

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202090193** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.06.03

(22) Дата подачи заявки
2018.07.04

(51) Int. Cl. *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)

(54) **КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА N-[1-(5-ЦИАНОПИРИДИН-2-ИЛМЕТИЛ)-1Н-ПИРАЗОЛ-3-ИЛ]-2-[4-(1-ТРИФТОРМЕТИЛЦИКЛОПРОПИЛ)ФЕНИЛ]АЦЕТАМИДА**

(31) PCT/EP2017/066806

(32) 2017.07.05

(33) EP

(86) PCT/EP2018/068087

(87) WO 2019/008034 2019.01.10

(71) Заявитель:
ИДОРСИЯ ФАРМАСЬЮТИКЛЗ ЛТД
(CN)

(72) Изобретатель:

Хайдманн Бибия, Фон Раумер Маркус
(CN)

(74) Представитель:

**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) Изобретение относится к кристаллическим формам N-[1-(5-цианопиридин-2-илметил)-1Н-пиразол-3-ил]-2-[4-(1-трифторметилциклопропил)фенил]ацетамида, к фармацевтическим композициям, содержащим указанные кристаллические формы, и к их применению в качестве блокаторов кальциевых каналов Т-типа при лечении или профилактике заболеваний или расстройств, в которых участвуют кальциевые каналы Т-типа.

A1

202090193

202090193

A1

КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА N-[1-(5-ЦИАНО-ПИРИДИН-2-ИЛМЕТИЛ)-1H-
ПИРАЗОЛ-3-ИЛ]-2-[4-(1-ТРИФТОРМЕТИЛ-ЦИКЛОПРОПИЛ)-ФЕНИЛ]-
5 АЦЕТАМИДА

Настоящее изобретение относится к кристаллическим формам N-[1-(5-
циано-пиридин-2-илметил)-1H-пиразол-3-ил]-2-[4-(1-трифторметил-
циклопропил)-фенил]-ацетамида (который далее также называют
10 “СОЕДИНЕНИЕ”), к фармацевтическим композициям, содержащим указанные
кристаллические формы, а также к их применению в качестве блокаторов
кальциевых каналов Т-типа при лечении или профилактике заболеваний или
расстройств, в которых участвуют кальциевые каналы Т-типа, а именно при
лечении или профилактике эпилепсии; расстройств сна; нарушений сна; боли;
15 неврологических расстройств, выбранных из эссенциальных треморов, болезни
Паркинсона, шизофрении, депрессии, тревожного расстройства, психоза,
нейродегенеративных нарушений, аутизма и привыкания к чрезмерному
употреблению лекарственных средств; сердечно-сосудистых расстройств,
выбранных из гипертензии, нарушений сердечного ритма, фибрилляции
20 предсердий, врожденной сердечной недостаточности и блокады сердца;
злокачественного новообразования; диабета; или диабетической нейропатии.

СОЕДИНЕНИЕ и его действие в качестве блокатора кальциевых каналов Т-
типа было описано ранее в WO 2015/186056.

Описание Фигур

25 Фиг. 1 показывает диаграмму порошковой рентгеновской дифракции
СОЕДИНЕНИЯ в кристаллической форме 1, причем диаграмма порошковой
рентгеновской дифракции получена посредством применения излучения Cu K α .
Диаграмма порошковой рентгеновской дифракции показывает пики, имеющие
относительную интенсивность, по сравнению с наиболее интенсивным пиком на
30 диаграмме, которая выражена в следующих процентных отношениях
(относительные интенсивности пиков представлены в скобках) при указанных
углах преломления 2тета (представлены выбранные пики из диапазона 3-
30° 2тета с относительной интенсивностью, которая больше или равна 10 %):

4,7° (26 %), 9,3° (17 %), 12,0° (17 %), 14,1° (60 %), 16,3° (32 %), 18,4° (36 %), 20,1° (100 %), 21,8° (22 %), 24,7° (49 %), и 28,6° (21 %).

Фиг. 2 показывает диаграмму порошковой рентгеновской дифракции Соединения в кристаллической форме 2, причем диаграмма порошковой рентгеновской дифракции получена посредством применения излучения $\text{Cu K}\alpha$. Диаграмма рентгеновской дифракции показывает пики, имеющие относительную интенсивность, по сравнению с наиболее интенсивным пиком на диаграмме, которая выражена в следующих процентных отношениях (относительные интенсивности пиков представлены в скобках) при указанных углах преломления 2θ (представлены выбранные пики из диапазона $3\text{--}30^\circ 2\theta$ с относительной интенсивностью, которая больше или равна 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 %), и $29,3^\circ$ (21 %).

На диаграммах рентгеновской дифракции в соответствии с Фиг. 1 и Фиг. 2 угол преломления 2θ нанесен на горизонтальную ось, а импульсы нанесены на вертикальную ось.

Для большей ясности уточним, что перечисленные выше пики описывают экспериментальные результаты порошковой рентгеновской дифракции, показанные на Фигурах 1 и 2. Понятно, что в отличие от приведенного выше перечня пиков, для того чтобы в полной мере и однозначно охарактеризовать Соединение в соответствующей кристаллической форме в соответствии с настоящим изобретением требуется только выбор характеристических пиков.

Подробное описание изобретения

1) Первый вариант осуществления изобретения относится к кристаллическим формам *N*-[1-(5-циано-пиридин-2-илметил)-1*H*-пиразол-3-ил]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-ацетамида (Соединение), характеризующимся:

- а. присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $4,7^\circ$, $14,1^\circ$, и $20,1^\circ$ (форма 1);
- или
- б. присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $12,8^\circ$, $18,0^\circ$, и $18,3^\circ$ (форма 2).

Понятно, что кристаллические формы в соответствии с вариантом осуществления 1) содержат СОЕДИНЕНИЕ в кристаллической форме в виде свободного основания (то есть, не в виде соли). Кроме того, указанные кристаллические формы могут содержать некоординационный и/или координационный растворитель. Термин координационный растворитель используют в этой заявке в качестве термина для обозначения кристаллического сольвата. Подобным образом, термин некоординационный растворитель используют в этой заявке в качестве термина для адсорбированного или физически захваченного растворителя (определения в соответствии с Polymorphism in the Pharmaceutical Industry (ред. R. Hilfiker, VCH, 2006), глава 8: U.J. Griesser: The Importance of Solvates). Обе кристаллические формы (кристаллическая форма 1 и кристаллическая форма 2) не содержат координационной воды, но могут содержать некоординационную воду или другой некоординационный растворитель.

СОЕДИНЕНИЕ в кристаллической форме 1 имеет точку плавления, составляющую $T = 147 \pm 2$ °C, как было установлено посредством ДСК. СОЕДИНЕНИЕ в кристаллической форме 1 не является гигроскопичным в соответствии с Европейской Фармакопеей

2) Другой вариант осуществления относится к кристаллическим формам СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с вариантом осуществления 1), характеризующимся

а. присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $4,7^\circ$, $9,3^\circ$, $14,1^\circ$, $20,1^\circ$, и $24,7^\circ$ (форма 1); или

б. присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $12,4^\circ$, $12,8^\circ$, $15,7^\circ$, $18,0^\circ$, и $18,3^\circ$ (форма 2).

3) Другой вариант осуществления относится к кристаллическим формам СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с вариантом осуществления 1), характеризующимся

а. присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $4,7^\circ$, $9,3^\circ$, $12,0^\circ$, $14,1^\circ$, $16,3^\circ$, $18,4^\circ$, $20,1^\circ$, $21,8^\circ$, $24,7^\circ$, и $28,6^\circ$ (форма 1); или

б. присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $10,9^\circ$, $12,4^\circ$, $12,8^\circ$, $13,2^\circ$, $15,7^\circ$, $16,3^\circ$, $18,0^\circ$, $18,3^\circ$, $21,1^\circ$, и $29,3^\circ$ (форма 2).

5 4) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с вариантом осуществления 1), характеризующейся присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $4,7^\circ$, $14,1^\circ$, и $20,1^\circ$.

10 5) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с вариантом осуществления 1), характеризующейся присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $4,7^\circ$, $9,3^\circ$, $14,1^\circ$, $20,1^\circ$, и $24,7^\circ$.

15 6) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с вариантом осуществления 1), характеризующейся присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $4,7^\circ$, $9,3^\circ$, $12,0^\circ$, $14,1^\circ$, $16,3^\circ$, $18,4^\circ$, $20,1^\circ$, $21,8^\circ$, $24,7^\circ$, и $28,6^\circ$.

20 7) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с вариантом осуществления 1), которая по сути показывает спектр порошковой рентгеновской дифракции, как показано на Фиг. 1.

25 8) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с вариантом осуществления 1), характеризующейся присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $12,8^\circ$, $18,0^\circ$, и $18,3^\circ$.

30 9) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с вариантом осуществления 1), характеризующейся присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $12,4^\circ$, $12,8^\circ$, $15,7^\circ$, $18,0^\circ$, и $18,3^\circ$.

10) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с вариантом осуществления 1), характеризующейся присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $10,9^\circ$, $12,4^\circ$, $12,8^\circ$, $13,2^\circ$, $15,7^\circ$, $16,3^\circ$, $18,0^\circ$, $18,3^\circ$, $21,1^\circ$, и $29,3^\circ$.

11) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с вариантом осуществления 1), которая по сути показывает спектр порошковой рентгеновской дифракции, как показано на Фиг. 2.

12) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме, такой, как по сути чистая кристаллическая форма *N*-[1-(5-циано-пиридин-2-илметил)-1*H*-пиразол-3-ил]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-ацетамида (СОЕДИНЕНИЕ), которую можно получить посредством:

- а. нагревания с обратным холодильником до растворения суспензии, содержащей *N*-[1-(5-циано-пиридин-2-илметил)-1*H*-пиразол-3-ил]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-ацетамид в примерно 5 об. толуола;
- б. охлаждения раствора примерно до 25°C на протяжении 1 - 5 часов;
- в. охлаждения до 0°C ; и
- г. выделения полученного твердого остатка.

Стадия выделения может осуществляться посредством любого метода, известного в уровне техники, который применяют для отделения твердого осадка от жидкости, предпочтительно посредством фильтрования. После стадии выделения твердый остаток может необязательно промываться углеводородом, таким как *n*-пентан, *n*-гексан, *n*-гептан или метилциклогексан (в частности, *n*-гептан).

Приведенный выше способ представляет собой рекристаллизацию СОЕДИНЕНИЯ. Таким образом, становится понятным, что “суспензия, содержащая *N*-[1-(5-циано-пиридин-2-илметил)-1*H*-пиразол-3-ил]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-ацетамид” относится к суспензии, содержащей *N*-[1-(5-циано-пиридин-2-илметил)-1*H*-пиразол-3-ил]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-ацетамид и различные количества примесей; при этом количество примесей составляет предпочтительно менее 30 % по массе количества СОЕДИНЕНИЯ (более предпочтительно менее 15 % и наиболее предпочтительно менее 3 %).

13) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с вариантом осуществления 12), характеризующейся присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $4,7^\circ$, $14,1^\circ$, и $20,1^\circ$.

14) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с вариантом осуществления 12), характеризующейся присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $4,7^\circ$, $9,3^\circ$, $14,1^\circ$, $20,1^\circ$, и $24,7^\circ$.

15) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с вариантом осуществления 12), характеризующейся присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $4,7^\circ$, $9,3^\circ$, $12,0^\circ$, $14,1^\circ$, $16,3^\circ$, $18,4^\circ$, $20,1^\circ$, $21,8^\circ$, $24,7^\circ$, и $28,6^\circ$.

16) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с вариантом осуществления 12), которая по сути показывает спектр порошковой рентгеновской дифракции, как показано на Фиг. 1.

17) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления 4) - 7), которую можно получить посредством способа в соответствии с вариантом осуществления 12).

18) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме, такой, как по сути чистая кристаллическая форма *N*-[1-(5-циано-пиридин-2-илметил)-1*H*-пиразол-3-ил]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-ацетамида (СОЕДИНЕНИЕ), которую можно получить посредством:

а) растворения СОЕДИНЕНИЯ в примерно 8 - 10 об. (C_{3-6})алканона (в частности, ацетона или бутанона); и

б) выпаривания растворителя в условиях окружающей среды.

Предпочтительно, растворение выполняют в стеклянном сосуде, в небольшом объеме, составляющем примерно 4 - 10 мг СОЕДИНЕНИЯ.

Выпаривание предпочтительно выполняют в открытом стеклянном сосуде.

19) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с вариантом осуществления 18), характеризующейся присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $12,8^\circ$, $18,0^\circ$, и $18,3^\circ$.

20) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с вариантом осуществления 18), характеризующейся присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $12,4^\circ$, $12,8^\circ$, $15,7^\circ$, $18,0^\circ$, и $18,3^\circ$.

21) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с вариантом осуществления 18), характеризующейся присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $10,9^\circ$, $12,4^\circ$, $12,8^\circ$, $13,2^\circ$, $15,7^\circ$, $16,3^\circ$, $18,0^\circ$, $18,3^\circ$, $21,1^\circ$, и $29,3^\circ$.

22) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с вариантом осуществления 18), которая по сути показывает спектр порошковой рентгеновской дифракции, как показано на Фиг. 2.

23) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления 8) - 11), которую можно получить посредством способов в соответствии с вариантом осуществления 18).

Следовательно, на основании зависимостей различных вариантов осуществления 1) - 23), которые раскрыты выше, возможны и предполагаются для применения и при этом специально раскрыты в индивидуализированной форме следующие варианты осуществления:

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;

в приведенном выше перечне числа относятся к вариантам осуществления в соответствии с их нумерацией, указанной выше, в то время как "+" указывает зависимость от другого варианта осуществления. Разные

индивидуализированные варианты осуществления отделены запятыми. Другими словами, например, "17+4+1" относится к варианту осуществления 17), зависящему от варианта осуществления 4), зависящего от варианта осуществления 1), то есть, вариант осуществления "17+4+1" соответствует варианту осуществления 1), дополнительно характеризующемуся признаками вариантов осуществления 4) и 17).

Для большей ясности уточним, что всякий раз, когда один из перечисленных выше вариантов осуществления относится к "пикам на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ ", указанную диаграмму порошковой рентгеновской дифракции получают в результате применения комбинированного излучения $\text{Cu K}\alpha 1$ и $\text{K}\alpha 2$, без удаления $\text{K}\alpha 2$; и при этом необходимо понимать, что точность значений 2θ , которые указаны в этой заявке, находится в диапазоне, составляющем $\pm 0,1-0,2^\circ$. В частности, при указании в вариантах осуществления в соответствии с изобретением и в формуле изобретения угла преломления 2θ для пика, приведенное значение 2θ должно пониматься как интервал от указанного значения минус $0,2^\circ$ до указанного значения плюс $0,2^\circ$ ($2\theta \pm 0,2^\circ$); и предпочтительно как интервал от указанного значения минус $0,1^\circ$ до указанного значения плюс $0,1^\circ$ ($2\theta \pm 0,1^\circ$).

В случае использования для соединений, твердых веществ, фармацевтических композиций, заболеваний и подобного множественного числа, также подразумевается и одно соединение, твердое вещество, фармацевтическая композиция, заболевание или подобное.

Определения, представленные в этой заявке, предназначены для единообразного использования в отношении объекта изобретения, который определен в любом из вариантов осуществления 1) - 23) и, соответственно, во всем описании и в формуле изобретения, если иное однозначно изложенное определение не дает при этом более широкого или более узкого определения. При этом вполне понятно, что определение или предпочтительное определение термина или выражения определяет и может заменить соответствующий термин или выражение, независимо от (и в сочетании с) любого определения или предпочтительного определения любого или всех других терминов или выражений, которые определены в этой заявке.

Термин "(C₃₋₆)алканон" относится к алкановой группе, содержащей от трех до шести атомов углерода, в которой одна метиленовая группа "-CH₂-" была заменена карбонильной группой "-C(O)-". Примерами (C₃₋₆)алканоновых групп являются 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 и гексан-3-он. Предпочтительными являются пропанон (ацетон) и бутанон.

Термин "по сути чистая" в контексте настоящего изобретения понимается как такой, который означает, в частности, что по меньшей мере 90, предпочтительно по меньшей мере 95, и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99 процентов по массе кристаллов СОЕДИНЕНИЯ присутствуют в кристаллической форме в соответствии с настоящим изобретением.

При определении присутствия пика, например, на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, общепринятый подход состоит в том, чтобы осуществлять это с учетом соотношения S/N (S = сигнал, N = шум). В соответствии с указанным определением, когда утверждается, что на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции присутствует пик, то понятно, что пик на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции определяется соотношением S/N (S = сигнал, N = шум), которое больше x (x при этом представляет собой числовое значение больше 1), как правило, больше 2, в частности, больше 3.

Соответственно, в контексте утверждения, что кристаллическая форма по сути показывает спектр порошковой рентгеновской дифракции, как показано на Фиг. 1 или 2, соответственно, термин "по сути" означает, что по меньшей мере должны присутствовать основные пики диаграммы, показанные на указанных Фигурах, то есть, пики, имеющие относительную интенсивность, составляющую более 20 %, в частности, более 10 %, если сравнивать с наиболее интенсивным пиком на диаграмме. Тем не менее, специалист в области порошковой рентгеновской дифракции придет к выводу, что относительные интенсивности на диаграммах порошковой рентгеновской дифракции могут подвергаться сильным изменениям интенсивности вследствие воздействий предпочтительной ориентации. В частности, кристаллы СОЕДИНЕНИЯ в кристаллической форме 1 получали в виде пластин, поэтому анализ ПРД подвержен воздействиям ориентации, что может приводить к отсутствию пиков или к изменениям интенсивности отдельных пиков.

В настоящей заявке термин “примерно”, расположенный перед числовым значением “X”, если он не используется в отношении температур, относится к интервалу, который простирается от X минус 10 % от X до X плюс 10 % от X, и предпочтительно к интервалу, который простирается от X минус 5 % от X до X плюс 5 % от X; наиболее предпочтительное представляет собой X. В конкретном же случае температур термин “примерно”, расположенный перед значением температуры “Y”, в настоящей заявке относится к интервалу, который простирается от температуры Y минус 10 °C до Y плюс 10 °C, предпочтительно к интервалу, который простирается от Y минус 5 °C до Y плюс 5 °C. Комнатная температура означает температуру, которая составляет примерно 25 °C.

Всякий раз, когда для описания числового диапазона используют слово “в пределах между” или “от - до”, необходимо понимать, что граничные точки указанного диапазона однозначно включены в указанный диапазон. Например: если диапазон температур описан как находящийся в пределах между 40 °C и 80 °C (или 40 °C - 80 °C), это означает, что граничные точки 40 °C и 80 °C включены в этот диапазон; или если переменная определена как представляющая собой целое число в пределах между 1 и 4 (или от 1 до 4), то это означает, что переменная представляет собой целое число 1, 2, 3, или 4.

Кристаллические формы, в частности, по сути чистые кристаллические формы СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 23) могут применяться в качестве лекарственных средств, например, в виде фармацевтических композиций для энтерального (в частности, такого как перорального) или парентерального (включая наружное применение или ингаляцию) применения.

24) Таким образом, другой вариант осуществления относится к кристаллической форме *N*-[1-(5-циано-пиридин-2-илметил)-1*H*-пиразол-3-ил]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-ацетамида в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 23), предназначенной для применения в качестве лекарственного средства.

Кристаллическое твердое вещество, в частности, по сути чистое кристаллическое твердое вещество СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 23) может применяться в качестве единственного компонента или в качестве смеси с другими кристаллическими формами или с аморфной формой СОЕДИНЕНИЯ.

25) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим в качестве активного ингредиента кристаллическую форму СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 23), и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый материал носителя.

Изготовление фармацевтических композиций может осуществляться способом, который известен любому специалисту в данной области (смотри, например, Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21-е издание (2005), часть 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [опубликовано Lippincott Williams & Wilkins]), посредством приведения кристаллической формы в соответствии с настоящим изобретением, необязательно в комбинации с другими терапевтически полезными веществами, в галеновую лекарственную форму вместе с подходящими, нетоксичными, инертными, фармацевтически приемлемыми твердыми или жидкими материалами носителя и, если это является желательным, с обычными фармацевтическими адьювантами.

26) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 23), предназначенной для применения при изготовлении фармацевтической композиции, причем указанная фармацевтическая композиция в качестве активного ингредиента содержит СОЕДИНЕНИЕ, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый материал носителя.

27) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 23), предназначенной для применения во время предупреждения/профилактики и/или лечения заболевания или расстройства, связанного с дисфункцией кальциевых каналов Т-типа (и особенно заболевания или расстройства, где происходит блокада подтипов Ca_v3.1, Ca_v3.2 и/или Ca_v3.3 кальциевых каналов Т-типа).

28) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 23), предназначенной для применения во время предупреждения/профилактики и/или лечения заболевания или расстройства, где происходит снижение вспышки активности разрядов в нейронной клетке

вследствие блокады подтипов $Ca_v3.1$, $Ca_v3.2$ и/или $Ca_v3.3$ кальциевых каналов Т-типа.

Кристаллические формы СОЕДИНЕНИЯ, как определено в любом из вариантов осуществления 1) - 23), являются пригодными для профилактики или
5 лечения заболеваний или расстройств, в которых участвуют кальциевые каналы Т-типа. Такие заболевания или расстройств, в которых участвуют кальциевые каналы Т-типа, могут быть определены, в частности как такие, которые включают:

- 10 •эпилепсию (в частности, абсансная эпилепсия, ювенильная абсансная эпилепсия и другие формы идиопатических генерализованных эпилепсий, височная эпилепсия);
- расстройства сна и нарушения сна;
- боль (в частности, воспалительную боль, невропатическую боль, периферическую боль, хроническую боль, связанную с периферическим
15 аксональным повреждением);
- неврологические заболевания и расстройства (в частности, эссенциальные треморы, болезнь Паркинсона, шизофрения, депрессия, тревожное расстройство, психоз, нейродегенеративные нарушения, аутизм, привыкание к чрезмерному употреблению лекарственных средств);
- 20 •сердечно-сосудистые заболевания и расстройства (в частности, гипертензия, нарушения сердечного ритма, фибрилляция предсердий, врожденная сердечная недостаточность, блокада сердца);
- злокачественное новообразование;
- диабет и диабетическую нейропатию; и
- 25 •бесплодие и половую дисфункцию.

В частности, такие заболевания или расстройства, в которых участвуют кальциевые каналы Т-типа, относятся к эпилепсии, неврологическим расстройствам, а также к боли. Предпочтительно, такие заболевания или расстройства относятся к эпилепсии и к боли.

30 Термин "боль" предпочтительно относится к воспалительной боли, невропатической боли, периферической боли, и к хронической боли, связанной с периферическим аксональным повреждением.

Термин "неврологические заболевания и расстройства" предпочтительно относится к эссенциальным треморам, болезни Паркинсона, шизофрении, депрессии, тревожному расстройству, психозу, нейродегенеративным нарушениям, аутизму и привыканию к чрезмерному употреблению лекарственных средств.

Термин "сердечно-сосудистые заболевания и расстройства" предпочтительно относится к гипертензии, нарушениям сердечного ритма, фибрилляции предсердий, врожденной сердечной недостаточности и к блокаде сердца.

29) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 23), предназначенной для применения во время предупреждения/профилактики и/или лечения заболевания или расстройства, выбранного из эпилепсии; расстройств сна; нарушений сна; боли, выбранной из воспалительной боли, невропатической боли, периферической боли, и хронической боли, связанной с периферическим аксональным повреждением; неврологических расстройств, выбранных из эссенциальных треморов, болезни Паркинсона, шизофрении, депрессии, тревожного расстройства, психоза, нейродегенеративных нарушений, аутизма и привыкания к чрезмерному употреблению лекарственных средств; сердечно-сосудистых расстройств, выбранных из гипертензии, нарушений сердечного ритма, фибрилляции предсердий, врожденной сердечной недостаточности и блокады сердца; злокачественного новообразования; диабета; и диабетической нейропатии.

30) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 23), предназначенной для применения во время предупреждения/профилактики и/или лечения заболевания или расстройства, выбранного из эпилепсии; расстройств сна; нарушений сна; боли, выбранной из воспалительной боли, невропатической боли, периферической боли, и хронической боли, связанной с периферическим аксональным повреждением; эссенциальных треморов; болезни Паркинсона; шизофрении; а также привыкания к чрезмерному употреблению лекарственных средств.

31) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов

осуществления 1) - 23), предназначенной для применения во время предупреждения/профилактики и/или лечения эпилепсии (в частности, идиопатической генерализованной эпилепсии).

5 32) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 23), предназначенной для применения во время предупреждения/профилактики и/или лечения фокальных и/или генерализованных приступов эпилепсии.

10 33) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 23), предназначенной для применения во время предупреждения/профилактики и/или лечения фокальных, тонических, клонических, тонико-клонических, абсансных, миоклонических и/или атонических приступов эпилепсии.

15 34) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 23), предназначенной для применения во время предупреждения/профилактики и/или лечения тонико-клонических, абсансных, миоклонических и/или атонических приступов эпилепсии.

20 35) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 23), предназначенной для применения во время предупреждения/профилактики и/или лечения тонико-клонических и/или абсансных приступов эпилепсии.

25 36) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 23), предназначенной для применения во время предупреждения/профилактики и/или лечения тонико-клонических приступов эпилепсии.

30 37) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 23), предназначенной для применения во время предупреждения/профилактики и/или лечения абсансных приступов эпилепсии.

Термин "эпилепсия" описывает периодические неспровоцированные приступы, где термин "приступ" относится к чрезмерной и/или гиперсинхронной электрической активности нейронов. Разные типы "приступов" описаны, например, у Berg и др., *Epilepsia*. 2010; 51(4): 676-685, причем указанная публикация включена в данную заявку посредством ссылки.

Для большей ясности уточним, что если кристаллическая форма СОЕДИНЕНИЯ описана в качестве пригодной для предупреждения/профилактики и/или лечения определенных заболеваний, то такая кристаллическая форма СОЕДИНЕНИЯ является также подходящей для применения при изготовлении лекарственного средства для профилактики или лечения указанных заболеваний.

38) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтическим композициям в соответствии с вариантом осуществления 25), предназначенным для применения во время предупреждения/профилактики и/или лечения заболевания или расстройства, связанного с дисфункцией кальциевых каналов Т-типа (и в частности, заболевания или расстройства где происходит блокада подтипов $Ca_v3.1$, $Ca_v3.2$ и/или $Ca_v3.3$ кальциевых каналов Т-типа).

39) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтическим композициям в соответствии с вариантом осуществления 25), предназначенным для применения во время предупреждения/профилактики и/или лечения заболевания или расстройства где происходит снижение вспышки активности разрядов в нейронной клетке вследствие блокады подтипов $Ca_v3.1$, $Ca_v3.2$ и/или $Ca_v3.3$ кальциевых каналов Т-типа.

40) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтическим композициям в соответствии с вариантом осуществления 25), предназначенным для применения во время предупреждения/профилактики и/или лечения заболевания или расстройства, выбранного из эпилепсии; расстройств сна; нарушений сна; боли, выбранной из воспалительной боли, невропатической боли, периферической боли, и хронической боли, связанной с периферическим аксональным повреждением; неврологических расстройств, выбранных из эссенциальных треморов, болезни Паркинсона, шизофрении, депрессии, тревожного расстройства, психоза, нейродегенеративных нарушений, аутизма и привыкания к чрезмерному употреблению лекарственных средств;

сердечно-сосудистых расстройств, выбранных из гипертензии, нарушений сердечного ритма, фибрилляции предсердий, врожденной сердечной недостаточности и блокады сердца; злокачественного новообразования; диабета; и диабетической нейропатии.

5 41) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтическим композициям в соответствии с вариантом осуществления 25), предназначенным для применения во время предупреждения/профилактики и/или лечения заболевания или расстройства, выбранного из эпилепсии; расстройств сна; нарушений сна; боли, выбранной из воспалительной боли, 10 невропатической боли, периферической боли, и хронической боли, связанной с периферическим аксональным повреждением; эссенциальных треморов; болезни Паркинсона; шизофрении; и привыкания к чрезмерному употреблению лекарственных средств.

15 42) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтическим композициям в соответствии с вариантом осуществления 25), предназначенным для применения во время предупреждения/профилактики и/или лечения эпилепсии (в частности, идиопатической генерализованной эпилепсии).

20 43) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтическим композициям в соответствии с вариантом осуществления 25), предназначенным для применения во время предупреждения/профилактики и/или лечения фокальных и/или генерализованных приступов эпилепсии.

25 44) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтическим композициям в соответствии с вариантом осуществления 25), предназначенным для применения во время предупреждения/профилактики и/или лечения фокальных, тонических, клонических, тонико-клонических, абсансных, миоклонических и/или атонических приступов эпилепсии.

30 45) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтическим композициям в соответствии с вариантом осуществления 25), предназначенным для применения во время предупреждения/профилактики и/или лечения тонико-клонических, абсансных, миоклонических и/или атонических приступов эпилепсии.

46) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтическим композициям в соответствии с вариантом осуществления 25),

предназначенным для применения во время предупреждения/профилактики и/или лечения тонико-клонических и/или абсансных приступов эпилепсии.

47) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтическим композициям в соответствии с вариантом осуществления 25),
5 предназначенным для применения во время предупреждения/профилактики и/или лечения тонико-клонических приступов эпилепсии.

48) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтическим композициям в соответствии с вариантом осуществления 25),
10 предназначенным для применения во время предупреждения/профилактики и/или лечения абсансных приступов эпилепсии.

Настоящее изобретение также относится к способу предупреждения/профилактики и/или лечения заболевания или расстройства, упомянутого в этой заявке, который включает введение субъекту фармацевтически активного количества кристаллической формы СОЕДИНЕНИЯ
15 в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 23), или фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 25).

Экспериментальная часть:

20 **Сокращения** (которые используются выше или ниже):

ДИПЭА диизопропилэтиламин

ДСК дифференциальная сканирующая калориметрия

экв. эквивалент(-ы)

EtOAc этилацетат

25 Фиг Фигура

ч час(-ы)

¹H-ЯМР ядерный магнитный резонанс протона

НАТУ О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний
гексафторфосфат

30 ВЭЖХ высокоэффективная жидкостная хроматография

ЖХ-МС жидкостная хроматография – масс-спектрометрия

мин минута(-ы)

МС масс-спектрометрия

ЯМР ядерный магнитный резонанс

Евр. Ф.	Европейская Фармакопея	
КТ	комнатная температура	
насыщ.	насыщенный	
TFA	трифторуксусная кислота	
5	t_R	время удерживания
	об.	л растворителя на кг исходного вещества
	ПРД	порошковая рентгеновская дифракция

10 Все растворители и реагенты применяют в виде полученных из коммерческих источников, если не указано иное.

Температуры указаны в градусах Цельсия ($^{\circ}\text{C}$). Если не указано иное, реакции происходят при комнатной температуре (КТ).

Условия аналитической ЖХ-МС, применяемые в Примерах ниже:

15 Колонка: Zorbax SB-Aq, 3,5 мкм, 4,6 x 50 мм, подогретая до температуры 40,0 $^{\circ}\text{C}$; градиент: 5 % CH_3CN / 95 % H_2O с использованием 0,04 % TFA до 95 % CH_3CN / 5 % H_2O с использованием 0,04 % TFA на протяжении 1,0 мин, поток 4,5 мл/мин; МС: Thermo MSQ Plus в ESI+ режим ионизации.

Метод порошковой рентгеновской дифрактометрии (ПРД)

20 Спектры порошковой рентгеновской дифракции получали на рентгеновском дифрактометре Bruker D8 Advance, оборудованном детектором Lynxeye, работающим с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения в режиме отражения (связанные два Тета/Тета). Обычно, параметры электропитания рентгеновской трубки составляли 40 кВ/40 мА. Применяли величину шага 0,02 $^{\circ}$ (2θ) и продолжительность шага, составляющую 76,8 сек, в пределах диапазона

25 развертки, составляющего 3 - 50 $^{\circ}$ для 2θ . Щель расходимости устанавливали на фиксированное значение 0,3 $^{\circ}$. Порошки слегка спрессовывали в монокристаллический кремниевый держатель для образцов глубиной 0,5 мм, и образцы вращались в своей плоскости во время измерения. Дифракционные данные были получены без удаления $\text{K}\alpha_2$. Точность значений 2θ , как указано в

30 этой заявке, находится в диапазоне, составляющем +/- 0,1-0,2 $^{\circ}$, как это обычно имеет место для традиционно регистрируемых спектров порошковой рентгеновской дифракции.

Анализ гравиметрической сорбции паров (ГСП)

Измерения осуществляли на аппарате поглощения влаги IGASORP Model HAS-036-080 (компания Hiden Isochema, Уоррингтон, UK), работающим в пошаговом режиме при температуре 25 °С. Образцу давали уравновеситься при начальной относительной влажности (ОВ) перед началом предварительно заданной программы влажности с шагом 5 % ΔОВ и с максимальным временем уравнивания, составляющим 24 часов на шаг. При этом использовали примерно 20 - 30 мг каждого образца.

Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК)

Данные ДСК получали на системе Mettler Toledo STARe System (модуль DSC822e, измерительная ячейка с керамическим датчиком и программное обеспечение STAR, версия 13.00), 34-позиционным автоматическим пробоотборником. Прибор калибровали по энергии и температуре посредством применения сертифицированного индия. Обычно 1-5 мг каждого образца, в автоматически перфорированном алюминиевом тигле Mettler объемом 40 мкл, нагревали со скоростью 10 °С мин⁻¹, если не указано иное, от -20 °С до 280 °С. При этом над образцом поддерживали продувку азотом со скоростью 20 мл мин⁻¹. Для точек плавления приведены пиковые температуры.

I. Химические вещества

Исходные вещества 6-((3-амино-1H-пиразол-1-ил)метил)никотинитрил и 2-(4-(1-(трифторметил)циклопропил)фенил)уксусную кислоту можно получить в соответствии с процедурами, представленными в WO 2015/186056, страница 54, строки 24 - 27 и страница 109, строки 27 - 30, соответственно.

II. Получение кристаллических форм СОЕДИНЕНИЯ

Пример 1: Получение и определение характеристик СОЕДИНЕНИЯ в кристаллической форме 1

К раствору 2-(4-(1-(трифторметил)циклопропил)фенил)уксусной кислоты (41 ммоль, 1,0 г) в ацетонитриле (280 мл) добавляли ДИПЭА (90 ммоль, 2,2 экв.) и НАТУ (43 ммоль, 1,05 экв.), соответственно, и раствор перемешивали при КТ в атмосфере азота на протяжении 5 мин. Добавляли 6-((3-амино-1H-пиразол-1-ил)метил)никотинитрил (43 ммоль, 1,05 экв.), раствор перемешивали при КТ на протяжении примерно 18 ч, и растворитель удаляли в условиях вакуума. Остаток растворяли в EtOAc и последовательно промывали водной соляной кислотой (0,1 М), водным насыщ. раствором NaHCO₃ и водой. Органический

слоем сушили над Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (градиент: *n*-гептан - EtOAc).

Кристаллизация: к полученному твердому веществу (14 г) добавляли толуол (70 мл), и суспензию нагревали до появления конденсата до полного

5 растворения. Раствору давали достичь КТ на протяжении примерно 90 мин.

После дополнительного охлаждения до $0\text{ }^\circ\text{C}$, суспензию фильтровали, и остаток промывали *n*-пентаном и сушили в вакууме до получения кристаллического твердого вещества (10 г) в кристаллической форме 1.

10 **Таблица 1: Данные относительно характеристик СОЕДИНЕНИЯ в кристаллической форме 1**

Метод	Сводные данные	Примечания
ПРД	Кристаллическое	смотри Фиг. 1
¹ H-ЯМР	Однородное	
ЖХ-МС	$t_R = 0,87$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 426,1$	
ДСК	Эндотермическое плавление с точкой плавления при $T = 147 \pm 2^\circ\text{C}$	
Поглощение влаги при температуре $25\text{ }^\circ\text{C}$ (ГСП)	СОЕДИНЕНИЕ в кристаллической форме 1 не является гигроскопичным в соответствии с Европейской Фармакопеей	

Пример 2: Получение и определение характеристик СОЕДИНЕНИЯ в кристаллической форме 2

15 СОЕДИНЕНИЕ в кристаллической форме 1 (5 мг) растворяли либо в ацетоне (40 мкл), либо в бутаноне (50 мкл), в стеклянном сосуде объемом 4 мл, и растворителю давали испариться из открытого сосуда в условиях окружающей среды, в результате чего из обоих растворителей получали кристаллическое твердое вещество в кристаллической форме 2.

20

Таблица 2: Данные относительно характеристик СОЕДИНЕНИЯ в кристаллической форме 2

Метод	Сводные данные	Примечания
ПРД	Кристаллическое	смотри Фиг. 2
¹ H-ЯМР	Однородное	

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма *N*-[1-(5-циано-пиридин-2-илметил)-1*H*-пиразол-3-ил]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-ацетамида,

5 характеризуемая:

а. присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $4,7^\circ$, $14,1^\circ$, и $20,1^\circ$; или

б. присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $12,8^\circ$, $18,0^\circ$, и $18,3^\circ$.

10

2. Кристаллическая форма *N*-[1-(5-циано-пиридин-2-илметил)-1*H*-пиразол-3-ил]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-ацетамида по пункту 1, характеризуемая

а. присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской
15 дифракции при следующих углах преломления 2θ : $4,7^\circ$, $9,3^\circ$, $14,1^\circ$, $20,1^\circ$, и $24,7^\circ$; или

б. присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $12,4^\circ$, $12,8^\circ$, $15,7^\circ$, $18,0^\circ$, и $18,3^\circ$.

20

3. Кристаллическая форма *N*-[1-(5-циано-пиридин-2-илметил)-1*H*-пиразол-3-ил]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-ацетамида по пункту 1, характеризуемая присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $4,7^\circ$, $14,1^\circ$, и
25 $20,1^\circ$.

4. Кристаллическая форма *N*-[1-(5-циано-пиридин-2-илметил)-1*H*-пиразол-3-ил]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-ацетамида по пункту 1, характеризуемая присутствием пиков на диаграмме порошковой
30 рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $4,7^\circ$, $9,3^\circ$, $12,0^\circ$, $14,1^\circ$, $16,3^\circ$, $18,4^\circ$, $20,1^\circ$, $21,8^\circ$, $24,7^\circ$, и $28,6^\circ$.

5 5. Кристаллическая форма *N*-[1-(5-циано-пиридин-2-илметил)-1*H*-пиразол-3-ил]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-ацетамида по пункту 1, характеризующаяся присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : 12,8°, 18,0°, и 18,3°.

10 6. Кристаллическая форма *N*-[1-(5-циано-пиридин-2-илметил)-1*H*-пиразол-3-ил]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-ацетамида по пункту 1, характеризующаяся присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : 10,9°, 12,4°, 12,8°, 13,2°, 15,7°, 16,3°, 18,0°, 18,3°, 21,1°, и 29,3°.

15 7. Кристаллическая форма *N*-[1-(5-циано-пиридин-2-илметил)-1*H*-пиразол-3-ил]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-ацетамида, которую можно получить посредством:

- а. нагревания с обратным холодильником до растворения суспензии, содержащей *N*-[1-(5-циано-пиридин-2-илметил)-1*H*-пиразол-3-ил]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-ацетамид в примерно 5 об. толуола;
- б. охлаждения раствора примерно до 25 °С на протяжении 1 - 5 часов;
- 20 в. охлаждения до 0 °С; и
- г. выделения полученного твердого остатка.

25 8. Кристаллическая форма *N*-[1-(5-циано-пиридин-2-илметил)-1*H*-пиразол-3-ил]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-ацетамида по пункту 7, характеризующаяся присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : 4,7°, 14,1°, и 20,1°.

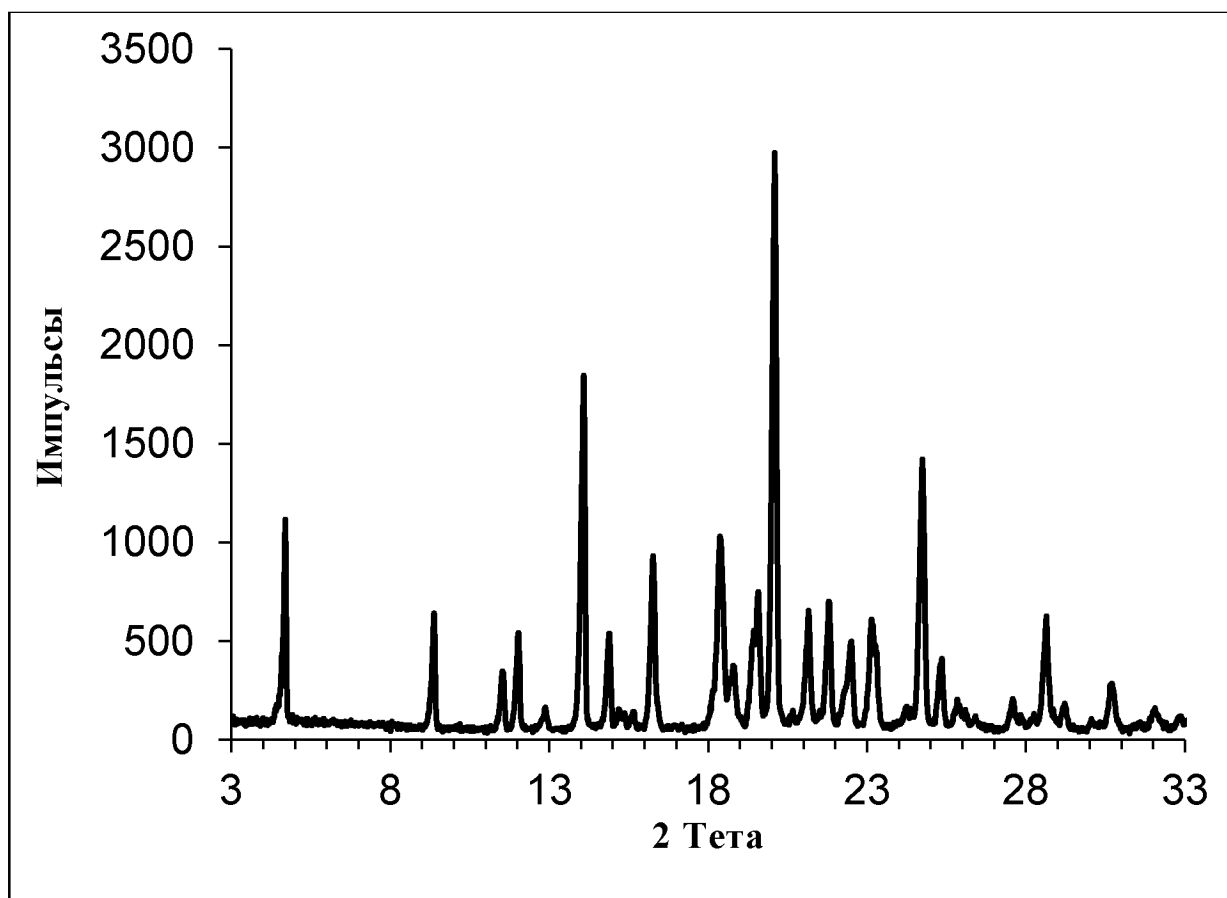
30 9. Кристаллическая форма *N*-[1-(5-циано-пиридин-2-илметил)-1*H*-пиразол-3-ил]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-ацетамида по любому из пунктов 1 - 8, предназначенная для применения в качестве лекарственного средства.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного ингредиента кристаллическую форму *N*-[1-(5-циано-пиридин-2-илметил)-1*H*-пиразол-3-ил]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-ацетамида по любому из пунктов 1 - 8, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

11. Кристаллическая форма *N*-[1-(5-циано-пиридин-2-илметил)-1*H*-пиразол-3-ил]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-ацетамида по любому из пунктов 1 - 8, предназначенная для применения при профилактике и/или лечении заболевания или расстройства, выбранного из эпилепсии; расстройств сна; нарушений сна; боли, выбранной из воспалительной боли, невропатической боли, периферической боли, и хронической боли, связанной с периферическим аксональным повреждением; неврологических расстройств, выбранных из эссенциальных треморов, болезни Паркинсона, шизофрении, депрессии, тревожного расстройства, психоза, нейродегенеративных нарушений, аутизма и привыкания к чрезмерному употреблению лекарственных средств; сердечно-сосудистых расстройств, выбранных из гипертензии, нарушений сердечного ритма, фибрилляции предсердий, врожденной сердечной недостаточности и блокады сердца; злокачественного новообразования; диабета; и диабетической нейропатии.

12. Кристаллическая форма *N*-[1-(5-циано-пиридин-2-илметил)-1*H*-пиразол-3-ил]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропил)-фенил]-ацетамида по любому из пунктов 1 - 8, предназначенная для применения при профилактике и/или лечении эпилепсии.

Фиг. 1



Фиг. 2

