример 14: исследование распределения по размерам частиц кристаллической формы I соединения формулы I

Кристалл, полученный в примере 1, подвергали исследованию распределения по размерам частиц в соответствии с описанными выше условиями. Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5. Исследование распределения по размерам частиц кристаллической формы I

Исследуемый образец	Удельная площадь поверхности (м ² /кг)	Dv (10 мкМ)	Dv (50 мкМ)	Dv (90 мкМ)	Dv (95 мкМ)
Пример 1	807,1	6,41	20,30	48,23	59,10

На фиг. 6 представлена диаграмма распределения по размерам частиц кристалла, полученного в примере 1. На фиг. 6 можно видеть, что кристаллическая форма I

соединения формулы I имеет относительно небольшие размеры кристаллических частиц и большую удельную площадь поверхности, что может увеличивать скорость растворения лекарственного средства, может оказываться благоприятным для всасывания лекарственного средства и может улучшать биодоступность. На фиг. 6 также представлено, что кристаллическая форма I имеет почти нормальное распределение, равномерное распределение частиц по размерам и хорошую однородность.

Пример 15: исследование гигроскопичности кристаллической формы I соединения формулы I

Использовали приблизительно 28 мг кристалла, полученного в примере 1. Гигроскопичность кристалла определяли, используя прибор для измерения динамического влагопоглощения в соответствии с описанными выше условиями. Результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6. Исследование гигроскопичности кристаллической формы I

Исследуемый образец	Процентное увеличение массы при относительной влажности 80%
Пример 1	0,1213%

На фиг. 7 представлена диаграмма динамической сорбции пара (ДСП) кристалла, полученного в примере 1. Увеличение массы кристаллической формы I находится в пределах 0,2% при относительной влажности 80%. В соответствии с руководящим принципом гигроскопичности лекарственных средств в приложении XIXJ китайской фармакопеи 2015 года, кристаллическая форма I проявляет нулевую или почти нулевую гигроскопичность.

Сравнительный пример 1: получение других кристаллических форм соединения формулы I

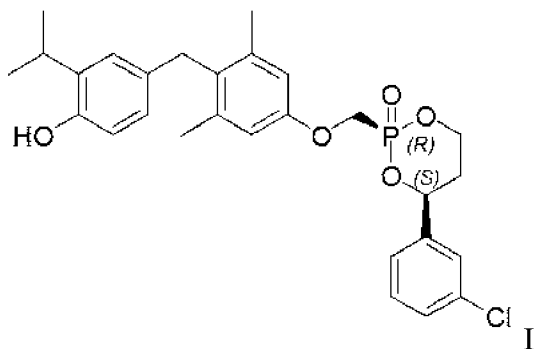
Навеску 1 г сольвата МТВЕ соединения формулы I, полученного в примере 1, растворяли в 30 мл н-гептана. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Приблизительно 1 мл воды добавляли для кристаллизации. После добавления воды в капельном режиме перемешивание осуществляли в течение 1 часа. Непрерывно в капельном режиме добавляли 1 мл воды. Перемешивание осуществляли в течение 1 часа. Дополнительно добавляли 10 мл воды. Перемешивание осуществляли в течение ночи при комнатной температуре. В результате исследования было обнаружено, что никакие кристаллические соединения формулы I не были получены.

Хотя настоящее изобретение было описано в определенной степени, является очевидным, что соответствующие модификации разнообразных условий могут быть осуществлены без отклонения от идеи и выхода за пределы объема настоящего изобретения. Следует понимать, что настоящее изобретение не ограничивается

описанными вариантами осуществления, но определяется объемом формулы изобретения, в которую входят эквивалентные замещения для каждого фактора.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристалл соединения формулы I, имеющий на порошковой рентгеновской дифрактограмме с использованием Cu-K α -излучения дифракционные пики при углах 2θ $12,124 \pm 1$, $15,483 \pm 1$, $16,38 \pm 1$, $16,666 \pm 1$, $19,089 \pm 1$, $20,415 \pm 1$ и $20,821 \pm 1$.



2. Кристалл по п. 1, имеющий на порошковой рентгеновской дифрактограмме с использованием Cu-K α -излучения дифракционные пики при углах 2θ $7,951 \pm 1$, $12,124 \pm 1$, $13,555 \pm 1$, $15,483 \pm 1$, $16,017 \pm 1$, $16,38 \pm 1$, $16,666 \pm 1$, $19,089 \pm 1$, $20,415 \pm 1$, $20,821 \pm 1$, $21,764 \pm 1$, $22,34 \pm 1$, $22,628 \pm 1$, $24,055 \pm 1$ и $26,426 \pm 1$, как представлено на фиг. 1.

3. Кристалл по п. 1 или 2, имеющий эндотермический пик при $111,92^\circ\text{C}$ по данным термического анализа с использованием дифференциальной сканирующей калориметрии.

4. Способ получения кристалла по любому из пп. 1-3, включающий:

(1) растворение аморфного соединения формулы I в первом растворителе с осаждением сольвата соединения формулы I; и

(2) растворение сольвата, полученного на стадии (1), во втором растворителе с последующей варкой и/или кристаллизацией и получением кристалла;

причем первый растворитель выбран из группы, которую составляют низшие спирты C₁-C₄, такие как метанол, этанол или изопропанол; низшие кетоны C₃-C₆, такие как ацетон или бутанон; ацетонитрил; метил-трет-бутиловый эфир; диизопропиловый эфир; линейные и разветвленные алканы C₅-C₈, такие как н-гексан; циклоалканы C₅-C₈; и смесь любых двух или более указанных соединений; предпочтительно первый растворитель представляет собой метил-трет-бутиловый эфир и/или этанол; и предпочтительнее первый растворитель представляет собой метил-трет-бутиловый эфир; и

при этом второй растворитель выбран из группы, которую составляют низшие спирты C₁-C₄, такие как метанол, этанол или изопропанол; низшие кетоны C₃-C₆, такие как ацетон или бутанон; и смесь любых двух или более указанных соединений; предпочтительно второй растворитель выбран из группы, которую составляют метанол,

этанол, ацетон, изопропанол и смесь любых двух или более указанных соединений; предпочтительнее второй растворитель представляет собой этанол.

5. Способ получения кристалла по любому из пп. 1-3, включающий:

(1) растворение аморфного соединения формулы I в первом растворителе с осаждением сольвата соединения формулы I; и

(2) варку сольвата, полученного на стадии (1) с получением кристалла;

Причем первый растворитель выбран из группы, которую составляют низшие спирты C₁-C₄, такие как метанол, этанол или изопропанол; низшие кетоны C₃-C₆, такие как ацетон или бутанон; ацетонитрил; метил-трет-бутиловый эфир; диизопропиловый эфир; линейные и разветвленные алканы C₅-C₈, такие как н-гексан; циклоалканы C₅-C₈; и смесь любых двух или более указанных соединений; предпочтительно первый растворитель представляет собой метил-трет-бутиловый эфир и/или этанол; и предпочтительнее первый растворитель представляет собой метил-трет-бутиловый эфир.

6. Способ по п. 4 или 5, в котором варка и/или кристаллизация осуществляется в третьем растворителе; предпочтительно третий растворитель представляет собой воду, этанол или смесь этилового спирта и воды.

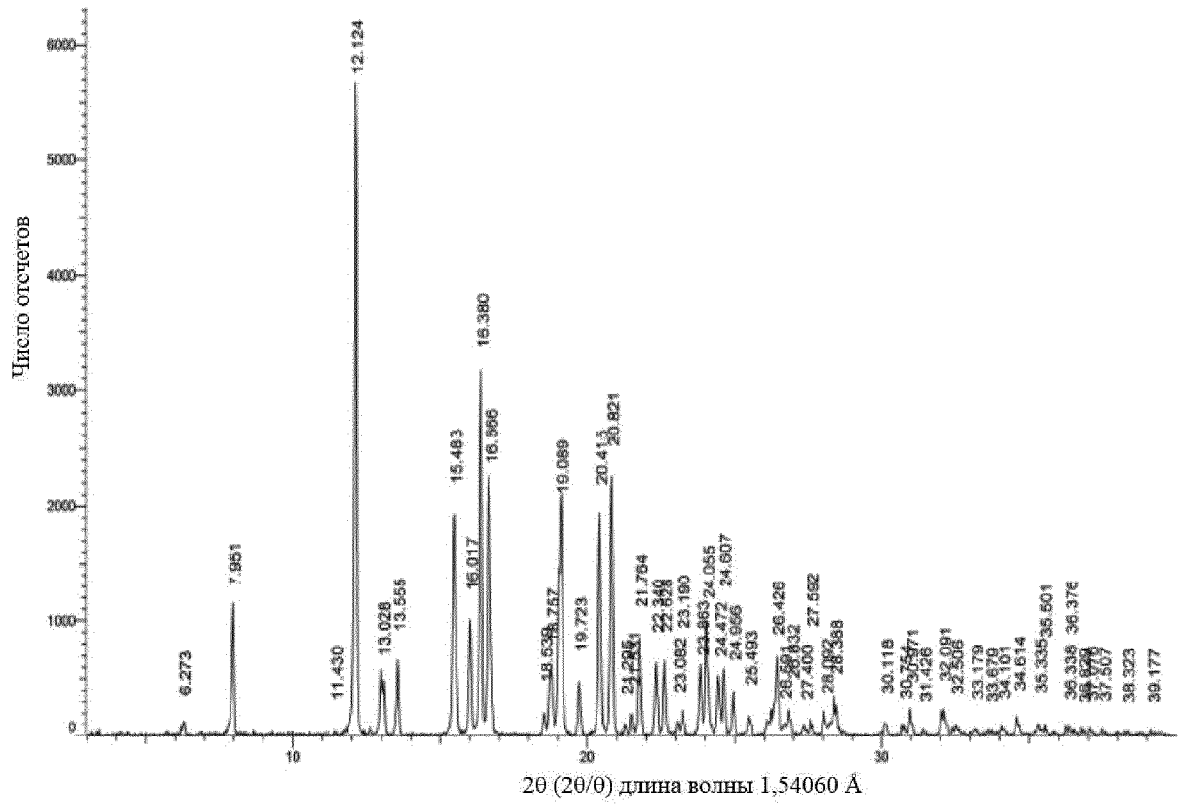
7. Способ по любому из пп. 4-6, в котором варка осуществляется при отрицательном давлении и/или перемешивании, и/или кристаллизация осуществляется при перемешивании.

8. Способ по любому из пп. 4-7, в котором концентрирование осуществляется при пониженном давлении перед кристаллизацией; предпочтительно варка дополнительно осуществляется после кристаллизации.

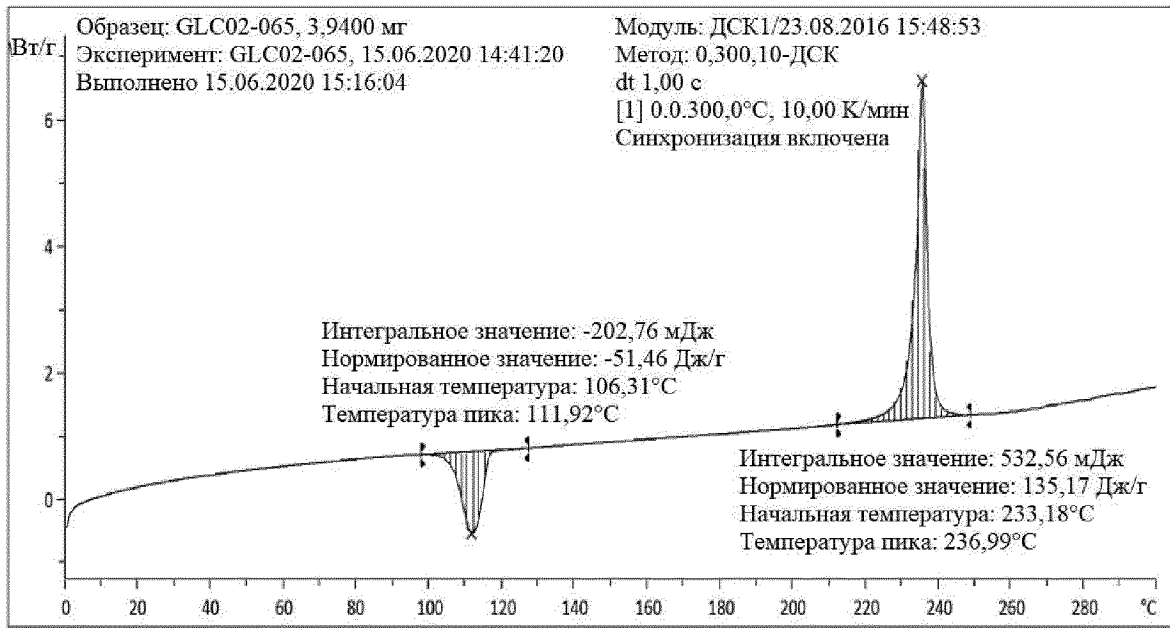
9. Фармацевтическая композиция, содержащая кристалл по любому из пп. 1-3 или кристалл, полученный способом по любому из пп. 4-8, а также необязательно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

10. Применение кристалла по любому из пп. 1-3, кристалла, полученного способом по любому из пп. 4-8, или фармацевтической композиции по п. 9 в получении лекарственного средства для лечения неалкогольного стеатогепатита.

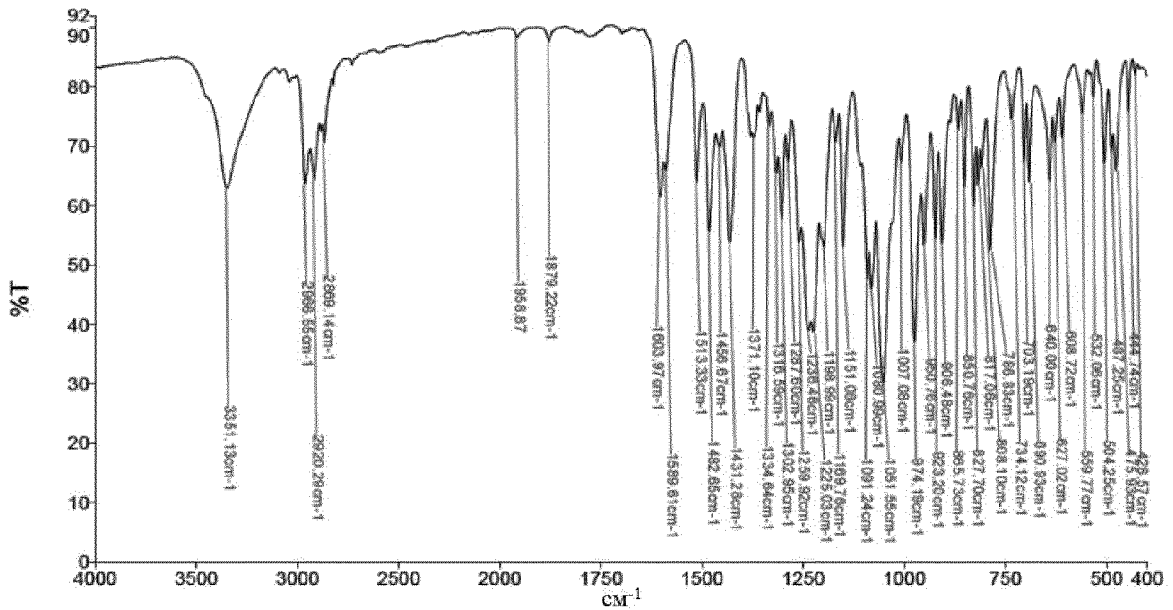
11. Способ лечения неалкогольного стеатогепатита, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества кристалла по любому из пп. 1-3, кристалла, полученного способом по любому из пп. 4-8, или фармацевтической композиции по п. 9.



ФИГ. 1

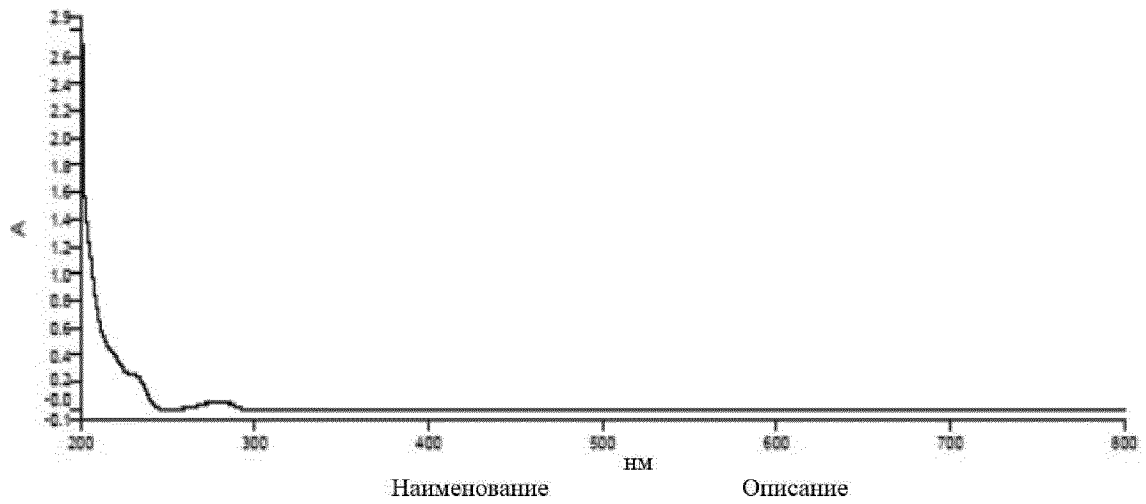


Фиг. 2

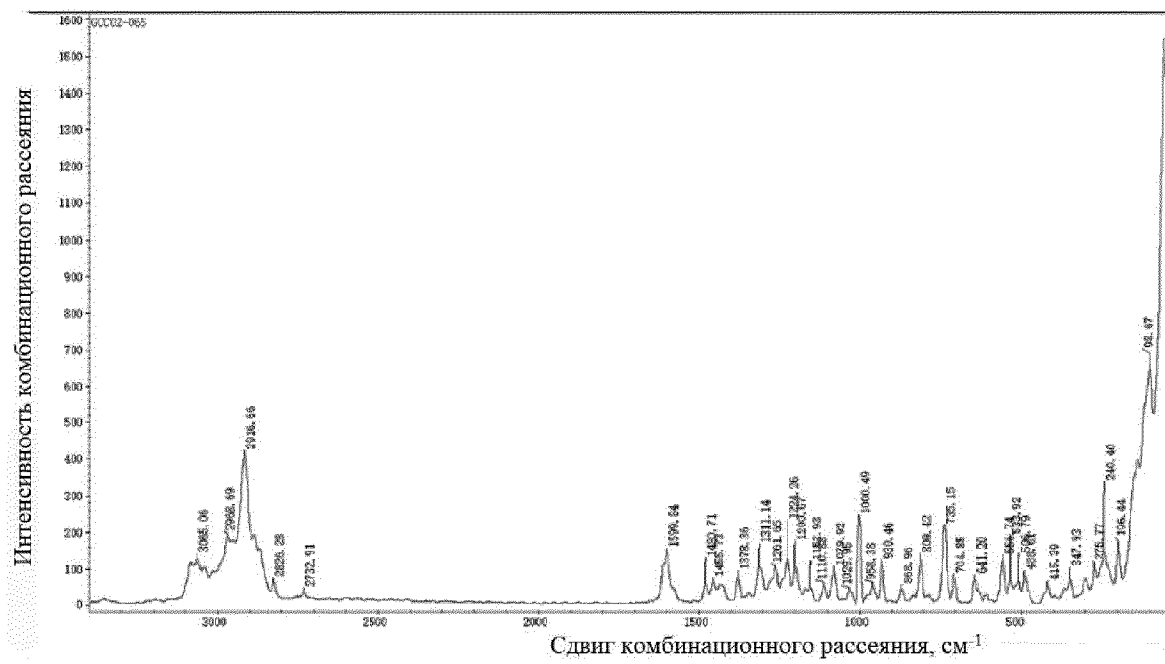


Фиг. 3

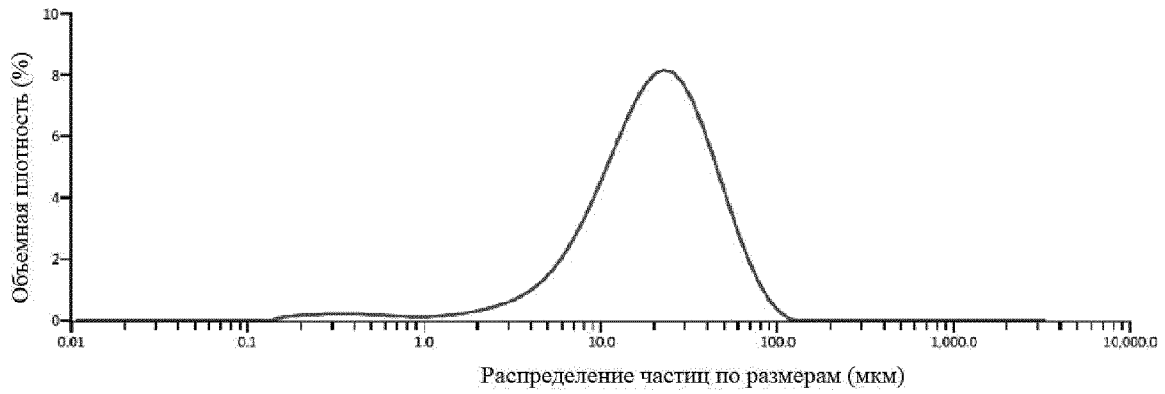
Необработанный спектр



Фиг. 4

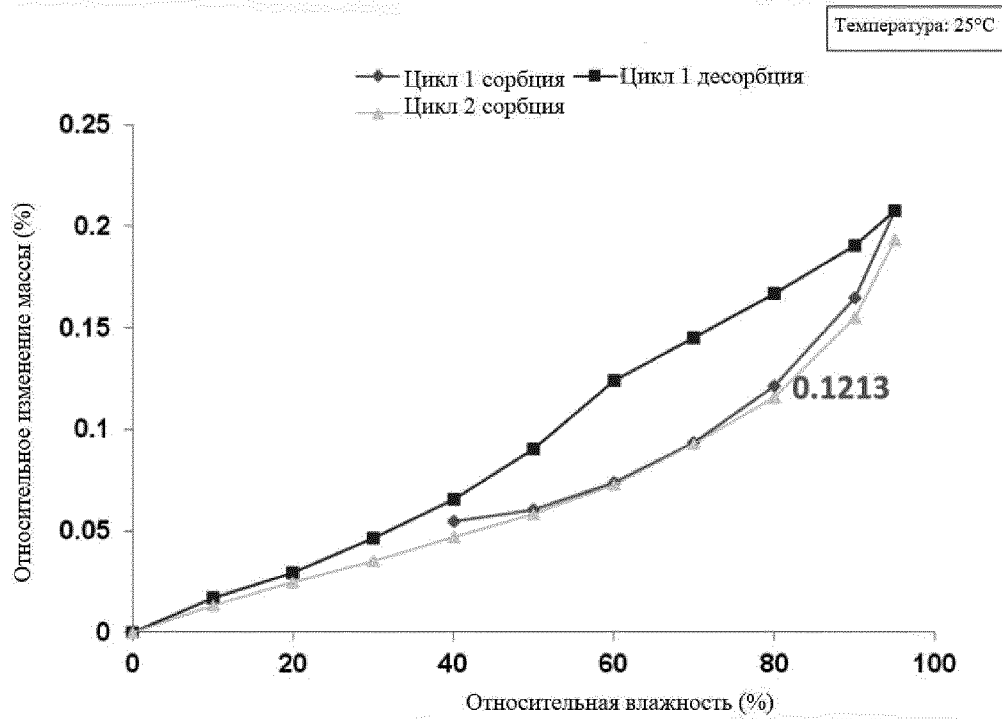


Фиг. 5



Фиг. 6

Диаграмма изотермы динамической сорбции пара



Фиг. 7