

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 201992103 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2020.01.24

(22) Дата подачи заявки  
2018.02.27

(51) Int. Cl. *C07D 231/14* (2006.01)  
*A61K 31/4152* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

---

(54) ПОЛУЧЕНИЕ КРИСТАЛЛИЧЕСКОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОДУКТА

---

(31) 20175202

(32) 2017.03.07

(33) FI

(86) PCT/FI2018/050143

(87) WO 2018/162793 2018.09.13

(71) Заявитель:  
ОРИОН КОРПОРЕЙШН (FI)

(72) Изобретатель:  
Хартева Мерья, Стаффанс Анна (FI)

(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к кристаллическим частицам N-((S)-1-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксиамида (I), имеющим область удельной поверхности (SSA) в диапазоне от приблизительно 8 до приблизительно 16 м<sup>2</sup>/г, предпочтительно от приблизительно 10 до приблизительно 15 м<sup>2</sup>/г, и к способу получения таких частиц. Соединение (I) является мощным модулятором рецептора андрогена (AR), который может быть использован в качестве лекарственного средства, например, в лечении рака предстательной железы.

201992103  
A1

201992103

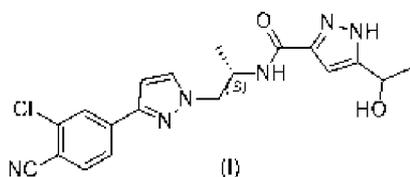
A1

**ПОЛУЧЕНИЕ КРИСТАЛЛИЧЕСКОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОДУКТА**Область изобретения

Настоящее изобретение относится к кристаллическим частицам N-((S)-1-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил)-пропан-2-ил)-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (I), имеющим область удельной поверхности (SSA) в диапазоне от приблизительно 8 до приблизительно 16 м<sup>2</sup>/г, предпочтительно от приблизительно 10 до приблизительно 15 м<sup>2</sup>/г, и к способу получения таких частиц.

Уровень техники

Соединение N-((S)-1-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил)-пропан-2-ил)-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (I) и его получение были раскрыты в WO2011/051540. Соединение (I) является мощным модулятором рецептора андрогена (AR), пригодным для использования в лечении рака, частности, AR-зависимого рака, такого как рак предстательной железы, и других заболеваний, где антагонизм AR является желательным. Соединение (I) представлено структурой:



Поскольку атом водорода пиразольного кольца может существовать в таутомерном равновесии между 1 и 2 положениями, специалисту понятно, что вышеописанная структура и химическое название "N-((S)-1-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил)-пропан-2-ил)-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (I)", как упомянуто здесь, охватывает таутомер соединения (I), а именно, N-((S)-1-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил)-пропан-2-ил)-3-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-5-карбоксамид.

Соединение (I) плохо растворимо в воде. Плохо растворимые соединения часто имеют недостаток в виде низкой пероральной биодоступности. Улучшения биодоступности плохо растворимых лекарственных средств обычно достигают путем измельчения. Измельчение, т.е., уменьшение размера частиц до диапазона

нескольких микрон, как правило, увеличивает скорость растворения плохо растворимого лекарственного средства за счет увеличенной области удельной поверхности (SSA). Измельченные частицы, однако, часто имеют плохие свойства текучести и диспергируемости, что вызывает недостатки в последующей фармацевтической обработке.

Стабильная кристаллическая форма соединения (I) и способ ее получения кристаллизацией из смеси ацетонитрила и воды были раскрыты в WO2016/120530. Этим способом получают небольшие неправильной формы частицы с острыми краями. Такие частицы не оптимальны в целях фармацевтической обработки либо, например, вследствие плохой текучести порошка, либо сложности выделения. Поэтому существует потребность в кристаллических частицах соединения (I), которые лучше подходят для фармацевтической обработки.

#### Сущность изобретения

Было обнаружено, что соединение (I) может быть получено из растворителя кристаллизации в форме кристаллических частиц, имеющих лучшие свойства для последующей фармацевтической обработки. В одном аспекте полученные частицы имеют сопоставимую и относительно высокую область удельной поверхности (SSA) в диапазоне от 8 до 16 м<sup>2</sup>/г, предпочтительно в диапазоне от 10 до 15 м<sup>2</sup>/г, крупный медианный диаметр, например, в диапазоне от 100 до 1000 мкм и узкое гранулометрическое распределение. В другом аспекте частицы имеют округлую форму. Частицы, имеющие округлую форму, характеризуются по существу отсутствием острых краев. Частицы согласно настоящему изобретению просты в выделении, являются свободнотекучими и демонстрируют сниженную липкость. Кроме того, было обнаружено что область удельной поверхности (SSA) частиц в диапазоне от приблизительно 8 до приблизительно 16 м<sup>2</sup>/г, предпочтительно от приблизительно 10 до приблизительно 15 м<sup>2</sup>/г, не значительно изменяется даже если объемный медианный диаметр частиц уменьшен до диапазона от 10 до 100 мкм, например, путем размалывания. Это обеспечивает сопоставимую биодоступность независимо от варибельности размера частиц.

Поэтому частицы согласно настоящему изобретению особенно

хорошо подходят для фармацевтической обработки.

Таким образом, согласно одному аспекту, настоящее изобретение относится к кристаллическим частицам N-((S)-1-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил)-пропан-2-ил)-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (I), имеющим область удельной поверхности (SSA) в диапазоне от приблизительно 8 до приблизительно 16 м<sup>2</sup>/г, предпочтительно от приблизительно 10 до приблизительно 15 м<sup>2</sup>/г.

Согласно другому аспекту, настоящее изобретение относится к кристаллическим частицам N-((S)-1-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил)-пропан-2-ил)-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (I), имеющим область удельной поверхности (SSA) в диапазоне от приблизительно 8 до приблизительно 16 м<sup>2</sup>/г, предпочтительно от приблизительно 10 до приблизительно 15 м<sup>2</sup>/г, и объемный медианный диаметр (Dv50) ≥ 10 мкм, предпочтительно ≥ 15 мкм, более предпочтительно ≥ 20 мкм.

Согласно другому аспекту, настоящее изобретение относится к кристаллическим частицам N-((S)-1-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил)-пропан-2-ил)-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (I), имеющим область удельной поверхности (SSA) в диапазоне от приблизительно 8 до приблизительно 16 м<sup>2</sup>/г, предпочтительно от приблизительно 10 до приблизительно 15 м<sup>2</sup>/г, и объемный медианный диаметр (Dv50) от 10 до 1000 мкм, предпочтительно от 15 до 800 мкм, более предпочтительно от 20 до 750 мкм.

Согласно другому аспекту, настоящее изобретение относится к кристаллическим частицам N-((S)-1-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил)-пропан-2-ил)-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (I), имеющим область удельной поверхности (SSA) в диапазоне от приблизительно 8 до приблизительно 16 м<sup>2</sup>/г, предпочтительно от приблизительно 10 до приблизительно 15 м<sup>2</sup>/г, и объемный медианный диаметр (Dv50) от 100 до 1000 мкм, предпочтительно от 120 до 800 мкм, более предпочтительно от 150 до 750 мкм. Согласно одному частному аспекту вышеописанного варианта осуществления изобретения, кристаллические частицы имеют округлую форму.

Согласно другому аспекту, настоящее изобретение относится к кристаллическим частицам N-((S)-1-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил)-пропан-2-ил)-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (I), имеющим объемный медианный диаметр (Dv50) от 100 до 1000 мкм, предпочтительно от 120 до 800 мкм, более предпочтительно от 150 до 750 мкм и округлую форму частиц.

Согласно другому аспекту, настоящее изобретение относится к фармацевтической лекарственной форме, включающей N-((S)-1-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил)-пропан-2-ил)-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (I) в качестве активного ингредиента, в которой активный ингредиент находится в форме кристаллических частиц согласно любому из вышеописанных вариантов осуществления.

Согласно другому аспекту, настоящее изобретение относится к фармацевтической лекарственной форме, в которой активный ингредиент получен из кристаллических частиц N-((S)-1-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил)-пропан-2-ил)-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (I), имеющих объемный медианный диаметр (Dv50) от 100 до 1000 мкм и округлую форму частиц, например, путем размалывания указанных частиц для обеспечения объемного медианного диаметра (Dv50) от 10 до 100 мкм.

Согласно другому аспекту, настоящее изобретение относится к фармацевтической лекарственной форме, в которой активный ингредиент получен из кристаллических частиц N-((S)-1-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил)-пропан-2-ил)-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (I), имеющих область удельной поверхности (SSA) в диапазоне от приблизительно 8 до приблизительно 16 м<sup>2</sup>/г, предпочтительно от приблизительно 10 до приблизительно 15 м<sup>2</sup>/г, объемный медианный диаметр (Dv50) от 100 до 1000 мкм и округлую форму частиц, например, путем размалывания указанных частиц для обеспечения объемного медианного диаметра (Dv50) от 10 до 100 мкм.

Согласно другому аспекту, настоящее изобретение относится к способу получения кристаллических частиц N-((S)-1-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил)-пропан-2-ил)-5-(1-гидроксиэтил)-1H-

пиразол-3-карбоксамид (I), включающему стадии

a) получения N-((S)-1-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил)-пропан-2-ил)-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (I) в растворителе, включающем этанол и воду, причем количество воды составляет от 35 до 60%, предпочтительно от 40 до 58%, более предпочтительно от 42 до 55% от массы растворителя;

b) нагревания смеси приблизительно до температуры кипения растворителя до растворения N-((S)-1-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил)-пропан-2-ил)-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (I);

c) охлаждения смеси до приблизительно 20-35°C в течение по меньшей мере 3 часов, предпочтительно в течение от приблизительно 4 до приблизительно 8 часов, в случае необходимости с затравливанием;

d) добавления, в случае необходимости одновременно со стадией c), воды в течение по меньшей мере 1 часа, предпочтительно в течение от приблизительно 2 до приблизительно 10 часов, так, что после стадии d) количество воды в растворителе составляет от 55 до 80%, предпочтительно от 58 до 78%, более предпочтительно от 60 до 75% от массы указанного растворителя; и

e) выделения осадка.

Согласно другому аспекту, настоящее изобретение относится к кристаллическим частицам N-((S)-1-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил)-пропан-2-ил)-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (I), имеющим объемный медианный диаметр (Dv50) от 100 до 1000 мкм, предпочтительно от 120 до 800 мкм, более предпочтительно от 150 до 750 мкм, и округлую форму частиц, причем указанные частицы могут быть получены способом, включающим стадии

a) получения N-((S)-1-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил)-пропан-2-ил)-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (I) в растворителе, включающем этанол и воду, причем количество воды составляет от 35 до 60%, предпочтительно от 40 до 58%, более предпочтительно от 42 до 55% от массы растворителя;

b) нагревания смеси приблизительно до температуры кипения

растворителя до растворения N-((S)-1-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил)-пропан-2-ил)-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (I);

с) охлаждения смеси до приблизительно 20–35°C в течение по меньшей мере 3 часов, предпочтительно в течение от приблизительно 4 до приблизительно 8 часов, в случае необходимости с затравливанием;

d) добавления, в случае необходимости одновременно со стадией с), воды в течение по меньшей мере 1 часа, предпочтительно в течение от приблизительно 2 до приблизительно 10 часов, так, что после стадии d) количество воды в растворителе составляет от 55 до 80%, предпочтительно от 58 до 78%, более предпочтительно от 60 до 75% от массы указанного растворителя; и

е) выделения осадка.

Согласно одному частному варианту осуществления, частицы, которые могут быть получены вышеописанным способом, имеют область удельной поверхности (SSA) в диапазоне от приблизительно 8 до приблизительно 16 м<sup>2</sup>/г, предпочтительно от приблизительно 10 до приблизительно 15 м<sup>2</sup>/г.

#### Краткое описание чертежей

На Фигуре 1 показан гранулометрический состав кристаллических частиц соединения (I), полученных согласно настоящему изобретению, по результатам анализа дифракции лазерного излучения.

На Фигуре 2 показано изображение, полученное с помощью сканирующего электронного микроскопа (50-кратное увеличение, риска 500 мкм), кристаллических частиц соединения (I), полученных согласно настоящему изобретению.

На Фигуре 3 (референсная) показано изображение, полученное с помощью сканирующего электронного микроскопа (500-кратное увеличение), частиц соединения (I), полученных согласно Примеру 1 WO2016/120530.

#### Подробное описание изобретения

Термин "частицы, имеющие округлую форму", в рамках изобретения относится к частицам согласно настоящему

изобретению, имеющим по существу сферические, эллиптические или картофелеподобные конфигурации с кривыми поверхностями, по существу не имеющим острых или резких граней, причем такие конфигурации и поверхности являются сопоставимыми и видными, когда частицы исследуют под сканирующим электронным микроскопом, в частности, при 50–100-кратном увеличении. Округлые частицы согласно изобретению дополнительно характеризуются средним соотношением сторон выше, чем 0,8, предпочтительно выше, чем 0,82 и/или средней HS (высокая чувствительность) округлостью выше, чем 0,89, предпочтительно выше, чем 0,9.

Термин «соотношение сторон» в рамках изобретения относится к отношению самого короткого измерения к самому длинному измерению частицы и находится в диапазоне от 0 до 1.

Термин «округлость высокой чувствительности (HS)» в рамках изобретения относится к параметру, который равен квадрату округлости, где округлость равна отношению окружности круга, равного спроектированной области частицы к фактической окружности (периметр) частицы. Таким образом округлость высокой чувствительности (HS) вычисляется как  $(4\pi \times \text{область}) / (\text{Периметр}^2)$ .

Среднее отношение сторон и средняя округлость высокой чувствительности (HS) частиц могут быть определены способом, основанным на оптической микроскопии на сухой дисперсии, таким как анализ размера частиц и формы частиц Morphologi G3™ (Malvern Instruments). Образец может быть получен при помощи встроенного в Morphologi G3™ сухого порошкового распылителя (Malvern Instruments), например, с использованием количества образца 7 мм<sup>3</sup> и давления дисперсии 1,0 бар. Автоматизированный анализ изображения соответственно проводят без фильтров. Используемое увеличение зависит от размера частиц анализируемого порошка и, как правило, составляет 10x.

Термин «кристаллические частицы N-((S)-1-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил)-пропан-2-ил)-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (I)» в рамках изобретения относится к частицам соединения (I), в которых соединение (I) находится, по меньшей мере частично, в кристаллической, включая микрокристаллическую, форме. Например, этот термин включает

частицы соединения (I), в которых соединение (I) находится, по меньшей мере частично, в кристаллической форме I, раскрытой в WO2016/120530. Структура рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD) кристаллической формы I имеет характеристические пики при приблизительно 8,5, 10,4, 16,6, 16,9, и 24,3 градусов 2-тета. Соответственно, этот термин включает частицы, показывающие характеристические пики XRPD при приблизительно 8,5, 10,4, 16,6, 16,9, и 24,3 градусов 2-тета.

Гранулометрический состав кристаллических частиц соединения (I) может быть проанализирован дифракцией лазерного излучения, например, с помощью лазерного дифракционного анализатора размера частиц Beckman Coulter LS13320, оборудованного Tornado Dry Powder System с использованием воздуха в качестве дисперсионной среды с давлением измерения  $24'' \text{H}_2\text{O} \pm 2'' \text{H}_2\text{O}$ , количеством образца 10 мл, системно управляемой мишенью 5% для затемнения и использованием оптической модели Фраунгофера.

Рассматриваемыми параметрами являются объемные диаметры в мкм 10, 50 и 90 процентиля частиц, выраженные как  $Dv_{10}$ ,  $Dv_{50}$  и  $Dv_{90}$ , соответственно, которые определяют путем предположения, что частицы имеют геометрическую форму, эквивалентную сфере.

Область удельной поверхности (SSA) кристаллических частиц соединения (I) может быть проанализирована с помощью трехточечного метода адсорбции азота на основе теории Брунауэра, Эммета и Теллера (BET), например, с помощью автоматизированного анализатора газовой адсорбции TriStar 3000, (Micromeritics, Inc.). Образцы предпочтительно высушивают вакуумом в течение 20 часов при  $40^\circ\text{C}$ . Объемный способ может использоваться в диапазоне относительного давления 0,1-0,3  $P/P_0$ .

Настоящее изобретение относится к способу получения кристаллических частиц N-((S)-1-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил)-пропан-2-ил)-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (I), включающему стадии

а) получения N-((S)-1-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил)-пропан-2-ил)-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (I) в растворителе, включающем этанол и воду, причем количество воды составляет от 35 до 60%, предпочтительно от 40 до 58%,

более предпочтительно от 42 до 55%, от массы растворителя;

b) нагревания смеси приблизительно до температуры кипения растворителя до растворения N-((S)-1-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил)-пропан-2-ил)-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (I);

c) охлаждения смеси до приблизительно 20–35 °С в течение по меньшей мере 3 часов, предпочтительно в течение от приблизительно 4 до приблизительно 8 часов, в случае необходимости с затравливанием;

d) добавления, в случае необходимости одновременно со стадией c), воды в течение по меньшей мере 1 часа, предпочтительно в течение от приблизительно 2 до приблизительно 10 часов, так, что после стадии d) количество воды в растворителе составляет от 55 до 80%, предпочтительно от 58 до 78%, более предпочтительно от 60 до 75%, от массы указанного растворителя; и

e) выделения осадка.

Растворитель, который используют на стадии a), обычно включает этанол и воду. Количество воды в растворителе на стадии a) составляет приблизительно 35–60%, предпочтительно 40–58%, более предпочтительно 42–55%, от массы растворителя. Предпочтительно, растворитель состоит по существу из этанола и воды. Например, растворитель на стадии a) содержит 35–60% воды и 40–65% этанола, предпочтительно 40–58% воды и 42–60% этанола, более предпочтительно 42–55% воды и 45–58% этанола, от массы растворителя. Согласно одному варианту осуществления, растворитель на стадии a) содержит 45–52% воды и 48–55% этанола от массы растворителя. Согласно другому варианту осуществления, растворитель на стадии a) содержит 48–55% воды и 45–52% этанола от массы растворителя.

Количество соединения (I), используемое на стадии a), предпочтительно составляет приблизительно 1–20%, предпочтительно приблизительно 5–15%, например, 6–12%, от массы растворителя. Например, 150–250 кг соединения (I) получают в 1500–3800 кг растворителя этанол-вода в подходящем реакторе. Смесь затем нагревают при перемешивании, предпочтительно приблизительно до

температуры кипения растворителя, например, до приблизительно 65–85°C, пока соединение (I) не будет растворено. На стадии с) смесь затем медленно охлаждают до 20–35°C при мягком перемешивании, как правило при скорости перемешивания менее 80 об/мин. Охлаждение осуществляют в течение по меньшей мере 3 часов, предпочтительно в течение от приблизительно 4 до приблизительно 8 часов, в случае необходимости с затравливанием с использованием кристаллов соединения (I). Затравливание предпочтительно осуществляют при температуре, начиная приблизительно с 75°C и в случае необходимости снова при более низких температурах. Например, затравливание может быть осуществлено один раз или несколько раз, когда температура смеси составляет приблизительно 50–70°C. Количество вносимых для затравливания кристаллов, как правило, составляет менее 0,5% от массы соединения (I), первоначально вводимого в реактор. Кристаллы соединения (I) для затравливания могут быть получены, например, с помощью способа, описанного в W02016/120530.

На стадии d) дополнительное количество воды медленно добавляют к смеси, таким образом, что после добавления воды количество воды в растворителе составляет 55–80%, предпочтительно 58–78%, более предпочтительно 60–75%, от массы растворителя. Предпочтительно, растворитель состоит по существу из этанола и воды. Например, растворитель после стадии d) содержит 55–80% воды и 20–45% этанола, предпочтительно 58–78% воды и 22–42% этанола, более предпочтительно 60–75% воды и 25–40% этанола, от массы растворителя.

Согласно одному варианту осуществления, растворитель после стадии d) содержит 60–65% воды и 35–40% этанола от массы растворителя. Согласно другому варианту осуществления, растворитель после стадии d) содержит 65–70% воды и 30–35% этанола от массы растворителя. Согласно другому варианту осуществления, растворитель после стадии d) содержит 70–75% воды и 25–30% этанола от массы растворителя.

Согласно другому варианту осуществления, растворитель на стадии a) содержит 48–55% воды и 45–52% этанола, от массы растворителя, и после стадии d) 60–65% воды и 35–40% этанола, от

массы растворителя. Согласно другому варианту осуществления, растворитель на стадии а) содержит 45–52% воды и 48–55% этанола, от массы растворителя, и на стадии d) 70–75% воды и 25–30% этанола, от массы растворителя.

Добавление воды осуществляют в течение по меньшей мере 1 часа, предпочтительно в течение от приблизительно 2 до приблизительно 10 часов, например, в течение от приблизительно 6 до приблизительно 10 часов. Смесь мягко перемешивают во время добавления воды, как правило при скорости перемешивания менее 80 об/мин. Температура смеси соответственно остается в рамках приблизительно 20–35°C во время добавления воды.

Также стадии с) и d) могут быть осуществлены одновременно. В этом варианте осуществления воду добавляют во время стадии охлаждения. Процедура добавления воды может быть осуществлена, как объяснено выше, при охлаждении смеси до приблизительно 20–35 °C включая опционное затравливание. Одновременное охлаждение и добавление воды предпочтительно осуществляют в течение по меньшей мере 3 часов, предпочтительно в течение от 4 до 10 часов.

После стадии d) смесь может быть дополнительно охлаждена предпочтительно до приблизительно 10–30°C, например, до 10–20°C, в течение по меньшей мере 1 часа, например, в течение 1–3 ч. После охлаждения смесь предпочтительно перемешивают до завершения осаждения. Осевшие кристаллические частицы просто выделить, например, путем центрифугирования с последующей промывкой водой и/или этанолом. Выделенный осадок может быть высушен при пониженном давлении, например, в вакууме, при температуре, которая составляет по меньшей мере 30°C, например, 40–60°C, в течение периода времени, необходимого для завершения высушивания.

Частицы, полученные вышеописанным способом, являются кристаллическими, как правило имеют округлую форму и как правило показывают область удельной поверхности (SSA) в диапазоне от приблизительно 8 до приблизительно 16 м<sup>2</sup>/г, более предпочтительно от приблизительно 10 до приблизительно 15 м<sup>2</sup>/г. Полученные частицы обычно имеют объемный медианный диаметр (Dv50) от 100 до

1000 мкм, предпочтительно от 120 до 800 мкм, более предпочтительно от 150 до 750 мкм, в частности, от 180 до 700 мкм, например, от 200 до 650 мкм. Dv10 обычно составляет более, чем приблизительно 50 мкм, предпочтительно более, чем приблизительно 60 мкм, более предпочтительно более, чем приблизительно 70 мкм, в частности, от 80 до 500 мкм, например, от 100 до 400 мкм. Dv90 обычно составляет менее, чем 2000 мкм, предпочтительно менее, чем 1500 мкм, более предпочтительно менее, чем 1400 мкм, в частности, от 300 до 1300 мкм, например, от 400 до 1200 мкм.

Кроме того, 80 об. % частиц обычно имеют от 50 до 2000 мкм, предпочтительно от 60 до 1500 мкм, более предпочтительно от 70 до 1400 мкм, в частности, от 80 до 1300 мкм, например, от 100 до 1200 мкм.

Округлые частицы, полученные вышеописанным способом, как правило, характеризуются средним соотношением сторон выше, чем 0,8 и/или средней округлостью высокой чувствительности (HS) выше, чем 0,89. Более предпочтительно, округлые частицы характеризуются средним соотношением сторон выше, чем 0,8 и средней округлостью высокой чувствительности (HS) выше, чем 0,89. Еще более предпочтительно, округлые частицы характеризуются средним соотношением сторон выше, чем 0,82 и средней округлостью высокой чувствительности (HS) выше, чем 0,9.

Поскольку частицы, полученные вышеописанным способом, имеют большой объемный медианный диаметр, узкий гранулометрический состав и округлую форму частиц, характеризуемую по существу отсутствием острых граней, они являются простыми в выделении, свободнотекучими и демонстрируют сниженную липкость. Область удельной поверхности (SSA) округлых частиц, полученных вышеописанным способом, находится в диапазоне от приблизительно 8 до приблизительно 16 м<sup>2</sup>/г, предпочтительно от приблизительно 10 до приблизительно 15 м<sup>2</sup>/г, и не изменяется значительно даже если объемный медианный диаметр (Dv50) частиц уменьшен, например, до диапазона 10–100 мкм путем размалывания или другими подходящими средствами. Это обеспечивает постоянную биодоступность независимо от вариабельности размера частиц. Поэтому, если

желательна более высокая гомогенность таблеточной массы, округлые частицы могут быть размолоты до размера частиц, имеющему  $Dv_{50}$ , например, в диапазоне 10–100 мкм, предпочтительно 15–95 мкм, как правило 20–90 мкм, причем такие частицы являются подходящими для использования в получении фармацевтических лекарственных форм для перорального введения, таких как таблетки.

Кристаллические округлые частицы соединения (I), полученные способом по изобретению, могут поэтому использоваться как таковые или в размолотой форме в получении фармацевтических лекарственных форм, таких как таблетки, капсулы или порошки, вместе с эксципиентами, которые известны в данной области техники.

Изобретение далее иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1. Получение кристаллических частиц N-((S)-1-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (I)

Гранулярный боргидрид натрия (15 кг) и EtOH (1370 кг) помещали в эмалированный реактор объемом 6,3 м<sup>3</sup>. Смесь растворяли путем перемешивания в течение 30 минут при 22°C. (S)-3-ацетил-N-(1-(3-(3-хлор-4-циано-фенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (225 кг) добавляли в реактор. Смесь затем перемешивали при 22°C в течение 4 часов для завершения реакции. Затем pH смеси доводили до кислого значения с помощью HCl в воде. Затем добавляли воду (800 кг), и pH смеси устанавливали на значении  $7,0 \pm 1,0$  добавлением NaOH в воде. Смесь нагревали до 65°C и затем переносили в закрытый кожухом стальной реактор объемом 6,3 м<sup>3</sup>. Смесь нагревали до 78°C для растворения смеси. Раствор охлаждали до 64°C в атмосфере азота. Раствор затравливали при 64°C при умеренном перемешивании. Раствор затем охлаждали в течение 8 ч до 30°C при умеренном перемешивании. После этого добавляли воду (2600 кг) в течение 7–10 ч при 30°C при умеренном перемешивании. Смесь охлаждали в течение 2 ч до 20°C при умеренном перемешивании и затем перемешивали далее в течение 1 ч. Осажденный продукт выделяли центрифугированием, промывали водой и высушивали под вакуумом

при 40–60°C с получением 214 кг кристаллических частиц округлой формы.

Пример 2. Получение кристаллических частиц N-((S)-1-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (I)

Воду (450 кг), EtOH (920 кг) и (N-((S)-1-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-3-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (215 кг) помещали в стальной реактор объемом 6,3 м<sup>3</sup> со 100 кг EtOH в качестве средства для промывки. Смесь растворяли путем нагревания до 75°C. Добавляли активированный уголь SX Ultra (11 кг) и целит (21 кг) с последующим перемешиванием при 78°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до 75°C в атмосфере азота и фильтровали. Фильтрат переносили в закрытый кожухом стальной реактор объемом 6,3 м<sup>3</sup>. Осадок углерода/целита промывали нагретой (75°C) смесью воды (970 кг) и EtOH (345 кг). Мощный раствор также добавляли в реактор. Раствор перемешивали при 78°C в течение 30 минут и затем охлаждали до 70°C. Умеренное перемешивание продолжали во время остальной части процесса. Раствор затравливали при 70°C и затем охлаждали в течение 4 ч до 30 ± 5°C. После этого добавляли воду (840 кг) в течение 6 ч при 30 ± 5°C. Смесь охлаждали в течение 2 ч до 20°C и затем перемешивали далее в течение 1 ч. Осажденный продукт выделяли центрифугированием, промывали EtOH и высушивали под вакуумом при 40–60°C для получения 190 кг кристаллических частиц округлой формы.

Пример 3. Получение кристаллических частиц N-((S)-1-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (I)

Воду (1400 кг), EtOH (1215 кг) и (N-((S)-1-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-3-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (210 кг) помещали в стальной реактор объемом 6,3 м<sup>3</sup>. Смесь растворяли путем нагревания до 75°C. Добавляли активированный уголь SX Ultra (11 кг) и целит (21 кг) с последующим перемешиванием в течение 1 ч. Смесь затем фильтровали в горячем виде. Фильтрат переносили в закрытый кожухом стальной реактор объемом 6,3 м<sup>3</sup>. Осадок углерода/целита

промывали EtOH (170 кг). Мокрый раствор также добавляли в реактор. Температуру устанавливали равной 70°C. Раствор затравливали при 70°C и затем охлаждали до 60°C. Затем смесь охлаждали до 30°C за 4 часа и одновременно добавляли воду (1050 кг). Смесь перемешивали далее в течение 30 минут. Осажденный продукт выделяли центрифугированием, промывали водой и высушивали под вакуумом при 70°C для получения 190 кг кристаллических частиц округлой формы.

Пример 4. Определение гранулометрического состава

Гранулометрический состав кристаллических округлых частиц соединения (I), полученных согласно настоящему изобретению, был определен дифракцией лазерного излучения. Определение проводили при помощи лазерного дифракционного анализатора размера частиц Beckman Coulter LS13320, оборудованного Tornado Dry Powder System, с использованием воздуха в качестве дисперсионной среды с давлением измерения 24" H<sub>2</sub>O ± 2" H<sub>2</sub>O, количеством образца 10 мл, системно управляемой мишенью 5% для затемнения и использованием оптической модели Фраунгофера. Результаты определения дисперсности показаны на Фиг. 1. Согласно анализу, значение Dv10 частиц составляет 359 мкм, Dv50 составляет 632 мкм, и Dv90 составляет 925 мкм.

Пример 5. Охарактеризовывание частиц изображениями, полученными с помощью сканирующего электронного микроскопа (SEM)

Кристаллические округлые частицы соединения (I), полученные согласно настоящему изобретению, охарактеризовывали отображением сканирующего электронного микроскопа. Фигура SEM показана на Фиг. 2 (50-кратное увеличение, риска 500 мкм). Как сравнение, изображение SEM частиц, полученных согласно Примеру 1 WO2016/120530, показано на Фиг. 3 (500-кратное увеличение, риска 30 мкм). Частицы, полученные согласно настоящему изобретению, демонстрируют округлую форму частиц с узким гранулометрическим составом, в то время как частицы, полученные согласно WO2016/120530, являются небольшими и неправильными по форме с острыми гранями.

Пример 6. Определение области удельной поверхности (SSA) частиц

Область удельной поверхности (SSA) и гранулометрический состав (PSD) были определены для двух партий (А и В) кристаллических округлых частиц соединения (I), полученных согласно настоящему изобретению. Частицы двух партий затем размалывали и потом определяли SSA и PSD. Результаты показаны в Таблицах 1 и 2. Результаты показывают, что область удельной поверхности (SSA) частиц значительно не изменялась, даже если частицы размалывали с получением частиц меньшего размера.

Таблица 1.

Партия	SSA (м <sup>2</sup> /г)	Объемный размер частиц, Dv10 (мкм)	Объемный размер частиц, Dv50 (мкм)	Объемный размер частиц, Dv90 (мкм)
А (неизмельченные)	13	171	407	625
А (измельченные)	14	2	36	218

Таблица 2.

Партия	Область удельной поверхности (м <sup>2</sup> /г)	Объемный размер частиц, Dv10 (мкм)	Объемный размер частиц, Dv50 (мкм)	Объемный размер частиц, Dv90 (мкм)
В (неизмельченные)	12	176	389	826
В (измельченные)	13	3	96	292

Область удельной поверхности была измерена с помощью трехточечного метода адсорбции азота на основе теории Брунауэра, Эммета и Теллера (ВЕТ), с помощью автоматизированного анализатора газовой адсорбции TriStar 3000 (Micromeritics, Inc.). Образцы высушивали вакуумом в течение 20 часов при 40 °С. Объемный способ был применен в диапазоне относительного давления 0,1-0,3 P/P<sub>0</sub>.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Кристаллические частицы N-((S)-1-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил)-пропан-2-ил)-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамида (I), имеющие область удельной поверхности (SSA) в диапазоне от приблизительно 8 до приблизительно 16 м<sup>2</sup>/г, предпочтительно от приблизительно 10 до приблизительно 15 м<sup>2</sup>/г.

2. Кристаллические частицы по п.1, имеющие объемный медианный диаметр (Dv50)  $\geq 10$  мкм, предпочтительно  $\geq 15$  мкм, более предпочтительно  $\geq 20$  мкм.

3. Кристаллические частицы по п.1 или 2, имеющие объемный медианный диаметр (Dv50) от 10 до 1000 мкм, предпочтительно от 15 до 800 мкм, более предпочтительно от 20 до 750 мкм.

4. Кристаллические частицы по любому из пп. 1-3, имеющие объемный медианный диаметр (Dv50) от 100 до 1000 мкм, предпочтительно от 120 до 800 мкм, более предпочтительно от 150 до 750 мкм.

5. Кристаллические частицы по п.4, причем частицы имеют округлую форму.

6. Кристаллические частицы по п.5, характеризующиеся средним соотношением сторон выше, чем 0,8, предпочтительно выше, чем 0,82 и/или средней округлостью высокой чувствительности (HS) выше, чем 0,89, предпочтительно выше, чем 0,9.

7. Кристаллические частицы по п.6, характеризующиеся средним соотношением сторон выше, чем 0,8 и средней округлостью высокой чувствительности (HS) выше, чем 0,89.

8. Кристаллические частицы по п.7, характеризующиеся средним соотношением сторон выше, чем 0,82 и средней округлостью высокой чувствительности (HS) выше, чем 0,9.

9. Кристаллические частицы по любому из пп. 1-3, имеющие объемный медианный диаметр (Dv50) от 10 до 100 мкм, предпочтительно от 15 до 95 мкм, более предпочтительно от 20 до 90 мкм.

10. Кристаллические частицы N-((S)-1-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил)-пропан-2-ил)-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамида (I), имеющие объемный медианный диаметр (Dv50) от 100 до 1000 мкм, предпочтительно от 120 до 800 мкм,

более предпочтительно от 150 до 750 мкм и округлую форму.

11. Фармацевтическая лекарственная форма, включающая N-((S)-1-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил)-пропан-2-ил)-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (I) в качестве активного ингредиента, в которой активный ингредиент находится в форме кристаллических частиц по любому из пп. 1-10.

12. Фармацевтическая лекарственная форма, включающая N-((S)-1-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил)-пропан-2-ил)-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (I) в качестве активного ингредиента, в которой активный ингредиент получен из кристаллических частиц по любому из пп. 4, 5 или 10.

13. Фармацевтическая лекарственная форма по п.12, в которой кристаллические частицы измельчены для обеспечения объемного медианного диаметра (Dv50) от 10 до 100 мкм, предпочтительно от 15 до 95 мкм, более предпочтительно от 20 до 90 мкм.

14. Кристаллические частицы по п.1, где область удельной поверхности (SSA) проанализирована с помощью трехточечного метода адсорбции азота на основе теории Брунауэра, Эммета и Теллера (BET).

15. Кристаллические частицы по любому из пп. 6-8, где среднее соотношение сторон и/или средняя округлость высокой чувствительности (HS) определяют оптическим способом микроскопии на сухой порошковой дисперсии.

16. Кристаллические частицы по любому из пп. 2-10, где объемный медианный диаметр (Dv50) измеряют дифракцией лазерного излучения с использованием воздуха в качестве дисперсионной среды и с использованием оптической модели Фраунгофера.

17. Способ получения кристаллических частиц N-((S)-1-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил)-пропан-2-ил)-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (I), включающий стадии

а) получения N-((S)-1-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил)-пропан-2-ил)-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (I) в растворителе, включающем этанол и воду, причем количество воды составляет 35-60%, предпочтительно 40-58%, более предпочтительно 42-55% от массы растворителя;

б) нагревания смеси приблизительно до температуры кипения

растворителя до растворения N-((S)-1-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил)-пропан-2-ил)-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (I);

с) охлаждения смеси до приблизительно 20–35°C в течение по меньшей мере 3 часов, предпочтительно в течение от приблизительно 4 до приблизительно 8 часов, в случае необходимости с затравливанием;

d) добавления, в случае необходимости одновременно со стадией с), воды в течение по меньшей мере 1 часа, предпочтительно в течение от приблизительно 2 до приблизительно 10 часов, так, что после стадии d) количество воды в растворителе составляет 55–80%, предпочтительно 58–78%, более предпочтительно 60–75% от массы указанного растворителя; и

е) выделения осадка.

18. Способ по п.17, в котором частицы имеют объемный медианный диаметр ( $D_{v50}$ ) от 100 до 1000 мкм, предпочтительно от 120 до 800 мкм, более предпочтительно от 150 до 750 мкм.

19. Способ по п.17 или 18, в котором частицы имеют округлую форму.

20. Способ по любому из пп. 17–19, в котором частицы имеют область удельной поверхности (SSA) в диапазоне от приблизительно 8 до приблизительно 16 м<sup>2</sup>/г, предпочтительно от приблизительно 10 до приблизительно 15 м<sup>2</sup>/г.

21. Способ по любому из пп. 17–20, в котором на стадии а) растворитель состоит по существу из этанола и воды.

22. Способ по п.21, в котором на стадии а) растворитель содержит 35–60% воды и 40–65% этанола от массы растворителя.

23. Способ по любому из пп. 17–22, в котором на стадии d) температура смеси остается в рамках приблизительно 20–35 °С во время добавления воды.

24. Способ по любому из пп. 17–23, в котором стадии с) и d) осуществляют одновременно.

25. Способ по любому из пп. 17–24, в котором после стадии d) смесь охлаждают далее, предпочтительно до приблизительно 10–30 °С, в течение по меньшей мере 1 часа.

26. Способ по любому из пп. 17–25, в котором во время

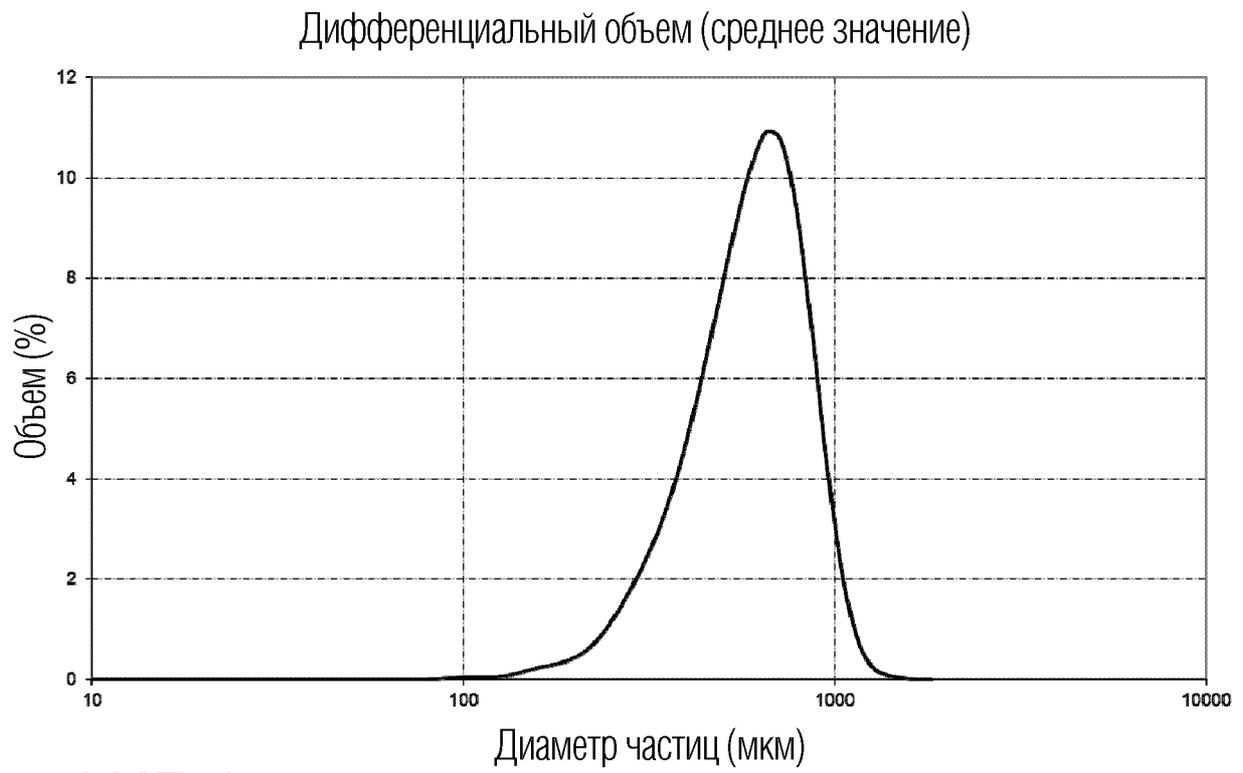
стадии с) смесь затравливают при приблизительно 50–70 °С.

27. Способ по любому из пп. 17–26, в котором количество соединения (I) на стадии а) составляет приблизительно 1–20%, предпочтительно приблизительно 5–15% от массы растворителя.

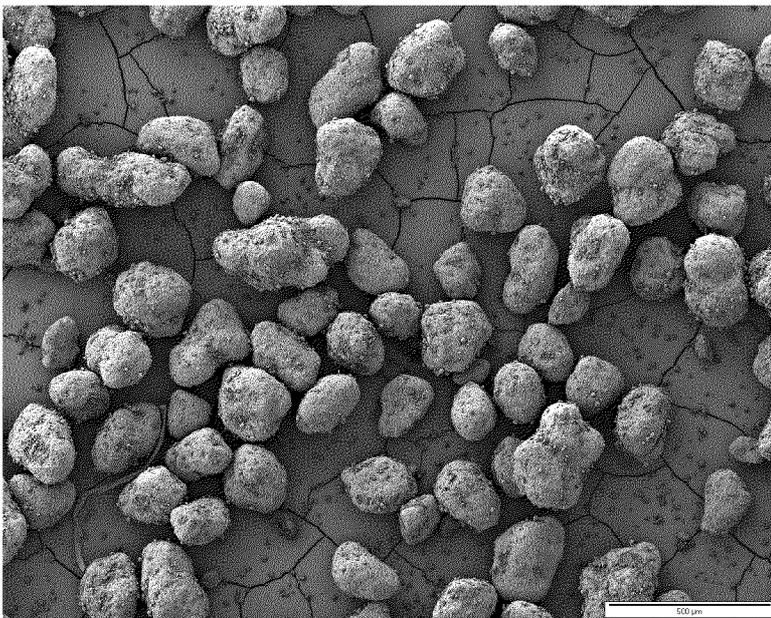
28. Способ по любому из пп. 17–27, в котором выделенный осадок высушивают при пониженном давлении при температуре, которая составляет по меньшей мере 30°С.

29. Способ по п.28, в котором выделенный осадок высушивают при пониженном давлении при 40–60°С.

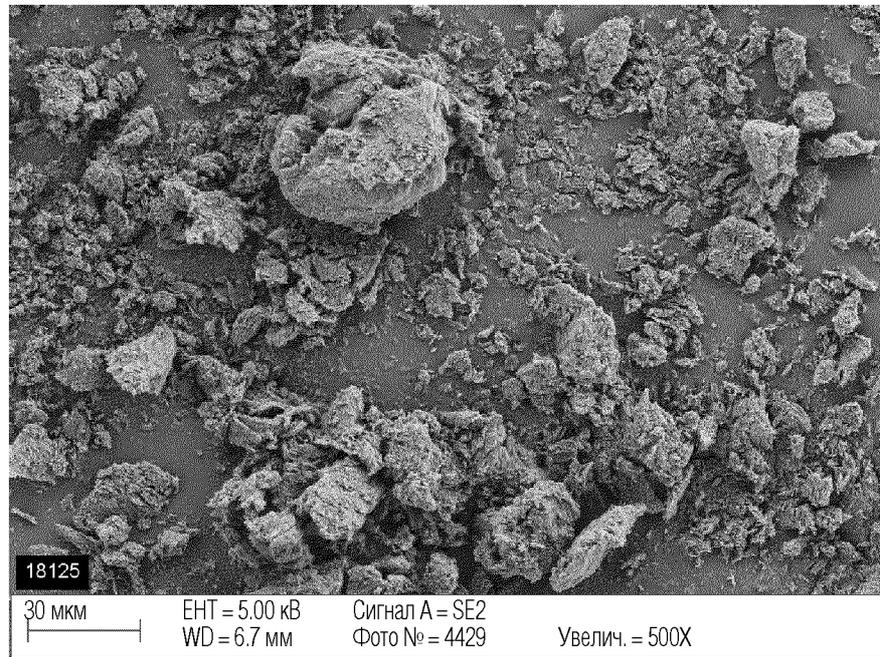
По доверенности



ФИГ. 1



ФИГ. 2



ФИГ. 3