

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202391365 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.06.27(22) Дата подачи заявки  
2021.11.02

(51) Int. Cl. *A61K 31/4155* (2006.01)  
*A61K 9/20* (2006.01)  
*A61P 19/06* (2006.01)  
*A61P 9/04* (2006.01)  
*A61P 9/12* (2006.01)  
*A61P 3/10* (2006.01)  
*A61P 13/12* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01)  
*A61P 19/02* (2006.01)  
*A61P 1/00* (2006.01)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ КРИСТАЛЛИЧЕСКИХ ЧАСТИЦ 1-(3-ЦИАНО-1-ИЗОПРОПИЛИНДОЛ-5-ИЛ)ПИРАЗОЛ-4-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ И СОДЕРЖАЩАЯ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(31) 10-2020-0145750

(32) 2020.11.04

(33) KR

(86) PCT/KR2021/015708

(87) WO 2022/098057 2022.05.12

(71) Заявитель:  
ЭлДжи КЕМ, ЛТД. (KR)

(72) Изобретатель:

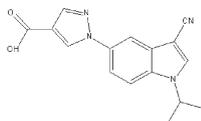
Ли Сок Чу, Парк А Бёл, Чон Хой Рак,  
Хам Джинок, Син Дусоп (KR)

(74) Представитель:

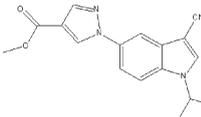
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей кристаллические частицы, содержащие соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемую соль, содержащие соединение формулы 2, приведенной далее, в количестве 0,2 мас.% или меньше. Кристаллические частицы по настоящему изобретению имеют размер, форму и распределение, улучшающие однородность и сыпучесть, а также оптимизированы для ввода в процесс изготовления готового лекарственного препарата, тем самым повышая однородность содержания в процессе изготовления готового продукта и сводя к минимуму крошение в процессе прессования в таблетки, и, таким образом, их можно использовать в качестве сырьевого фармацевтического продукта, подходящего для процесса изготовления готового лекарственного препарата.

[Формула 1]



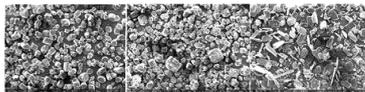
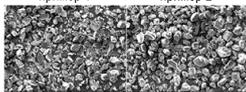
[Формула 2]



Пример 1

Пример 2

Пример 3

Сравнительный  
пример 1Сравнительный  
пример 2

A1

202391365

202391365

A1



воспалительные заболевания кишечника.

С другой стороны, в качестве вещества, ингибирующего активность ксантиноксидазы, в корейском патенте № 1751325 (патентный документ 1) предложено соединение формулы 1 (1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновая кислота) и способ получения соединения, а в корейском патенте № 1424013 (патентный документ 2) предложены различные типы кристаллических форм, полученных с применением различных растворителей и способов их получения.

Однако для кристаллических частиц соединения формулы 1 в соответствии с обычным способом получения по патентному документу 1 имеется проблема плохой текучести, поэтому возникла трудность в стабильном и воспроизводимом процессе получения готового продукта, и в случае патентного документа 2, он как таковой касается каждой кристаллической формы, и текучесть не анализировалась.

Следовательно, существует потребность в дальнейшей разработке кристаллических частиц соединения формулы 1 с улучшенной текучестью, которые оптимизированы для размера, формы и распределения кристаллических частиц, добавляемых в процесс изготовления готового продукта.

#### **Документ предшествующего уровня техники**

##### **Патентный документ**

(Патентный документ 1) Корейский патент № 1751325 (2017.06.21.), Новые соединения, эффективные в качестве ингибиторов ксантиноксидазы, способ их получения и содержащая их фармацевтическая композиция.

(Патентный документ 2) Корейский патент № 1424013 (2014.07.22.), Кристаллическая форма 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты и способ ее получения

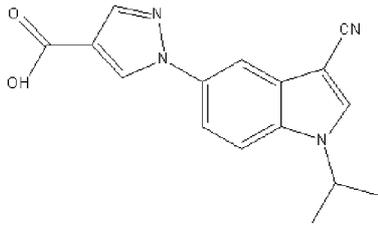
##### **Описание изобретения**

##### **Техническая задача**

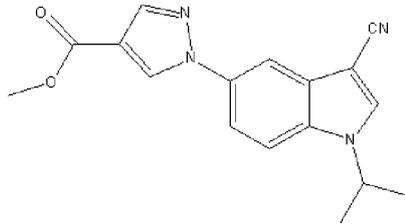
Соответственно, авторы настоящего изобретения провели различные исследования для решения вышеуказанных проблем и в результате подтвердили, что в процессе получения соединения формулы 1, приведенной ниже, могут быть получены соединения формулы 2 и формулы 3, и что регулируя содержание соединения формулы 2 в определенном диапазоне можно получить кристаллические частицы, оптимизированные для ввода в процесс изготовления готового лекарственного продукта, тем самым разработав настоящее изобретение.

Соответственно, целью настоящего изобретения является получение кристаллических частиц соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли, содержащих 0,2 мас.% или меньше соединения формулы 2, оптимизированных для ввода в процесс изготовления готового лекарственного продукта и содержащей их фармацевтической композиции.

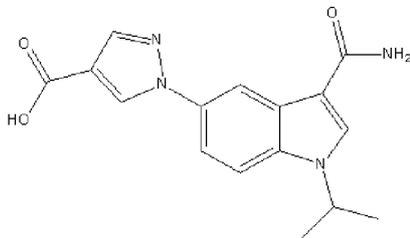
[Формула 1]



[Формула 2]



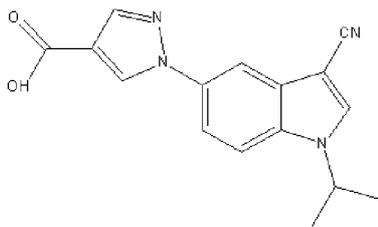
[Формула 3]



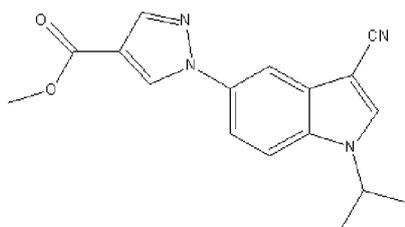
### Техническое решение

Настоящее изобретение относится к кристаллическим частицам соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли, содержащим 0,2 мас.% или меньше соединения формулы 2, приведенной ниже.

[Формула 1]

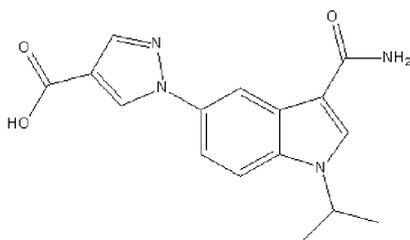


[Формула 2]



Кристаллические частицы по настоящему изобретению могут дополнительно содержать соединение формулы 3, приведенной ниже.

[Формула 3]



Настоящее изобретение относится к способу получения кристаллических частиц формулы 1, содержащих соединение формулы 2 в количестве 0,2 мас.% или меньше, и к кристаллическим частицам, полученным вышеуказанным способом получения.

Индекс Карра для кристаллических частиц по настоящему изобретению составляет 25 или меньше, 20 или меньше, 10 или меньше или 7 или меньше.

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения или профилактики заболеваний, связанных с ксантинооксидазой, выбранных из группы, включающей гиперурикацидемию, подагру, сердечную недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания, гипертензию, диабет, почечные заболевания, воспаления, заболевания суставов и воспалительные заболевания кишечника, которая включает кристаллические частицы соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли, содержащие соединение формулы 2 в количестве 0,2 мас.% или меньше.

#### **Положительный эффект изобретения**

Кристаллические частицы соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли, содержащие соединение формулы 2 в количестве 0,2 мас.% или меньше в соответствии с настоящим изобретением, имеют размер, форму и распределение, которые улучшают однородность и текучесть, а также оптимизированы для использования в процессе изготовления готового лекарственного продукта, тем самым повышая однородность содержимого в процессе изготовления готового продукта и сводя к минимуму крошение во время прессования в таблетки, и, таким образом, их можно использовать в качестве сырьевого фармацевтического продукта, подходящего для процесса изготовления готового лекарственного продукта.

#### **Описание фигур**

На ФИГ. 1 показаны микрофотографии кристаллических частиц, полученных в примерах и сравнительных примерах.

#### **Наилучший вариант осуществления изобретения**

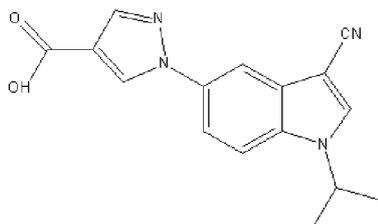
Далее настоящее изобретение подробно описано со ссылками на прилагаемые чертежи, чтобы специалисты в области техники, к которой относится настоящее изобретение, могли легко реализовать настоящее изобретение на практике.

Термины и слова, используемые в настоящем описании и формуле изобретения, не должны толковаться как ограниченные обычными или словарными терминами, а должны толковаться в смысле и концепции, согласующимися с технической идеей настоящего изобретения, исходя из принципа, что изобретатель может правильно определить понятие термина, чтобы наилучшим образом описать свое изобретение.

Используемая в настоящем документе терминология предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления изобретения и не предназначена для ограничения настоящего изобретения. Формы единственного числа включают отсылки ко множественному числу, если контекст явно не требует иного. Следует учесть, что термины «содержать» или «иметь» и т. д., используемые в настоящем описании, предназначены для обозначения наличия заявленных признаков, количества, стадий, операций, компонентов, частей или их комбинаций, но не для исключения возможности наличия или добавления одного или нескольких других признаков, количеств, стадий, операций, компонентов, частей или их комбинаций.

В настоящем изобретении соединение формулы 1 представляет собой 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту, которая, как известно, ингибирует ксантиноксидазу и предотвращает отложение мочевой кислоты в организме. Кроме того, с помощью соединения формулы 1 может лечить или предотвращать заболевания, выбранные из группы, включающей гиперурикацидемию, подагру, сердечную недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания, гипертензию, диабет, почечные заболевания, воспаления, заболевания суставов и воспалительные заболевания кишечника, которые являются заболеваниями, связанными с отложением мочевой кислоты в организме.

[Формула 1]

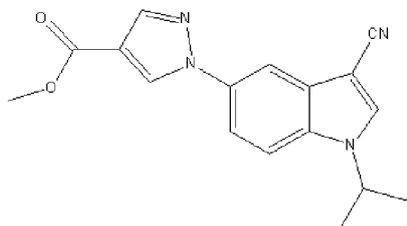


Соединение формулы 1 имеет очень низкую растворимость в органических растворителях и воде из-за структурных характеристик, возникающих в результате реакции сочетания пиразола и индола, и, таким образом, очень трудно контролировать размер, форму и распределение кристаллических частиц. В частности, кристаллические частицы, полученные способом получения по патентному документу 1, который представляет собой обычный способ получения соединения формулы 1, имеют проблему плохой текучести, что затрудняет стабильность и воспроизводимость процесса изготовления готового лекарственного продукта. У соединения в кристаллической форме по патентному документу 2 текучесть не анализировалась, а также существовала сложность в производстве фармацевтического продукта в виде нерасфасованного сырья.

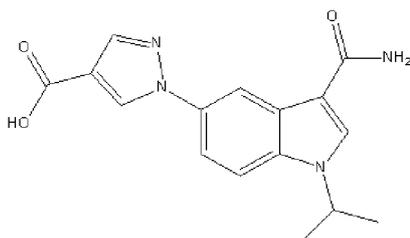
Соответственно, авторы настоящего изобретения продолжили свои исследования по получению кристаллических частиц вышеуказанной формулы 1 с хорошей текучестью и в результате обнаружили, что соединения, полученные обычным способом, включают не только соединение формулы 1, но также соединение следующей формулы 2, которое метилэтерифицировано в положении С4 пиразола соединения формулы 1, и соединение следующей формулы 3, которое представляет собой амидное соединение, образованное

разложением циано группы в положении С3 индола, а также подтвердили, что форма и текучесть кристаллических частиц варьируются в зависимости от количества соединений формулы 2 и формулы 3.

[Формула 2]



[Формула 3]



В настоящем изобретении для анализа влияния соединений формулы 2 и формулы 3 на образование кристаллических частиц соединения формулы 1, которое представляет собой активное вещество, обладающее ингибирующей активностью в отношении ксантиноксидазы, после получения кристаллических частиц путем добавления соединения формулы 2 или формулы 3 в произвольном количестве к соединению формулы 1, имеющему чистоту 100%, анализировали индекс Карра и коэффициент Хауснера, связанные с текучестью и связностью кристаллических частиц, путем анализа формы и размера частиц, плотности после утряски и кажущейся плотности кристаллических частиц.

Во-первых, в случае соединения формулы 2, по мере увеличения его содержания, существует тенденция к тому, что размер кристаллических частиц становится неоднородным, а пластинчатые кристаллические частицы увеличиваются. Однако в случае соединения формулы 3 по мере увеличения его содержания, поскольку форма кристаллических частиц относительно близка к форме квадратного шестигранника, а их размер однороден, можно видеть, что по мере увеличения содержания соединения формулы 3 форма и размер кристаллических частиц становятся хорошими (ФИГ. 1). Кроме того, даже в случае распределения частиц по размерам можно видеть, что по мере увеличения содержания соединения формулы 2 распределение частиц по размерам становится неравномерным, тогда как по мере увеличения содержания соединения формулы 3 распределение частиц по размерам становится равномерным (табл.3).

Плотность после утряски и насыпную плотность анализировали для анализа текучести и связности. Плотность после утряски означает изменение объема при встряхивании контейнера после упаковки порошка, что означает уменьшение пустот между частицами. Кроме того, пористость можно подтвердить, проверив изменения насыпной

плотности (кажушейся плотности) и плотности после утряски. В общем, текучесть и связность гранулированного порошка оценивали с использованием индекса Карра (CI) (Carr, 1965) и коэффициента Хауснера (HR) (Hausner, 1967).

В таблице ниже представлена классификация текучести гранулированного порошка по индексу Карра и коэффициенту Хауснера.

Таблица 1:

Индекс Карра (текучесть)%	Текучесть/связность	Коэффициент Хауснера(сжимаемость)
<10	Отличная	1,00~1,11
11~15	Хорошая	1,12~1,18
16~20	Удовлетворительная	1,19~1,25
21~25	Сносная	1,26~1,34
26~31	Плохая	1,35~1,45
32~38	Очень плохая	1,46~1,59
>38	Очень, очень плохая	>1,6

Как насыпная плотность, так и плотность после утряски являются свойствами, связанными с индексом Карра, которые могут влиять на разнообразие рецептур и, в частности, могут влиять на однородность препарата. В частности, стандарт индекса Карра, обычно используемый для сырья в области фармацевтики, составляет 20% или меньше, а индекс Карра от 5 до 15% указывает на текучесть от отличной до хорошей. Коэффициент Хауснера представляет собой отношение плотности после утряски к насыпной плотности и является оценкой трения между частицами. Обычно используемым соотношением является соотношение 1,2 или меньше, что указывает на приемлемое трение, то есть хорошую текучесть порошка.

В случае, когда соединение формулы 2 содержится в соединении формулы 1, то, если соединение Формулы 2 содержится в количестве 0,246%, хотя индекс Карра превышает 20% и коэффициент Хауснера превышает 1,25, эти значения могут быть использованы для фармацевтического производства. Однако, если соединение формулы 2 содержится в количестве 0,169%, индекс Карра составляет 5,89%, а коэффициент Хауснера равно 1,06, что показывает очень хорошие результаты как в отношении текучести, так и в отношении сжимаемости. Однако при содержании соединения формулы 3, независимо от хорошей формы кристаллических частиц, значения индекса Карра и коэффициента Хауснера выше общепринятых значений, а также оно показывает хорошие результаты при увеличении его содержания.

Соответственно, видно, что, хотя и соединения формулы 2, и соединения формулы 3 могут образовываться одновременно с соединением формулы 1 в процессе получения соединения формулы 1, по мере увеличения содержания соединения формулы 2, размер и форма кристаллических частиц неправильные, и их сыпучесть ухудшается, тогда как при

увеличении содержания соединения формулы 3 размер и форма кристаллических частиц становятся однородными, а их сыпучесть улучшается.

В целом, для получения кристаллических частиц, обладающих хорошей текучестью, предпочтительно, чтобы соединение формулы 1 содержало соединение формулы 2 в количестве 0,2 мас.% или меньше в расчете на все кристаллические частицы. При содержании в пределах указанного выше диапазона форма и размер кристаллических частиц являются хорошими, распределение частиц по размерам является равномерным, и текучесть является хорошей. Однако, когда содержание выходит за пределы указанного выше диапазона, поскольку форма и размер кристаллических частиц становятся неоднородными, а распределение частиц по размерам и текучесть ухудшаются, его нельзя использовать в качестве сырьевого фармацевтического продукта.

Способ получения желаемых кристаллических частиц заключается в следующем.

Способ включает следующие стадии:

а) добавление в реактор этилового эфира 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты, тетрагидрофурана и метанола, а затем медленное добавление 10н NaOH;

б) дальнейшее добавление очищенной воды и этилацетата;

с) кристаллизация добавлением по каплям HCl; и

д) промывка и сушка полученных кристаллов.

Кроме того, температуру реакции на стадии а) в способе изготовления поддерживают на уровне от 21 до 27°C.

Кроме того, стадию добавления HCl по каплям на стадии с) можно разделить и провести в две стадии:

с-1) первое добавление по каплям HCl до pH 5-6 для образования зародышей кристаллов; и

с-2) второе добавление по каплям HCl до момента времени достижения pH от 2 до 3.

Содержание соединения формулы 2 в кристаллических частицах, полученных вышеописанным способом получения, составляет 0,2 мас.% или меньше, 0,1 мас.% или меньше, 0,05 мас.% или меньше.

Кристаллические частицы в соответствии с настоящим изобретением имеют размер, форму и распределение, которые улучшают однородность и текучесть, а также оптимизированы для использования в процессе изготовления готового лекарственного продукта, тем самым повышая однородность содержимого в процессе изготовления готового продукта и сводя к минимуму крошение во время прессования в таблетки, и, таким образом, могут быть использованы в качестве исходного фармацевтического продукта, подходящего для процесса изготовления готового лекарственного продукта.

Кристаллические частицы по настоящему изобретению можно вводить как таковые пациентам-людям в качестве активного фармацевтического ингредиента (API), или вводить вместе с другими активными фармацевтическими ингредиентами, как при комбинированной терапии, или вводить в виде фармацевтической композиции в смеси с

подходящим носителем или эксципиентом.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть получена известным способом, например, такими способами, как обычное смешивание, растворение, гранулирование, таблетирование, измельчение в порошок, эмульгирование, инкапсулирование, улавливание или лиофилизация.

Соответственно, фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением может быть получена обычным способом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей, которые должны включать эксципиенты или адьюванты, облегчающие переработку активного соединения в препарат, который можно использовать в фармацевтике. Подходящие составы зависят от выбранного пути введения. При необходимости можно использовать любой из известных способов, известные носители и эксципиенты, а также средства, известные в данной области, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences.

Например, в настоящем изобретении кристаллические частицы по настоящему изобретению могут быть изготовлены в виде препарата для инъекций или таблетки для перорального введения и т.д. в соответствии с желаемой целью и, предпочтительно, могут быть изготовлены в виде таблетки для перорального применения.

Для инъекции компоненты по настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде жидкого раствора, предпочтительно, в фармацевтически подходящем буфере, таком как раствор Хенкса, раствор Рингера или физиологический раствор. Для введения через слизистую оболочку в препарате используется подходящий проникающий адьювант. Такие проникающие адьюванты широко известны в данной области.

Для перорального введения активные соединения могут быть легко приготовлены путем комбинирования активных соединений с фармацевтически приемлемыми носителями, известными в данной области техники. Такие носители позволяют изготавливать соединения по настоящему изобретению в виде таблеток, порошков, гранул, драже, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, взвесей, суспензий и тому подобное. Предпочтительно используют таблетки, капсулы, пилюли, порошки и гранулы, и особенно пригодны таблетки. Таблетку для перорального применения можно получить, например, следующим образом.

Пероральный препарат по настоящему изобретению включает кристаллические частицы соединения формулы 1, содержащие соединение формулы 2 в количестве 0,2% по массе или меньше или его фармацевтически приемлемую соль в качестве API, и содержит один, два или более эксципиентов, которые могут быть выбраны из разбавителей, разрыхлителей, связующих веществ, глудантов, стабилизаторов и лубрикантов.

Например, разбавитель может быть выбран из группы, включающей микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы, безводную лактозу, лактозу, крахмал, маннит, карбоксиметилцеллюлозу, сорбит и их комбинации, но не ограничивается ими. Разрыхлитель может быть выбран из группы, включающей низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, кросповидон, кроскармеллозу натрия, крахмалгликолят натрия,

F-мелта и их комбинации, но не ограничивается ими. Связующее может быть выбрано из группы, включающей гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гипромеллозу, поливинилуксусную кислоту, повидон, поливинилпирролидон, коповидон, макрогол, лаурилсульфат натрия, легкую безводную кремниевую кислоту, синтетический силикат алюминия, производные силиката, такие как силикат кальция или алюминат метасиликата магния, фосфаты, такие как гидрофосфат кальция, карбонаты, такие как карбонат кальция, прежелатинизированный крахмал, камеди, такие как аравийская камедь, желатин, производные целлюлозы, такие как этилцеллюлоза и их смеси, но не ограничивается ими. Глидант может быть выбран из группы, включающей коллоидный диоксид кремния, гидратированный диоксид кремния и их комбинации, но не ограничивается ими. Лубрикант может быть выбран из группы, включающей стеарат магния, диоксид кремния, тальк, легкую безводную кремниевую кислоту, стеарилфумарат натрия и их комбинации, но не ограничивается ими.

Содержание API, имеющегося в пероральной таблетке, может составлять от 20 до 70 мас.%, от около 20 до 60 мас.%, от около 20 до 50 мас.%, от около 20 до 45 мас.%, от около 30 до 70 мас.%, от около 30 до 60 мас.% или от около 30 до 50 мас.%, от около 30 до 45 мас.%, от около 40 до 70 мас.%, от около 40 до 60 мас.%, от около 40 до 50 мас.%, от около 40 до 45 мас.% в расчете на общую массу пероральной таблетки.

Кроме того, API может содержаться в количестве, например, от около 50 мг до 500 мг, от около 50 мг до 400 мг, от около 50 мг до 300 мг, от около 50 мг до 200 мг, от около 50 мг до 100 мг, от около 100 мг до 500 мг, от около 100 мг до 400 мг, от около 100 мг до 300 мг, от около 100 мг до 200 мг, от около 200 мг до 500 мг, от около 200 мг до 400 мг, от около 200 мг до 300 мг, от около 300 мг до 500 мг, от около 300 мг до 400 мг на единицу лекарственной формы.

Кроме того, API может содержаться в количестве 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг или 500 мг на единицу лекарственной формы.

Кроме того, соединение формулы 2 API может содержаться в количестве 0,2 мас.% или меньше в расчете на все содержание API.

Фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением включает кристаллические частицы соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли, содержащие соединение формулы 2 в количестве 0,2 мас.% или меньше, в количестве, эффективном для достижения намеченной цели.

В частности, терапевтически эффективное количество означает количество соединения, эффективное для продления жизни субъекта, для проходящего лечения или для предотвращения, облегчения или улучшения симптомов заболевания. Определение терапевтически эффективного количества находится в компетенции специалиста в данной области, особенно в свете подробного описания, представленного в настоящем документе.

При составлении стандартной лекарственной формы предпочтительно, чтобы в качестве активного ингредиента содержалось от около 0,1 до 1000 мг кристаллических частиц соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли, содержащих

соединение формулы 2 в количестве 0,2 мас.% или меньше, на единицу лекарственной формы. Дозировка зависит от назначения врача с учетом таких факторов, как вес пациента, возраст, специфический характер и симптомы заболевания. Однако доза, необходимая для лечения взрослых, обычно находится в диапазоне примерно от 1 до 1000 мг в сутки в зависимости от частоты и интенсивности введения. При внутримышечном, внутривенном или пероральном введении взрослым обычно достаточно общей дозы примерно от 1 до 500 мг в день в виде отдельных разовых доз. Однако для некоторых пациентов может быть желательна и более высокая суточная доза.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения или профилактики заболеваний человека, связанных с ксантиноксидазой, с применением кристаллических частиц соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли, содержащих соединение формулы 2 в количестве 0,2 мас.% или меньше, в терапевтически эффективном количестве.

Термин «заболевание, связанное с ксантиноксидазой человека», представляет собой заболевание, которое можно лечить или предотвращать путем ингибирования ксантиноксидазы человека, оно может представлять собой, например, но не ограничиваясь этим, гиперурикемию, подагру, сердечную недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания, гипертензию, диабет, осложнения, связанные с диабетом, почечные заболевания, воспаления, заболевания суставов и воспалительные заболевания кишечника. Примеры связанных с диабетом осложнений включают гиперлипидемию, атеросклероз, ожирение, гипертензию, ретинопатию, почечную недостаточность и т. д. (Circulation Research, 2006, 98, 169~171; Hypertension 2003, 41, 1183-90).

Термин «лечение» означает остановку или задержку прогрессирования заболевания при использовании субъектом, проявляющим симптомы начала заболевания, а термин «профилактика» означает остановку или задержку симптомов начала заболевания при использовании субъектом, у которого не проявляется симптомов начала заболевания, но имеется высокий риск развития такого заболевания.

Настоящее изобретение описано более подробно на основе следующих примеров и экспериментальных примеров. Однако эти примеры и экспериментальные примеры предназначены только для помощи в понимании настоящего изобретения, и объем настоящего изобретения ни в каком смысле не ограничивается этими примерами и экспериментальными примерами.

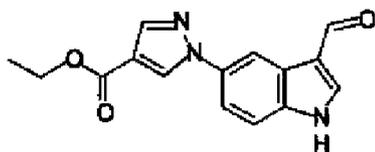
### **Пример**

#### **Синтетический пример 1: Синтез соединения формулы 1**

#### **Синтетический пример 1-1: Синтез этилового эфира 1-(3-циано-1H-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты**

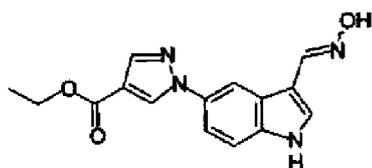
Указанное в заголовке соединение получали с помощью следующих процедур (1), (2) и (3).

**(1) Синтез этилового эфира 1-(3-формил-1H-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты**



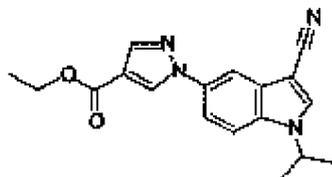
К 50 мкл безводного дихлорметана добавляли оксалилхлорид (0,56 мкл) и при температуре 0°C добавляли N, N-диметилформамид (0,51 мкл) и затем перемешивали при температуре 0°C в течение 30 минут. К этому реакционному раствору добавляли смесь соединения этилового эфира 1-(1H-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты (1,40 г) и 50 мкл дихлорметана и перемешивали при комнатной температуре с обратным холодильником в течение 1 часа, а затем растворитель удаляли. Добавляли 100 мкл тетрагидрофурана и 100 мл 20% водного раствора ацетата аммония и смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 30 минут. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали, добавляли этилацетат, промывали водным раствором гидрокарбоната натрия, затем органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

**(2) Синтез этилового эфира 1-[3-[(E, Z)-гидроксииминометил]-1H-индол-5-ил]пиразол-4-карбоновой кислоты**



Этиловый эфир 1-(3-формил-1H-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты, полученный на стадии (1), растворяли в 150 мкл пиридина и к нему добавляли хлорид гидроксиаммония (499 мг). Смесь перемешивали с обратным холодильником при нагревании в течение 5 часов. После завершения реакции растворитель концентрировали при пониженном давлении и фильтровали через силикагель, используя ацетон в качестве растворителя, с получением указанного в заголовке соединения.

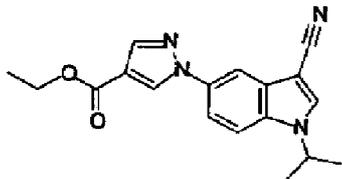
**(3) Синтез этилового эфира 1-(3-циано-1H-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты**



Этиловый эфир 1-[3-[(E, Z)-гидроксииминометил]-1H-индол-5-ил]пиразол-4-карбоновой кислоты, полученный на стадии (2), растворяли в 94 мкл безводного тетрагидрофурана и добавляли ди(имидазол-1-ил)метантион (90%, 2,79 г) и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и полученное твердое соединение разделяли колоночной хроматографией с получением 1,32 г (выход 86%)

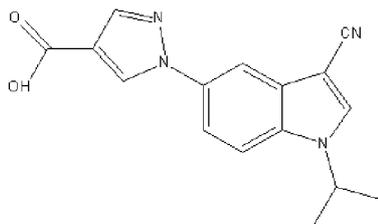
указанного в заголовке соединения.

**Синтетический пример 1-2: Синтез этилового эфира 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты**



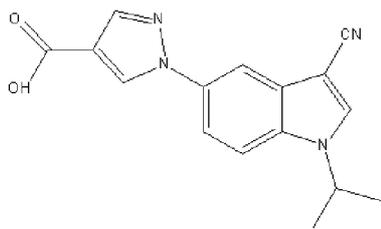
Этиловый эфир 1-(3-циано-1Н-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты (13,84 г), полученный в примере получения 1-1, растворяли в 200 мкл ацетонитрила. Добавляли карбонат цезия (32,17 г) и 2-иодпропан (19,7 мкл) и смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 5 часов. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и полученное твердое соединение разделяли колоночной хроматографией с получением 13,87 г (выход 87%) указанного в заголовке соединения.

**Синтетический пример 1-3: Синтез 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты (Формула 1) и получение кристаллических частиц**

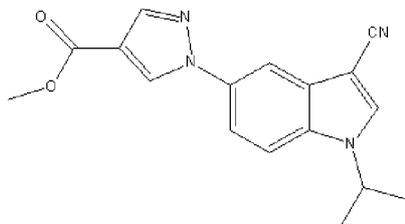


Этиловый эфир 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты (16,09 кг), полученный по синтетическому примеру 1-2, тетрагидрофуран (22,21 кг) и метанол (19,7 кг) добавляли в реактор и при температуре около 8°C медленно добавляли 10н NaOH (33,11 кг), чтобы дать возможность протекать реакции. После завершения реакции медленно, поддерживая температуру от 0 до 10°C, добавляли по каплям очищенную воду (24,95 л), конц. HCl (25,99 кг), а затем проводили фильтрацию. Отфильтрованное твердое вещество промывали очищенной водой и затем сушили в вакууме с получением целевого продукта (14,83 кг) в виде кристаллических частиц 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты (формула 1). В результате анализа компонентов целевого продукта было подтверждено, что продукт в основном включает соединение Формулы 1, как показано ниже, но содержит некоторые соединения формулы 2 и формулы 3, показанные ниже, и, в частности, определенное содержание соединения формулы 2 составляет 0,24%.

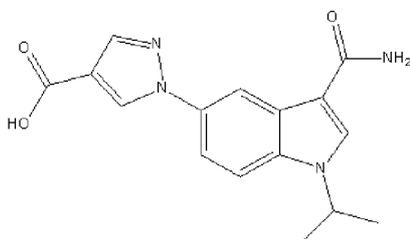
[Формула 1]



[Формула 2]



[Формула 3]



**Препаративный пример 1: Получение кристаллических частиц формулы 1, содержащих различные концентрации добавленного соединения (соединения формулы 2)**

Чтобы проанализировать роль соединения формулы 2, содержащегося в кристаллических частицах соединения формулы 1, полученных по приведенным выше синтетическим примерам 1-3, соединение формулы 1 смешивали с определенным количеством соединения формулы 2 следующим способом для получения кристаллических частиц (примеры 1-3).

После смешивания соединения формулы 1 и соединения формулы 2 в соотношении, показанном в таблице 2, добавляли 90 мкл ацетона и 9,9 мкл EtOAc, а затем медленно в течение 1 часа добавляли по каплям 105 мкл 1н NaOH и перемешивали для удаления твердых примесей. К фильтрату добавляли 0,15 мкл бн HCl для снижения pH до 7-8, затем нагревали до температуры  $50 \pm 5^\circ\text{C}$  и медленно добавляли 16,2 мкл бн HCl, поддерживая эту температуру. После того как добавление по каплям было завершено, pH реакционной смеси был подтвержден на уровне  $5 \pm 0,5$ , и было начато охлаждение для снижения температуры реакционной смеси до  $25^\circ\text{C}$  с последующим фильтрованием. Отфильтрованное твердое вещество промывали очищенной водой и затем сушили с получением кристаллических частиц, которые и являются целевым соединением. В результате определения содержания соединения формулы 2 в полученных кристаллических частицах с помощью ВЭЖХ было подтверждено, что оно составляет 0,169% (пример 1), 0,246% (пример 2) и 1,646% (пример 3).

**Препаративный пример 2: Получение кристаллических частиц формулы 1, содержащих различные концентрации добавленного соединения (соединения формулы 3)**

Чтобы проанализировать роль соединения формулы 3, содержащегося в кристаллических частицах соединения формулы 1, полученных по приведенным выше синтетическим примерам 1-3, соединение формулы 1 смешивали с определенным количеством соединения формулы 3 следующим способом для получения кристаллических частиц (сравнительные примеры 1 и 2).

Медленно по каплям в течение 1 часа добавляли 40 г соединения формулы 1, 1,25 г соединения формулы 3, 120 мкл ацетона и 140 мкл 1н NaOH. После перемешивания смеси твердые примеси удаляли. К фильтрату добавляли 0,2 мкл 6н HCl для снижения pH до 7-8, затем нагревали до  $50\pm 5^\circ\text{C}$  и медленно добавляли 21,6 мкл 6н HCl, поддерживая эту температуру. После того как добавление по каплям было завершено, pH реакционной смеси был подтвержден на уровне  $5\pm 0,5$ , и было начато охлаждение для снижения температуры реакционной смеси до  $25^\circ\text{C}$  с последующим фильтрованием. Отфильтрованное твердое вещество промывали очищенной водой и затем сушили с получением кристаллических частиц, которые и являются целевым соединением. В результате определения содержания соединения формулы 3 в полученных кристаллических частицах с помощью ВЭЖХ было подтверждено, что оно составляет 0,153% (сравнительный пример 1).

Медленно по каплям в течение 1 часа добавляли 25 г соединения формулы 1, 35 г соединения формулы 3, 90 мкл ацетона, 9,9 мкл EtOAc и 105 мкл 1н NaOH. После перемешивания смеси твердые примеси удаляли. К фильтрату добавляли 0,15 мкл 6н HCl для снижения pH до 7-8, затем нагревали до  $50\pm 5^\circ\text{C}$  и медленно добавляли 16,2 мкл 6н HCl, поддерживая эту температуру. После того как добавление по каплям было завершено, pH реакционной смеси был подтвержден на уровне  $5\pm 0,5$ , и было начато охлаждение для снижения температуры реакционной смеси до  $25^\circ\text{C}$  с последующим фильтрованием. Отфильтрованное твердое вещество промывали очищенной водой и затем сушили с получением кристаллических частиц, которые и являются целевым соединением. В результате определения содержания соединения формулы 3 в полученных кристаллических частицах с помощью ВЭЖХ было подтверждено, что оно составляет 1,243% (сравнительный пример 2).

В приведенной ниже таблице 2 показано содержание добавленного соединения, содержащегося в кристаллических частицах, полученных в каждом примере и сравнительном примере.

Таблица 2:

Примечание		Пример 1	Пример 2	Пример 3	Сравнительный пример 1	Сравнительный пример 2
Соединение формулы 1		29,95 г	29,925 г	29,5 г	40 г	25 г
Добавленное соединение	Формула 2	0,05 г	0,075 г	0,5 г	-	-
	Формула 3	-	-	-	1,25 г	5 г
Содержание добавочного соединения, определенное после процесса очистки		0,169%	0,246%	1,646%	0,153%	1,243%

### **Экспериментальный пример 1. Анализ характеристик каждой кристаллической частицы (анализ формы кристаллической частицы)**

Для кристаллических частиц, полученных по примерам и сравнительным примерам, форму частиц наблюдали и измеряли с помощью сканирующего электронного микроскопа (SEM).

В результате анализа, как показано на ФИГ. 1, частицы в кристаллической форме по примерам 1-3 имеют квадратно-гексаэдрическую форму по мере увеличения содержания соединения формулы 2, но существуют тенденции к тому, что размер частиц становится неоднородным (пример 2), а для неоднородных пластинчатых частиц и мелкодисперсного порошка увеличивается (пример 3). Следовательно, можно видеть, что даже если соединение формулы 1 содержит 0,246% соединения формулы 2, в него входят некоторые неоднородные частицы, но показаны относительно однородные формы квадратного шестигранника.

Однако сравнительные примеры 1 и 2 демонстрируют аспекты, отличные от примеров 1-3. Кристаллические частицы в сравнительном примере 1 не только неоднородны по форме, но также образуют много мелкого порошка, поэтому их трудно включить в процесс изготовления готового продукта. Однако видно, что в случае сравнительного примера 2 форма кристаллических частиц относительно близка к форме квадратного шестигранника, а размер частиц однороден, а в случае соединения формулы 3, по мере увеличения его содержания форма и размер кристаллических частиц становятся лучше.

Таким образом, имеется отличие от химической формулы 2, поскольку видно, что в отличие от соединения формулы 2, соединение формулы 3 представляет собой кристаллические частицы, имеющие форму однородного квадратного шестигранника, которые могут быть введены в процесс изготовления готового продукта, и по мере увеличения их содержания, видно, что соединения формул 2 и 3, образованные в процессе получения соединения формулы 1, обладают совершенно отличными друг от друга свойствами.

### **Экспериментальный пример 2. Анализ характеристик кристаллических частиц (анализ распределения частиц по размерам)**

Среднеобъемное распределение частиц и распределение частиц по размерам кристаллических частиц, полученных в препаративных примерах, примерах и сравнительных примерах, определяли мокрым способом с использованием анализатора размера частиц лазерной дифракции.

Можно сказать, что распределение частиц по размерам лучше, поскольку значения DV10/DV50 и DV50/DV90, используемые в качестве индикаторов, больше. В данном документе DV10, DV50 и DV90 означают диаметры частиц, соответствующие 10%, 50% и 90% от общего числа частиц, соответственно, когда измеренные частицы расположены в порядке от наименьшего к наибольшему размеру частиц.

Как показано в таблице 1 ниже, можно видеть, что кристаллические частицы по

примерам 1 и 2 имеют относительно однородное распределение размера частиц по сравнению со сравнительными примерами, но размер частиц становится меньше. Однако можно видеть, что соединение по примеру 3 и по сравнительным примерам 1 и 2 имеют неравномерное распределение размера частиц.

Таблица 3:

	Классы размеров (мкм)			DV <sub>10</sub> /DV <sub>50</sub>	DV <sub>50</sub> /DV <sub>90</sub>
	DV (10)	DV (50)	DV (90)		
Пример 1	107	172	273	0,622	0,63
Пример 2	87,4	142	224	0,615	0,633
Пример 3	86,5	181	321	0,478	0,564
Сравнительный пример 1	38	141	251	0,270	0,561
Сравнительный пример 2	87,6	151	245	0,58	0,616

**Экспериментальный пример 3. Анализ объемной плотности и плотности после утряски кристаллических частиц (анализ сыпучести)**

Измеряли насыпную плотность и плотность после утряски кристаллических частиц, полученных согласно препаративным примерам, примерам и сравнительным примерам. Насыпной плотностью называют объем, когда в мерный цилиндр помещают около 50 г гранулированного порошка, а плотностью после утряски объем, при котором после легкого постукивания мерным цилиндром по полу на постоянной высоте 100 раз дальнейшее изменение объема не происходит. Плотность после утряски относится к объему, занимаемому определенной массой порошка, который относится к сумме объема порошка и объема пустот между частицами как к общему объему.

Текучность и сжимаемость гранулированного порошка рассчитывали с помощью индекса Карра по уравнению (3) и коэффициента Хауснера по уравнению (4) с использованием насыпной плотности и плотности после утряски, измеренных выше, в соответствии с методом Jinarong et al (2008).

$$CI = \frac{\rho_{tapped} - \rho_{bulk}}{\rho_{tapped}} \times 100$$

Уравнение (3):

$$HR = \frac{\rho_{tapped}}{\rho_{bulk}} \times 100$$

Уравнение (4):

Таблица 4:

Примечание	насыпная плотность (г/мл)	Плотность после утряски (г/мл)	Индекс Карра (%)	Коэффициент Хауснера

Пример 1	0,76	0,81	5,89	1,06
Пример 2	0,62	0,78	21,21	1,27
Пример 3	0,45	0,64	29,74	1,42
Сравнительный пример 1	0,45	0,71	35,58	1,56
Сравнительный пример 2	0,64	0,82	21,83	1,28

Индекс Карра является мерой сжимаемости порошка и определяется как процентное соотношение (плотность после утряски- насыпная плотность)/плотность после утряски. По мере увеличения индекса порошок становится более уплотненным и менее текучим. Коэффициент Хауснера представляет собой отношение плотности после утряски к насыпной плотности и является оценкой трения между частицами.

Кристаллические частицы примера 1 имеют индекс Карра 5,89% и коэффициент Хауснера 1,06 и показывают очень хорошие результаты как в отношении текучести, так и сжимаемости (отлично), а значения для соединения по примеру 2 не такие хорошие, как значения для соединения по примеру 1, но в целом они обладают приемлемой текучестью и сжимаемостью в фармацевтическом составе. Однако, хотя кристаллические частицы для соединения по примеру 3 показали хорошее распределение частиц по размерам, как и для соединения по примеру 1, в проанализированном выше распределении частиц по размерам, поскольку они имеют индекс Карра около 30% и коэффициент Хауснера 1,42, они обладают характеристиками, которые нельзя использовать в общей составе.

Кристаллические частицы по сравнительному примеру 1 имеют индекс Карра 35,58% и коэффициент Хауснера 1,56, которые имеют худшие эффекты (плохая текучесть и высокие характеристики сжимаемости), чем кристаллические частицы соединения по примеру 3, но кристаллические частицы по сравнительному примеру 2 имеют улучшенные значения по сравнению со значениями для соединения по сравнительному примеру 1, которые аналогичны значениям для соединения по примеру 2, приведенному выше.

Следовательно, для получения кристаллических частиц, включающих соединение формулы 1, обладающих хорошей текучестью, соединение Формулы 2 может содержаться в количестве 0,246%, а когда содержание составляет 0,2% или меньше, возможно получение кристаллических частиц с очень хорошей текучестью..

**Пример синтеза 1-4: Синтез улучшенной 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты (формула 1) и получение кристаллических частиц**

Поскольку из вышеприведенных экспериментальных примеров было подтверждено, что поскольку в кристаллические частицы соединения формулы 1 соединение формулы 2 включено в меньшем количестве, особенно в количестве 0,2% или меньше, можно получить кристаллические частицы, обладающие однородностью и превосходной текучестью. Таким образом, отражая это, был разработан способ получения формулы 1, включающий соединение формулы 2 в количестве 0,2% или меньше.

В реактор помещали этиловый эфир 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты (312 кг), полученный по синтетическому примеру 1-2, тетрагидрофуран (554 кг) и метанол (624 л), а затем медленно добавляли 10н NaOH (386 кг). Поскольку реакция является экзотермической, добавляли в течение примерно 1 часа, стараясь не превысить внутреннюю температуру 27°C. После завершения добавления по каплям реакции давали возможность протекать в температурном диапазоне от 21 до 27°C. После завершения добавления по каплям реакции давали возможность протекать в температурном диапазоне от 21 до 27°C. После завершения реакции добавляли очищенную воду (624 л) и этилацетат (197 кг) и медленно по каплям добавляли 3 н HCl (1048 кг), поддерживая температуру от 30 до 35°C. 3н HCl разделяли на первое и второе добавление по каплям, и первое добавление по каплям проводили для 1-го зародышеобразования твердого вещества до момента времени, когда рН составлял от 5 до 6. Реакционную смесь, в которой образовалось твердое вещество, перемешивали в течение 30 минут, а затем проводили второе добавление по каплям до момента времени, когда рН составлял от 2 до 3. После завершения добавления по каплям смесь охлаждали до комнатной температуры, выдерживали при этой температуре в течение 30 минут и затем фильтровали. Отфильтрованное твердое вещество промывали очищенной водой (624 л) и сушили в атмосфере азота и в вакууме с получением конечного соединения (273,2 кг), содержащего 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту. В частности, определенное содержание соединения формулы 2 составляет 0,02 мас.%.

Кроме того, было подтверждено, что распределение частиц по размерам и текучесть целевого продукта были очень хорошими.

Соответственно, было подтверждено, что в способе по примерам синтеза 1-3, который является существующим способом получения соединения формулы 1, когда температуру процесса смешивания и взаимодействия этилового эфира 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты, тетрагидрофурана, метанола и 10н NaOH устанавливали на 27°C, при добавлении очищенной воды после реакции вместе добавляли этилацетат, а добавление по каплям HCl разделяли на две стадии, таким образом, содержание соединения формулы 2 может быть доведено до 0,2 мас.% или меньше.

**Экспериментальный пример 4: Способ изготовления таблетки для перорального применения, содержащей соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного фармацевтического ингредиента (API)**

Чтобы приготовить таблетку для перорального применения, включающую соединение формулы 1, содержащее частично соединение формулы 2 в качестве API, вспомогательные вещества, перечисленные в таблице ниже, смешивали с API, а затем готовили таблетки для перорального применения с использованием таблеточной машины.

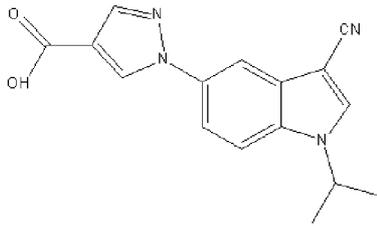
Таблица 5:

Функция	Ингредиент	Препаративный пример 3	Препаративный пример 4	Препаративный пример 5	Препаративный пример 6
API	Кристаллические частицы по синтетическим примерам 1-4	45,5%	45,5%	45,5%	45,5%
Разбавитель	Микрокристаллическая целлюлоза	47,6%	43,6%	43,6%	43,6%
	Крахмал	-	-	-	-
	Безводная лактоза	-	-	-	-
Распад	Кросповидон	4,4%	4,5%	-	-
	Кроскармеллоза натрия	-	-	4,5%	-
	Крахмалгликолят натрия	-	-	-	4,5%
Связующее	Коповидон	-	4,5%	-	-
	Повидон	-	-	4,5%	-
	Гидроксипропилцеллюлоза	-	-	-	4,5%
Глидант	Коллоидный диоксид кремния	0,5%	1%	1%	1%
Лубрикант	Стеарилфумарат натрия	2%	-	0,8%	-
	Стеарат магния	-	0,8%	-	0,8%

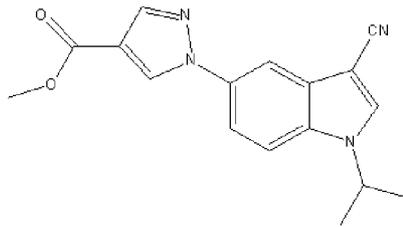
## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для лечения или предупреждения заболеваний, связанных с ксантиноксидазой, выбранных из группы, включающей гиперурическую ацидемию, подагру, сердечную недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания, гипертензию, диабет, почечные заболевания, воспаление, заболевания суставов и воспалительные заболевания кишечника, включающая кристаллические частицы соединения формулы 1, или его фармацевтически приемлемой соли, содержащие соединение формулы 2 в количестве 0,2 мас.% или меньше; и фармацевтически приемлемый эксципиент:

[Формула 1]



[Формула 2]



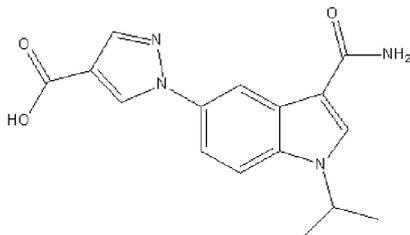
2. Фармацевтическая композиция по п.1, где содержание кристаллических частиц составляет от 20 до 70 мас.% в расчете на все 100 мас.% фармацевтической композиции.

3. Фармацевтическая композиция по п.2, где содержание кристаллических частиц составляет от 30 до 60 мас.% в расчете на все 100 мас.% фармацевтической композиции.

4. Фармацевтическая композиция по п.3, где содержание кристаллических частиц составляет от 40 до 50 мас.% в расчете на все 100 мас.% фармацевтической композиции.

5. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой дополнительно содержится следующее соединение формулы 3.

[Формула 3]



6. Способ получения кристаллических частиц формулы 1, содержащих соединение формулы 2 в количестве 0,2 мас.% или меньше, включающий следующие стадии:

а) смешивание в реакторе этилового сложного эфира 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пирозол-4-карбоновой кислоты, тетрагидрофурана и метанола с последующим медленным добавлением NaOH и проведением реакции;

б) добавление очищенной воды и этилацетата;

с) кристаллизация добавлением по каплям HCl; и

д) промывка и сушка полученных кристаллов.

7. Способ получения кристаллических частиц по п.6, где на стадии а), температуру реакции поддерживают от 21 до 27°C.

8. Способ получения кристаллических частиц по п.7, где стадия с) включает две следующие стадии:

с-1) первое добавление по каплям HCl до pH 5-6 для образования зародышей кристаллов; и

с-2) второе добавление по каплям HCl до момента времени, когда значение pH составляет от 2 до 3.

9. Кристаллические частицы, полученные способом по любому из пп.6-8.

10. Кристаллические частицы по п.9, где кристаллические частицы содержат 0,2 мас.% или меньше соединения формулы 2.

11. Таблетка для перорального применения, включающая кристаллические частицы по п.10 в качестве активного фармацевтического ингредиента (API), где содержание API составляет от 20 до 70 мас.% в расчете на все 100 мас.% таблетки.

12. Таблетка для перорального применения по п.11, где содержание API составляет от 30 до 60 мас.% в расчете на все 100 мас.% таблетки.

13. Таблетка для перорального применения по п.12, где содержание API составляет от 40 до 50 мас.% в расчете на все 100 мас.% таблетки.

По доверенности

## ФИГ.1

