



УКРАЇНА

(19) **UA**(11) **126582**(13) **C2**

(51) МПК

C07D 401/06 (2006.01)**A61K 31/4439** (2006.01)**A61P 25/16** (2006.01)**A61P 25/28** (2006.01)**A61P 25/08** (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2020 00506	(72) Винахідник(и): Хейдманн Бібія (СН), фон Раумер Маркус (СН)
(22) Дата подання заявки: 04.07.2018	(73) Володілець (володільці): ІДОРСІЯ ФАРМАСЬЮТІКАЛЗ ЛТД, Hegenheimermattweg 91, 4123 Allschwil, Switzerland (СН)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 03.11.2022	(74) Представник: Шпакович Тетяна Іванівна, реєстр. №240
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції: PCT/EP2017/066806	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2015/186056 A1, 10.12.2015
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції: 05.07.2017	
(33) Код держави-учасниці Парижської конвенції, до якої подано попередню заявку: EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.04.2020, Бюл.№ 7	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 02.11.2022, Бюл.№ 44	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2018/068087, 04.07.2018	

(54) КРИСТАЛІЧНА ФОРМА N-[1-(5-ЦІАНОПІРИДИН-2-ІЛМЕТИЛ)-1Н-ПІРАЗОЛ-3-ІЛ]-2-[4-(1-ТРИФТОРМЕТИЛЦИКЛОПРОПІЛ)-ФЕНІЛ]-АЦЕТАМІДУ

(57) Реферат:

Даний винахід належить до кристалічних форм N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметилциклопропіл)-феніл]-ацетаміду, до фармацевтичних композицій, що містять зазначені кристалічні форми, та до їхнього застосування як блокаторів кальцієвих каналів Т-типу при лікуванні або профілактиці захворювань або розладів, у яких беруть участь кальцієві канали Т-типу.

UA 126582 C2

Даний винахід відноситься до кристалічних форм N-[1-(5-ціано-піридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропіл)-феніл]-ацетаміду (який далі також називають "СПОЛУКА"), до фармацевтичних композицій, що містять зазначені кристалічні форми, а також до їх застосування як блокатори кальцієвих каналів Т-типу при лікуванні або профілактиці захворювань або розладів, у яких беруть участь кальцієві канали Т-типу, а саме при лікуванні або профілактиці епілепсії; розладів сну; порушень сну; болю; неврологічних розладів, вибраних з есенційних треморів, хвороби Паркінсона, шизофренії, депресії, тривожного розладу, психозу, нейродегенеративних порушень, аутизму та звикання до надмірного вживання лікарських засобів; серцево-судинних розладів, вибраних з гіпертензії, порушень серцевого ритму, фібриляції передсердь, вродженої серцевої недостатності та блокади серця; злоякісного новоутворення; діабету; або діабетичної нейропатії.

СПОЛУКА та її дія як блокатору кальцієвих каналів Т-типу була описана раніше у WO 2015/186056.

Опис Фігур

Фіг. 1 показує діаграму порошкової рентгенівської дифракції СПОЛУКИ у кристалічній формі 1, причому діаграма порошкової рентгенівської дифракції отримана за допомогою застосування випромінювання $\text{Cu K}\alpha$. Діаграма порошкової рентгенівської дифракції показує піки, що мають відносну інтенсивність, у порівнянні з найбільш інтенсивним піком на діаграмі, яка виражена у наступних процентних співвідношеннях (відносні інтенсивності піків представлені у дужках) при зазначених кутах заломлення 2θ (представлені обрані піки з діапазону $3-30^\circ$ 2θ з відносною інтенсивністю, яка більше або дорівнює 10 %): $4,7^\circ$ (26 %), $9,3^\circ$ (17 %), $12,0^\circ$ (17 %), $14,1^\circ$ (60 %), $16,3^\circ$ (32 %), $18,4^\circ$ (36 %), $20,1^\circ$ (100 %), $21,8^\circ$ (22 %), $24,7^\circ$ (49 %) та $28,6^\circ$ (21 %).

Фіг. 2 показує діаграму порошкової рентгенівської дифракції СПОЛУКИ у кристалічній формі 2, причому діаграма порошкової рентгенівської дифракції отримана за допомогою застосування випромінювання $\text{Cu K}\alpha$. Діаграма рентгенівської дифракції показує піки, що мають відносну інтенсивність, у порівнянні з найбільш інтенсивним піком на діаграмі, яка виражена у наступних процентних співвідношеннях (відносні інтенсивності піків представлені у дужках) при зазначених кутах заломлення 2θ (представлені обрані піки з діапазону $3-30^\circ$ 2θ з відносною інтенсивністю, яка більше або дорівнює 10 %): $10,9^\circ$ (17 %), $12,4^\circ$ (32 %), $12,8^\circ$ (71 %), $13,2^\circ$ (12 %), $15,7^\circ$ (28 %), $16,3^\circ$ (25 %), $18,0^\circ$ (65 %), $18,3^\circ$ (100 %), $21,1^\circ$ (30 %) та $29,3^\circ$ (21 %).

На діаграмах рентгенівської дифракції відповідно до Фіг. 1 та Фіг. 2 кут заломлення 2θ нанесений на горизонтальну вісь, а імпульси нанесені на вертикальну вісь.

Для більшої ясності уточнимо, що перераховані вище піки описують експериментальні результати порошкової рентгенівської дифракції, показані на Фігурах 1 та 2. Зрозуміло, що на відміну від наведеного вище переліку піків, для того щоб повною мірою та однозначно охарактеризувати СПОЛУКУ у відповідній кристалічній формі відповідно до даного винаходу потрібен тільки вибір характеристичних піків.

Докладний опис винаходу

1) Перший варіант здійснення винаходу відноситься до кристалічних форм N-[1-(5-ціано-піридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропіл)-феніл]-ацетаміду (СПОЛУКА), які характеризуються:

а. присутністю піків на діаграмі порошкової рентгенівської дифракції при наступних кутах заломлення 2θ : $4,7^\circ$, $14,1^\circ$ та $20,1^\circ$ (форма 1); або

б. присутністю піків на діаграмі порошкової рентгенівської дифракції при наступних кутах заломлення 2θ : $12,8^\circ$, $18,0^\circ$ та $18,3^\circ$ (форма 2).

Зрозуміло, що кристалічні форми відповідно до варіанту здійснення 1) містять СПОЛУКУ у кристалічній формі у вигляді вільної основи (тобто, не у вигляді солі). Крім того, зазначені кристалічні форми можуть містити некоординаційний та/або координаційний розчинник. Термін координаційний розчинник використовують у цій заявці у якості терміну для позначення кристалічного сольвату. Подібним чином, термін некоординаційний розчинник використовують у цій заявці у якості терміну для адсорбованого або фізично захопленого розчинника (визначення відповідно до Polymorphism in the Pharmaceutical Industry (ред. R. Hilfiker, VCH, 2006), розділ 8: U.J. Griesser: The Importance of Solvates). Обидві кристалічні форми (кристалічна форма 1 та кристалічна форма 2) не містять координаційної води, але можуть містити некоординаційну воду або інший некоординаційний розчинник.

СПОЛУКА у кристалічній формі 1 має точку плавлення, яка становить $T=147\pm 2^\circ\text{C}$, як було встановлено шляхом ДСК. СПОЛУКА у кристалічній формі 1 не є гігроскопічною у відповідності з Європейською Фармакопеєю.

2) Інший варіант здійснення відноситься до кристалічних форм СПОЛУКИ у відповідності з варіантом здійснення 1), які характеризуються

а. присутністю піків на діаграмі порошкової рентгенівської дифракції при наступних кутах заломлення 2θ : $4,7^\circ$, $9,3^\circ$, $14,1^\circ$, $20,1^\circ$ та $24,7^\circ$ (форма 1); або

б. присутністю піків на діаграмі порошкової рентгенівської дифракції при наступних кутах заломлення 2θ : $12,4^\circ$, $12,8^\circ$, $15,7^\circ$, $18,0^\circ$ та $18,3^\circ$ (форма 2).

5 3) Інший варіант здійснення відноситься до кристалічних форм СПОЛУКИ у відповідності з варіантом здійснення 1), які характеризуються

а. присутністю піків на діаграмі порошкової рентгенівської дифракції при наступних кутах заломлення 2θ : $4,7^\circ$, $9,3^\circ$, $12,0^\circ$, $14,1^\circ$, $16,3^\circ$, $18,4^\circ$, $20,1^\circ$, $21,8^\circ$, $24,7^\circ$ та $28,6^\circ$ (форма 1); або

10 б. присутністю піків на діаграмі порошкової рентгенівської дифракції при наступних кутах заломлення 2θ : $10,9^\circ$, $12,4^\circ$, $12,8^\circ$, $13,2^\circ$, $15,7^\circ$, $16,3^\circ$, $18,0^\circ$, $18,3^\circ$, $21,1^\circ$ та $29,3^\circ$ (форма 2).

4) Інший варіант здійснення відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з варіантом здійснення 1), яка характеризується присутністю піків на діаграмі порошкової рентгенівської дифракції при наступних кутах заломлення 2θ : $4,7^\circ$, $14,1^\circ$ та $20,1^\circ$.

15 5) Інший варіант здійснення відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з варіантом здійснення 1), яка характеризується присутністю піків на діаграмі порошкової рентгенівської дифракції при наступних кутах заломлення 2θ : $4,7^\circ$, $9,3^\circ$, $14,1^\circ$, $20,1^\circ$ та $24,7^\circ$.

6) Інший варіант здійснення відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з варіантом здійснення 1), яка характеризується присутністю піків на діаграмі порошкової рентгенівської дифракції при наступних кутах заломлення 2θ : $4,7^\circ$, $9,3^\circ$, $12,0^\circ$, $14,1^\circ$, $16,3^\circ$, $18,4^\circ$, $20,1^\circ$, $21,8^\circ$, $24,7^\circ$ та $28,6^\circ$.

7) Інший варіант здійснення відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з варіантом здійснення 1), яка по суті показує спектр порошкової рентгенівської дифракції, як показано на Фіг. 1.

25 8) Інший варіант здійснення відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з варіантом здійснення 1), яка характеризується присутністю піків на діаграмі порошкової рентгенівської дифракції при наступних кутах заломлення 2θ : $12,8^\circ$, $18,0^\circ$ та $18,3^\circ$.

9) Інший варіант здійснення відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з варіантом здійснення 1), яка характеризується присутністю піків на діаграмі порошкової рентгенівської дифракції при наступних кутах заломлення 2θ : $12,4^\circ$, $12,8^\circ$, $15,7^\circ$, $18,0^\circ$ та $18,3^\circ$.

30 10) Інший варіант здійснення відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з варіантом здійснення 1), яка характеризується присутністю піків на діаграмі порошкової рентгенівської дифракції при наступних кутах заломлення 2θ : $10,9^\circ$, $12,4^\circ$, $12,8^\circ$, $13,2^\circ$, $15,7^\circ$, $16,3^\circ$, $18,0^\circ$, $18,3^\circ$, $21,1^\circ$ та $29,3^\circ$.

35 11) Інший варіант здійснення відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з варіантом здійснення 1), яка по суті показує спектр порошкової рентгенівської дифракції, як показано на Фіг. 2.

12) Інший варіант здійснення відноситься до кристалічної форми, такої як по суті чиста кристалічна форма N-[1-(5-ціано-піридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропіл)-феніл]-ацетаміду (СПОЛУКА), яку можна отримати шляхом:

40 а. нагрівання із зворотним холодильником до розчинення суспензії, яка містить N-[1-(5-ціано-піридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропіл)-феніл]-ацетамід у приблизно 5 об. толуолу;

б. охолодження розчину приблизно до 25°C протягом 1-5 годин;

в. охолодження до 0°C ; та

45 г. виділення отриманого твердого залишку.

Стадія виділення може здійснюватися за допомогою будь-якого методу, відомого у рівні техніки, який застосовують для відділення твердого осаду від рідини, переважно за допомогою фільтрування. Після стадії виділення твердий залишок може необов'язково промиватися вуглеводнем, таким як н-пентан, н-гексан, н-гептан або метилциклогексан (зокрема, н-гептан).

50 Приведений вище спосіб являє собою рекристалізацію СПОЛУКИ. Таким чином, стає зрозуміло, що "суспензія, яка містить N-[1-(5-ціано-піридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропіл)-феніл]-ацетамід" відноситься до суспензії, яка містить N-[1-(5-ціано-піридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропіл)-феніл]-ацетамід та різні кількості домішок; при цьому кількість домішок становить переважно менше 30 % по масі

55 кількості СПОЛУКИ (більш переважно менше 15 % та найбільш переважно менше 3 %).

13) Інший варіант здійснення відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з варіантом здійснення 12), яка характеризується присутністю піків на діаграмі порошкової рентгенівської дифракції при наступних кутах заломлення 2θ : $4,7^\circ$, $14,1^\circ$ та $20,1^\circ$.

60 14) Інший варіант здійснення відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з варіантом здійснення 12), яка характеризується присутністю піків на діаграмі порошкової

рентгенівської дифракції при наступних кутах заломлення 2θ : $4,7^\circ$, $9,3^\circ$, $14,1^\circ$, $20,1^\circ$ та $24,7^\circ$.

15) Інший варіант здійснення відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з варіантом здійснення 12), яка характеризується присутністю піків на діаграмі порошкової рентгенівської дифракції при наступних кутах заломлення 2θ : $4,7^\circ$, $9,3^\circ$, $12,0^\circ$, $14,1^\circ$, $16,3^\circ$, $18,4^\circ$, $20,1^\circ$, $21,8^\circ$, $24,7^\circ$ та $28,6^\circ$.

16) Інший варіант здійснення відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з варіантом здійснення 12), яка по суті показує спектр порошкової рентгенівської дифракції, як показано на Фіг. 1.

17) Інший варіант здійснення відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 4) - 7), яку можна отримати шляхом способу у відповідності з варіантом здійснення 12).

18) Інший варіант здійснення відноситься до кристалічної форми, такої як по суті чиста кристалічна форма N-[1-(5-ціано-піридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропіл)-феніл]-ацетаміду (СПОЛУКА), яку можна отримати шляхом:

а) розчинення СПОЛУКИ у приблизно 8-10 об. (C_{3-6}) алканону (зокрема, ацетону або бутанону); та

б) випарювання розчинника в умовах навколишнього середовища.

Переважно, розчинення виконують у скляній посудині, у невеликому об'ємі, що становить приблизно 4-10 мг СПОЛУКИ. Випарювання краще виконують у відкритій скляній посудині.

19) Інший варіант здійснення відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з варіантом здійснення 18), яка характеризується присутністю піків на діаграмі порошкової рентгенівської дифракції при наступних кутах заломлення 2θ : $12,8^\circ$, $18,0^\circ$ та $18,3^\circ$.

20) Інший варіант здійснення відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з варіантом здійснення 18), яка характеризується присутністю піків на діаграмі порошкової рентгенівської дифракції при наступних кутах заломлення 2θ : $12,4^\circ$, $12,8^\circ$, $15,7^\circ$, $18,0^\circ$ та $18,3^\circ$.

21) Інший варіант здійснення відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з варіантом здійснення 18), яка характеризується присутністю піків на діаграмі порошкової рентгенівської дифракції при наступних кутах заломлення 2θ : $10,9^\circ$, $12,4^\circ$, $12,8^\circ$, $13,2^\circ$, $15,7^\circ$, $16,3^\circ$, $18,0^\circ$, $18,3^\circ$, $21,1^\circ$ та $29,3^\circ$.

22) Інший варіант здійснення відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з варіантом здійснення 18), яка по суті показує спектр порошкової рентгенівської дифракції, як показано на Фіг. 2.

23) Інший варіант здійснення відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 8) - 11), яку можна отримати шляхом способів у відповідності з варіантом здійснення 18).

Отже, на підставі залежностей різних варіантів здійснення 1) - 23), які розкриті вище, можливі та передбачаються для застосування та при цьому спеціально розкриті у індивідуалізованій формі наступні варіанти здійснення:

1, 2+1, 3+1, 4+1, 5+1, 6+1, 7+1, 8+1, 9+1, 10+1, 11+1, 12, 13+12, 14+12, 15+12, 16+12, 17+4+1, 17+5+1, 17+6+1, 17+7+1, 18, 19+18, 20+18, 21+18, 22+18, 23+8+1, 23+9+1, 23+10+1, 23+11+1;

у наведеному вище переліку числа відносяться до варіантів здійснення відповідно до їхньої нумерації, зазначеної вище, у той час як "+" вказує залежність від іншого варіанту здійснення. Різні індивідуалізовані варіанти здійснення відділені комами. Інакше кажучи, наприклад, "17+4+1" відноситься до варіанту здійснення 17), що залежить від варіанту здійснення 4), що залежить від варіанту здійснення 1), тобто варіант здійснення "17+4+1" відповідає варіанту здійснення 1), що додатково характеризується ознаками варіантів здійснення 4) та 17).

Для більшої ясності уточнимо, що щоразу, коли один з перерахованих вище варіантів здійснення відноситься до "піків на діаграмі порошкової рентгенівської дифракції при наступних кутах заломлення 2θ ", зазначену діаграму порошкової рентгенівської дифракції одержують у результаті застосування комбінованого випромінювання $Cu K\alpha_1$ та $K\alpha_2$, без видалення $K\alpha_2$; та при цьому необхідно розуміти, що точність значень 2θ , які зазначені у цій заявці, знаходиться у діапазоні, що становить $\pm 0,1-0,2^\circ$. Зокрема, при вказівці у варіантах здійснення відповідно до винаходу та у формулі винаходу кута заломлення 2θ для піку, наведене значення 2θ повинне розумітися як інтервал від зазначеного значення мінус $0,2^\circ$ до зазначеного значення плюс $0,2^\circ$ ($2\theta \pm 0,2^\circ$); та переважно як інтервал від зазначеного значення мінус $0,1^\circ$ до зазначеного значення плюс $0,1^\circ$ ($2\theta \pm 0,1^\circ$).

У випадку використання для сполук, твердих речовин, фармацевтичних композицій, захворювань та подібного множини, також мається на увазі і одна сполука, тверда речовина, фармацевтична композиція, захворювання або подібне.

Визначення, представлені у цій заявці, призначені для однакового використання відносно об'єкта винаходу, який визначений у будь-якому з варіантів здійснення 1) - 23) та, відповідно, у всьому описі та у формулі винаходу, якщо інше однозначно викладене визначення не дає при цьому більш широкого або більш вузького визначення. При цьому цілком зрозуміло, що визначення або краще визначення терміну або виразу визначає та може замінити відповідний термін або вираз, незалежно від (та у комбінації з) будь-якого визначення або кращого визначення будь-якого або всіх інших термінів або виразів, які визначені у цій заявці.

Термін "(C₃₋₆)алканон" відноситься до алканової групи, яка містить від трьох до шести атомів вуглецю, у якій одна метиленова група "-CH₂-" була замінена карбонільною групою "-C(O)-". Прикладами (C₃₋₆)алканонів є пропанон (ацетон), бутанон, 3-метил-бутан-2-он, 3,3-диметил-бутан-2-он, пентан-2-он, 3-метил-пентан-2-он, 4-метил-пентан-2-он, пентан-3-он, 2-метил-пентан-3-он, гексан-2-он та гексан-3-он. Кращими є пропанон (ацетон) та бутанон.

Термін "по суті чиста" у контексті даного винаходу розуміється як такий, який означає, зокрема, що щонайменше 90, переважно щонайменше 95, та найбільш переважно щонайменше 99 відсотків по масі кристалів СПОЛУКИ присутні у кристалічній формі відповідно до даного винаходу.

При визначенні присутності піку, наприклад, на діаграмі порошкової рентгенівської дифракції, загальноприйнятий підхід полягає у тому, щоб здійснювати це з урахуванням співвідношення S/N (S = сигнал, N = шум). Відповідно до зазначеного визначення, коли стверджується, що на діаграмі порошкової рентгенівської дифракції присутній пік, тоді зрозуміло, що пік на діаграмі порошкової рентгенівської дифракції визначається співвідношенням S/N (S = сигнал, N = шум), яке більше x (x при цьому являє собою числове значення більше 1), як правило, більше 2, зокрема, більше 3.

Відповідно, у контексті твердження, що кристалічна форма по суті показує спектр порошкової рентгенівської дифракції, як показано на Фіг. 1 або 2, відповідно, термін "по суті" означає, що щонайменше повинні бути присутніми основні піки діаграми, показані на зазначених фігурах, тобто, піки, що мають відносну інтенсивність, яка становить більше 20 %, зокрема, більше 10 %, якщо порівнювати з найбільш інтенсивним піком на діаграмі. Проте, фахівець у галузі порошкової рентгенівської дифракції прийде до висновку, що співвідношення інтенсивності на діаграмах порошкової рентгенівської дифракції можуть зазнати сильних змін інтенсивності внаслідок впливів кращої орієнтації. Зокрема, кристали СПОЛУКИ у кристалічній формі 1 одержували у вигляді пластин, тому аналіз ПРД підданий впливам орієнтації, що може приводити до відсутності піків або до змін інтенсивності окремих піків.

У даній заявці термін "приблизно", розташований перед числовим значенням "X", якщо він не використовується відносно температур, відноситься до інтервалу, який простирається від X мінус 10 % від X до X плюс 10 % від X, та переважно до інтервалу, який простирається від X мінус 5 % від X до X плюс 5 % від X; найбільш краще являє собою X. У конкретному ж випадку температур термін "приблизно", розташований перед значенням температури "Y", у даній заявці відноситься до інтервалу, який простирається від температури Y мінус 10 °C до Y плюс 10 °C, переважно до інтервалу, який простирається від Y мінус 5 °C до Y плюс 5 °C. Кімнатна температура означає температуру, яка становить приблизно 25 °C.

Щоразу, коли для опису числового діапазону використовують слово "у межах між" або "від - до", необхідно розуміти, що граничні точки зазначеного діапазону однозначно включені у зазначений діапазон. Наприклад: якщо діапазон температур описаний як такий, що знаходиться у межах між 40 °C та 80 °C (або 40 °C-80 °C), це означає, що граничні точки 40 °C та 80 °C включені у цей діапазон; або якщо змінна визначена як така, що являє собою ціле число у межах між 1 та 4 (або від 1 до 4), тоді це означає, що змінна являє собою ціле число 1, 2, 3 або 4.

Кристалічні форми, зокрема, по суті чисті кристалічні форми СПОЛУКИ відповідно до будь-якого з варіантів здійснення 1) - 23) можуть застосовуватися у якості лікарських засобів, наприклад, у вигляді фармацевтичних композицій для ентерального (зокрема, такого як перорального) або парентерального (включаючи зовнішнє застосування або інгаляцію) застосування.

24) Таким чином, інший варіант здійснення відноситься до кристалічної форми N-[1-(5-ціано-піридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропіл)-феніл]-ацетаміду у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 23), призначеної для застосування як лікарський засіб.

Кристалічна тверда речовина, зокрема, по суті чиста кристалічна тверда речовина СПОЛУКИ відповідно до будь-якого з варіантів здійснення 1) - 23) може застосовуватися у якості єдиного компонента або у якості суміші з іншими кристалічними формами або з

аморфною формою СПОЛУКИ.

25) Додатковий варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичних композицій, що містять як активний інгредієнт кристалічну форму СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 23), та щонайменше один фармацевтично прийнятний матеріал носія.

Виготовлення фармацевтичних композицій може здійснюватися за способом, який відомий будь-якому фахівцеві у даній галузі (дивись, наприклад, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21-е видання (2005), частина 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [опубліковане Lippincott Williams & Wilkins]), за допомогою приведення кристалічної форми відповідно до даного винаходу, необов'язково у комбінації з іншими терапевтично корисними речовинами, у галенову лікарську форму разом з підходящими, нетоксичними, інертними, фармацевтично прийнятними твердими або рідкими матеріалами носія та, якщо це є бажаним, зі звичайними фармацевтичними ад'ювантами.

26) Додатковий варіант здійснення винаходу відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 23), призначеної для застосування при виготовленні фармацевтичної композиції, причому зазначена фармацевтична композиція як активний інгредієнт містить СПОЛУКУ, та щонайменше один фармацевтично прийнятний матеріал носія.

27) Додатковий варіант здійснення винаходу відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 23), призначеної для застосування під час попередження/профілактики та/або лікування захворювання або розладу, пов'язаного з дисфункцією кальцієвих каналів Т-типу (та особливо захворювання або розладу, де відбувається блокада підтипів Ca_v3.1, Ca_v3.2 та/або Ca_v3.3 кальцієвих каналів Т-типу).

28) Додатковий варіант здійснення винаходу відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 23), призначеної для застосування під час попередження/профілактики та/або лікування захворювання або розладу, де відбувається зниження сплеску активності розрядів у нейронній клітині внаслідок блокади підтипів Ca_v3.1, Ca_v3.2 та/або Ca_v3.3 кальцієвих каналів Т-типу.

Кристалічні форми СПОЛУКИ, як визначено у будь-якому з варіантів здійснення 1) - 23), є придатними для профілактики або лікування захворювань або розладів, у яких беруть участь кальцієві канали Т-типу. Такі захворювання або розлади, у яких беруть участь кальцієві канали Т-типу, можуть бути визначені, зокрема як такі, які включають:

- епілепсію (зокрема, абсансна епілепсія, ювенільна абсансна епілепсія та інші форми ідіопатичних генералізованих епілепсій, скронева епілепсія);

- розлади сну та порушення сну;

- біль (зокрема, запальний біль, невропатичний біль, периферичний біль, хронічний біль, пов'язаний з периферичним аксональним ушкодженням);

- неврологічні захворювання та розлади (зокрема, есенційні тремори, хвороба Паркінсона, шизофренія, депресія, тривожний розлад, психоз, нейродегенеративні порушення, аутизм, звикання до надмірного вживання лікарських засобів);

- серцево-судинні захворювання та розлади (зокрема, гіпертензія, порушення серцевого ритму, фібриляція передсердь, вроджена серцева недостатність, блокада серця);

- злоякісне новоутворення;

- діабет та діабетичну нейропатію; та

- безпліддя та статеву дисфункцію.

Зокрема, такі захворювання або розлади, у яких беруть участь кальцієві канали Т-типу, відносяться до епілепсії, неврологічних розладів, а також до болю. Переважно, такі захворювання або розлади відносяться до епілепсії та до болю.

Термін "біль" переважно відноситься до запального болю, невропатичного болю, периферичного болю та до хронічного болю, пов'язаного з периферичним аксональним ушкодженням.

Термін "неврологічні захворювання та розлади" переважно відноситься до есенційних треморів, хвороби Паркінсона, шизофренії, депресії, тривожного розладу, психозу, нейродегенеративних порушень, аутизму та звикання до надмірного вживання лікарських засобів.

Термін "серцево-судинні захворювання та розлади" переважно відноситься до гіпертензії, порушень серцевого ритму, фібриляції передсердь, вродженої серцевої недостатності та до блокади серця.

29) Додатковий варіант здійснення винаходу відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 23), призначеної для застосування під час попередження/профілактики та/або лікування захворювання або розладу, вибраного з епілепсії;

розладів сну; порушень сну; болю, вибраного із запального болю, невропатичного болю, периферичного болю та хронічного болю, пов'язаного з периферичним аксональним ушкодженням; неврологічних розладів, вибраних з есенційних треморів, хвороби Паркінсона, шизофренії, депресії, тривожного розладу, психозу, нейродегенеративних порушень, аутизму та звикання до надмірного вживання лікарських засобів; серцево-судинних розладів, вибраних з гіпертензії, порушень серцевого ритму, фібриляції передсердь, вродженої серцевої недостатності та блокади серця; злоякісного новоутворення; діабету; та діабетичної нейропатії.

30) Додатковий варіант здійснення винаходу відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 23), призначеної для застосування під час попередження/профілактики та/або лікування захворювання або розладу, вибраного з епілепсії; розладів сну; порушень сну; болю, вибраного із запального болю, невропатичного болю, периферичного болю та хронічного болю, пов'язаного з периферичним аксональним ушкодженням; есенціальних треморів; хвороби Паркінсона; шизофренії; а також звикання до надмірного вживання лікарських засобів.

31) Додатковий варіант здійснення винаходу відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 23), призначеної для застосування під час попередження/профілактики та/або лікування епілепсії (зокрема, ідіопатичної генералізованої епілепсії).

32) Додатковий варіант здійснення винаходу відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 23), призначеної для застосування під час попередження/профілактики та/або лікування фокальних та/або генералізованих нападів епілепсії.

33) Додатковий варіант здійснення винаходу відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 23), призначеної для застосування під час попередження/профілактики та/або лікування фокальних, тонічних, клонічних, тоніко-клонічних, абсансних, міоклонічних та/або атонічних нападів епілепсії.

34) Додатковий варіант здійснення винаходу відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 23), призначеної для застосування під час попередження/профілактики та/або лікування тоніко-клонічних, абсансних, міоклонічних та/або атонічних нападів епілепсії.

35) Додатковий варіант здійснення винаходу відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 23), призначеної для застосування під час попередження/профілактики та/або лікування тоніко-клонічних та/або абсансних нападів епілепсії.

36) Додатковий варіант здійснення винаходу відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 23), призначеної для застосування під час попередження/профілактики та/або лікування тоніко-клонічних нападів епілепсії.

37) Додатковий варіант здійснення винаходу відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 23), призначеної для застосування під час попередження/профілактики та/або лікування абсансних нападів епілепсії.

Термін "епілепсія" описує періодичні неспровоковані напади, де термін "напад" відноситься до надмірної та/або гіперсинхронної електричної активності нейронів. Різні типи "нападів" описані, наприклад, у Berg та ін., *Epilepsia*. 2010; 51(4): 676-685, причому зазначена публікація включена у дану заявку за допомогою посилання.

Для більшої ясності уточнимо, що якщо кристалічна форма СПОЛУКИ описана у якості придатної для попередження/профілактики та/або лікування певних захворювань, тоді така кристалічна форма СПОЛУКИ є також підходящою для застосування при виготовленні лікарського засобу для профілактики або лікування зазначених захворювань.

38) Додатковий варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичних композицій у відповідності з варіантом здійснення 25), призначених для застосування під час попередження/профілактики та/або лікування захворювання або розладу, пов'язаного з дисфункцією кальцієвих каналів Т-типу (та зокрема, захворювання або розладу, де відбувається блокада підтипів Ca_v3.1, Ca_v3.2 та/або Ca_v3.3 кальцієвих каналів Т-типу).

39) Додатковий варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичних композицій у відповідності з варіантом здійснення 25), призначених для застосування під час попередження/профілактики та/або лікування захворювання або розладу, де відбувається зниження спалаху активності розрядів у нейронній клітині внаслідок блокади підтипів Ca_v3.1, Ca_v3.2 та/або Ca_v3.3 кальцієвих каналів Т-типу.

40) Додатковий варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичних композицій у відповідності з варіантом здійснення 25), призначених для застосування під час

попередження/профілактики та/або лікування захворювання або розладу, вибраного з епілепсії; розладів сну; порушень сну; болю, вибраного із запального болю, невропатичного болю, периферичного болю, та хронічного болю, пов'язаного з периферичним аксональним ушкодженням; неврологічних розладів, вибраних з есенціальних треморів, хвороби Паркінсона, шизофренії, депресії, тривожного розладу, психозу, нейродегенеративних порушень, аутизму та звикання до надмірного вживання лікарських засобів; серцево-судинних розладів, вибраних з гіпертензії, порушень серцевого ритму, фібриляції передсердь, вродженої серцевої недостатності та блокади серця; злоякісного новоутворення; діабету; та діабетичної нейропатії.

41) Додатковий варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичних композицій у відповідності з варіантом здійснення 25), призначених для застосування під час попередження/профілактики та/або лікування захворювання або розладу, вибраного з епілепсії; розладів сну; порушень сну; болю, вибраного із запального болю, невропатичного болю, периферичного болю, та хронічного болю, пов'язаного з периферичним аксональним ушкодженням; есенціальних треморів; хвороби Паркінсона; шизофренії; та звикання до надмірного вживання лікарських засобів.

42) Додатковий варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичних композицій у відповідності з варіантом здійснення 25), призначених для застосування під час попередження/профілактики та/або лікування епілепсії (зокрема, ідіопатичної генералізованої епілепсії).

43) Додатковий варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичних композицій у відповідності з варіантом здійснення 25), призначених для застосування під час попередження/профілактики та/або лікування фокальних та/або генералізованих нападів епілепсії.

44) Додатковий варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичних композицій у відповідності з варіантом здійснення 25), призначених для застосування під час попередження/профілактики та/або лікування фокальних, тонічних, клонічних, тоніко-клонічних, абсансних, міоклонічних та/або атонічних нападів епілепсії.

45) Додатковий варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичних композицій у відповідності з варіантом здійснення 25), призначених для застосування під час попередження/профілактики та/або лікування тоніко-клонічних, абсансних, міоклонічних та/або атонічних нападів епілепсії.

46) Додатковий варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичних композицій у відповідності з варіантом здійснення 25), призначених для застосування під час попередження/профілактики та/або лікування тоніко-клонічних та/або абсансних нападів епілепсії.

47) Додатковий варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичних композицій у відповідності з варіантом здійснення 25), призначених для застосування під час попередження/профілактики та/або лікування тоніко-клонічних нападів епілепсії.

48) Додатковий варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичних композицій у відповідності з варіантом здійснення 25), призначених для застосування під час попередження/профілактики та/або лікування абсансних нападів епілепсії.

Даний винахід також відноситься до способу попередження/профілактики та/або лікування захворювання або розладу, згаданого у цій заявці, який включає введення суб'єктові фармацевтично активної кількості кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 23), або фармацевтичної композиції у відповідності з варіантом здійснення 25).

Експериментальна частина:

Скорочення (які використовуються вище або нижче):

ДІПЕА діізопропілетиламін

ДСК диференційна скануюча калориметрія

екв. еквівалент(-и)

EtOAc етилацетат

Фіг. Фігура

год. година(-и)

¹H-ЯМР ядерний магнітний резонанс протону

HATU O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N,N',N'-тетраметилуроній гексафторфосфат

ВЕРХ вискоефективна рідинна хроматографія

РХ-МС рідинна хроматографія – мас-спектрометрія

хвил. хвилина(-и)

МС мас-спектрометрія

ЯМР ядерний магнітний резонанс
Євр. Ф. Європейська Фармакопея
КТ кімнатна температура
насич. насичений

5 TFA трифтороцтова кислота
 t_R час утримання
об. л розчиннику на кг вихідної речовини
ПРД порошкова рентгенівська дифракція

10 Усі розчинники та реагенти застосовують у вигляді отриманих з комерційних джерел, якщо не зазначене інше.

Температури зазначені у градусах Цельсія ($^{\circ}\text{C}$). Якщо не зазначене інше, реакції відбуваються при кімнатній температурі (КТ).

Умови аналітичної PX-MC, застосовувані у Прикладах нижче:

15 Колонка: Zorbax SB-Aq, 3,5 мкм, 4,6 × 50 мм, підігріта до температури 40,0 $^{\circ}\text{C}$; градієнт: 5 % CH_3CN / 95 % H_2O з використанням 0,04 % TFA до 95 % CH_3CN / 5 % H_2O з використанням 0,04 % TFA протягом 1,0 хвил., потік 4,5 мл/хвил.; MC: Thermo MSQ Plus у ESI+ режим іонізації.

Метод порошкової рентгенівської дифрактометрії (ПРД)

20 Спектри порошкової рентгенівської дифракції одержували на рентгенівському дифрактометрі Bruker D8 Advance, обладнаному детектором Lynxeye, що працює із використанням $\text{CuK}\alpha$ -випромінювання у режимі відбивання (зв'язані два Тета/Тета). Звичайно, параметри електроживлення рентгенівської трубки становили 40 кВ/40 мА. Застосовували величину кроку 0,02 $^{\circ}$ (2 θ) та тривалість кроку, що складала 76,8 сек, у межах діапазону розгортки, що становить 3-50 $^{\circ}$ для 2 θ . Щілину розхідності встановлювали на фіксоване значення 0,3 $^{\circ}$. Порошки злегка спресовували у монокристалічний кремнієвий тримач для зразків глибиною 0,5 мм, та зразки оберталися у своїй площині під час вимірювання. Дифракційні дані
25 були отримані без видалення $\text{K}\alpha_2$. Точність значень 2 θ , як зазначено у цій заявці, знаходиться у діапазоні, що становить +/- 0,1-0,2, як це звичайно має місце для спектрів порошкової рентгенівської дифракції, які традиційно реєструються.

Аналіз гравіметричної сорбції парів (ГСП)

30 Вимірювання здійснювали на приладі поглинання вологи IGASORP Model HAS-036-080 (компанія Hiden Isochema, Уоррингтон, UK), що працює у покроковому режимі при температурі 25 $^{\circ}\text{C}$. Зразку давали врівноважитися при початковій відносній вологості (ВВ) перед початком попередньо заданої програми вологості із кроком 5 % $\Delta\text{ВВ}$ та з максимальним часом урівноважування, що становить 24 годин на крок. При цьому використовували приблизно 20-30
35 мг кожного зразку.

Диференційна скануюча калориметрія (ДСК)

Дані ДСК одержували на системі Mettler Toledo STARe System (модуль DSC822e, вимірювальна комірка з керамічним датчиком та програмне забезпечення STAR, версія 13.00), 34-позиційним автоматичним пробовідбірником. Прилад калібрували за енергією та температурою за допомогою застосування сертифікованого індію. Звичайно 1-5 мг кожного зразку, у автоматично перфорованому алюмінієвому тиглі Mettler об'ємом 40 мкл, нагрівали зі швидкістю 10 $^{\circ}\text{C}$ хвил. $^{-1}$, якщо не зазначене інше, від -20 $^{\circ}\text{C}$ до 280 $^{\circ}\text{C}$. При цьому над зразком підтримували продувку азотом зі швидкістю 20 мл хвил. $^{-1}$. Для точок плавлення наведені пікові температури.

45 I. Хімічні речовини

Вихідні речовини 6-((3-аміно-1H-піразол-1-іл)метил)нікотинітрил та 2-(4-(1-(трифторметил)циклопропіл)феніл)оцтову кислоту можна отримати у відповідності з процедурами, представленими у WO 2015/186056, сторінка 54, рядки 24-27 та сторінка 109, рядки 27-30, відповідно.

50 II. Одержання кристалічних форм СПОЛУКИ

Приклад 1: Одержання та визначення характеристик СПОЛУКИ у кристалічній формі 1

До розчину 2-(4-(1-(трифторметил)циклопропіл)феніл)оцтової кислоти (41 ммоль, 1,0 екв.) у ацетонітрилі (280 мл) додавали ДІПЕА (90 ммоль, 2,2 екв.) та НАТУ (43 ммоль, 1,05 екв.), відповідно, та розчин перемішували при КТ у атмосфері азоту протягом 5 хвил. Додавали 6-((3-аміно-1H-піразол-1-іл)метил)нікотинітрил (43 ммоль, 1,05 екв.), розчин перемішували при КТ
55 протягом приблизно 18 год., та розчинник видаляли в умовах вакууму. Залишок розчиняли у EtOAc та послідовно промивали водною соляною кислотою (0,1 М), водним насич. розчином NaHCO_3 та водою. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 та випарювали у вакуумі. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт: н-гептан - EtOAc). Кристалізація:
60 до отриманої твердої речовини (14 г) додавали толуол (70 мл), та суспензію нагрівали до появи

конденсату до повного розчинення. Розчину давали досягнути КТ протягом приблизно 90 хвил. Після додаткового охолодження до 0 °С, суспензію фільтрували, та залишок промивали н-пентаном та сушили у вакуумі до одержання кристалічної твердої речовини (10 г) у кристалічній формі 1.

5

Таблиця 1

Дані відносно характеристик СПОЛУКИ у кристалічній формі 1

Метод	Зведені дані	Примітки
ПРД	Кристалічна	дивись Фіг. 1
¹ H-ЯМР	Однорідна	
PX-МС	t _R =0,87 хвил.; [M+H] ⁺ = 426,1	
ДСК	Ендотермічне плавлення з точкою плавлення при T=147±2 °С	
Поглинання води при температурі 25 °С (ГСП)	СПОЛУКА у кристалічній формі 1 не є гігроскопічною у відповідності з Європейською Фармакопеєю	

Приклад 2: Одержання та визначення характеристик СПОЛУКИ у кристалічній формі 2

СПОЛУКУ у кристалічній формі 1 (5 мг) розчиняли або у ацетоні (40 мкл), або у бутаноні (50 мкл), у скляній посудині об'ємом 4 мл, та розчиннику давали випаритися з відкритої посудини в умовах навколишнього середовища, у результаті чого з обох розчинників отримували кристалічну тверду речовину у кристалічній формі 2.

10

Таблиця 2

Дані відносно характеристик СПОЛУКИ у кристалічній формі 22

Метод	Зведені дані	Примітки
ПРД	Кристалічна	дивись Фіг. 2
¹ H-ЯМР	Однорідна	

15

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Кристалічна форма *N*-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1*H*-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметилциклопропіл)-феніл]-ацетаміду, яка характеризується присутністю піків на діаграмі порошкової рентгенівської дифракції при наступних кутах заломлення 2θ: 4,7°, 14,1° та 20,1°.

20

2. Кристалічна форма за п. 1, яка характеризується присутністю піків на діаграмі порошкової рентгенівської дифракції при наступних кутах заломлення 2θ: 4,7°, 9,3°, 14,1°, 20,1° та 24,7°.

3. Кристалічна форма за п. 1, яка характеризується присутністю піків на діаграмі порошкової рентгенівської дифракції при наступних кутах заломлення 2θ: 4,7°, 9,3°, 12,0°, 14,1°, 16,3°, 18,4°, 20,1°, 21,8°, 24,7° та 28,6°.

25

4. Спосіб отримання кристалічної форми за будь-яким з пп. 1-3, у якому:

а) нагрівають суспензію, яка містить *N*-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1*H*-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметилциклопропіл)-феніл]-ацетамід, у приблизно 5 об. толуолу зі зворотним холодильником до розчинення;

30

б) охолоджують розчин приблизно до 25 °С протягом 1-5 годин;

в) охолоджують до 0 °С; та

г) виділяють отриману кристалічну форму.

5. Кристалічна форма за п. 1, яка характеризується присутністю ендотермічного піка на термограмі диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) при 147±2 °С.

35

6. Фармацевтична композиція, яка містить кристалічну форму *N*-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1*H*-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметилциклопропіл)-феніл]-ацетаміду за будь-яким з пп. 1-3 і 5 та принаймні один фармацевтично прийнятний носій.

7. Спосіб лікування захворювання або розладу, вибраного з епілепсії; розладів сну; порушень сну; болю, вибраного із запального болю, невропатичного болю, периферичного болю та хронічного болю, пов'язаного з периферичним аксональним ушкодженням; неврологічних

40

розладів, вибраних з есенціальних треморів, хвороби Паркінсона, шизофренії, депресії, тривожного розладу, психозу, нейродегенеративних порушень, аутизму та звикання до надмірного вживання лікарських засобів; серцево-судинних розладів, вибраних з гіпертензії, порушень серцевого ритму, фібриляції передсердь, вродженої серцевої недостатності та

5

блокади серця; злоякісного новоутворення; діабету та діабетичної нейропатії, де спосіб включає введення фармацевтично ефективної кількості кристалічної форми за будь-яким з пп. 1-3 і 5 або фармацевтичної композиції за п. 6 суб'єкту, що цього потребує.

10

8. Спосіб лікування епілепсії, що включає введення фармацевтично ефективної кількості кристалічної форми за будь-яким з пп. 1-3 і 5 або фармацевтичної композиції за п. 6 суб'єкту, що цього потребує.

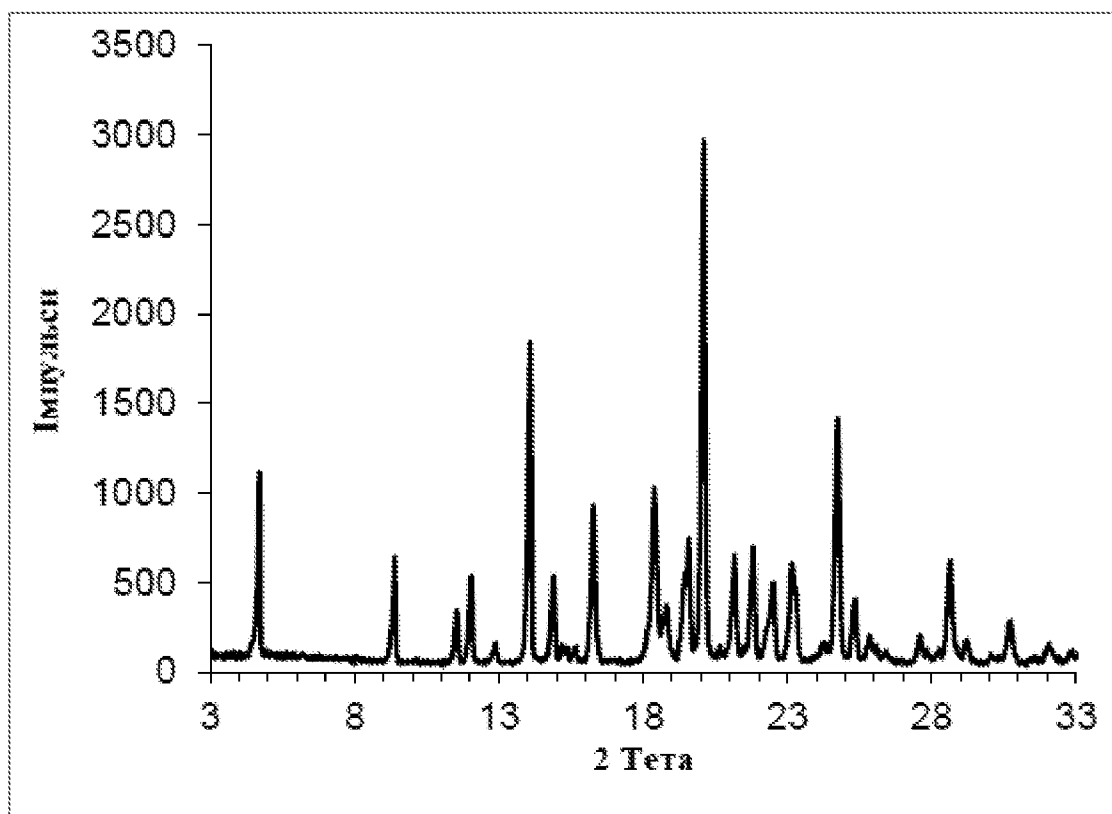
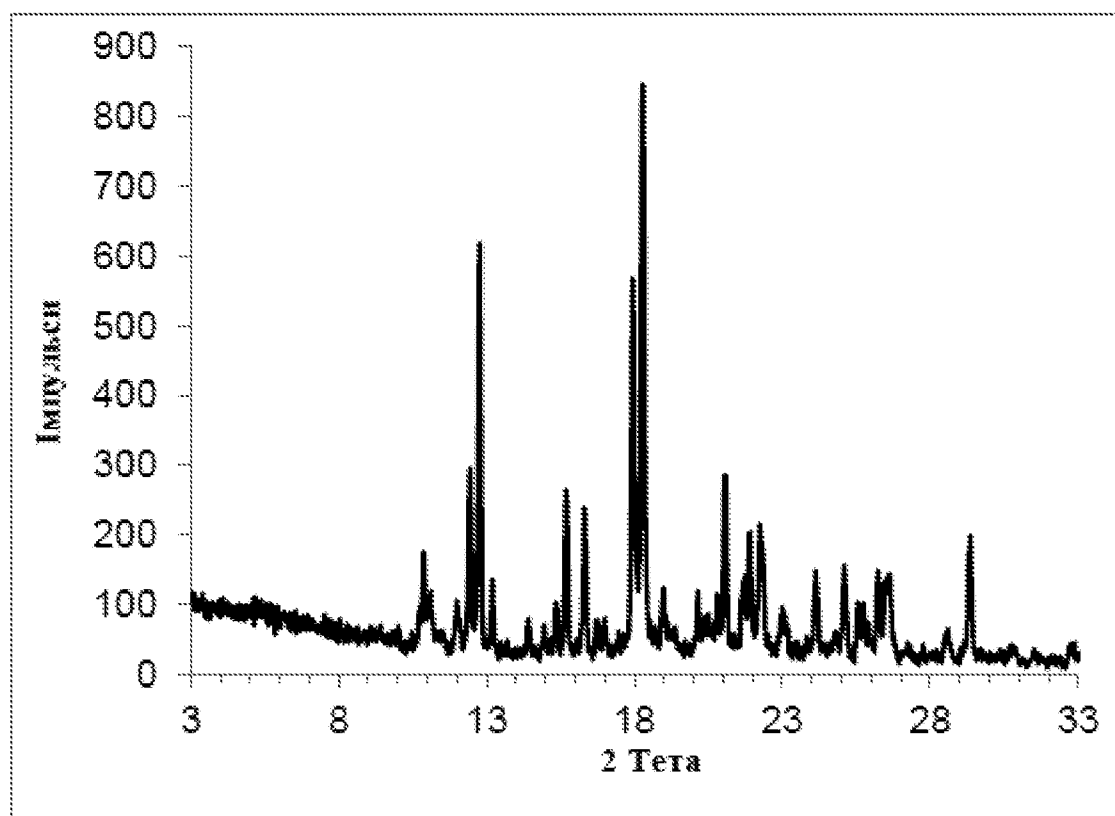


Fig. 1



Фіг. 2