

cm



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE
INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-146898- -00000-0000

Fecha: 2014-07-08 16:25:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 56

T = F = 5

TITULO: Nuevas formas y Sales de un Dihidropirrollo [1,2- c] imidazolilo,
Inhibidor de la Aldosterona Sintasa o Aromatasa

SOLICITANTE: NOVARTIS AG.

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 08 de julio de 2014

P2014/000086

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2014/000086

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: NOVARTIS AGDirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel(CH)Nacionalidad o Domicilio: SuizaLugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)Nombre: VER PAGINA ADJUNTADirección: VER PAGINA ADJUNTANacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2013/021521Fecha Enero 15, 2013Publicación Internacional No. WO 2013/109514Fecha Julio 25, 2013

6

Título (54) Nuevas formas y Sales de un Dihidropirrol [1,2- c] imidazolilo, Inhibidor de la Aldosterona Sintasa o AromatasaClasificación Internacional (51) C07D 487/04, A61K 31/407, A61P 5/38

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Enero 17, 2012(31) Número de
Solicitud61/587,280

9

Comprobante de pago No. 14-

Fecha _____

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. Poderes, si fuere el caso.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☒

Declaraciones. Declaración bajo la Regla 417(ii) del PCT.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

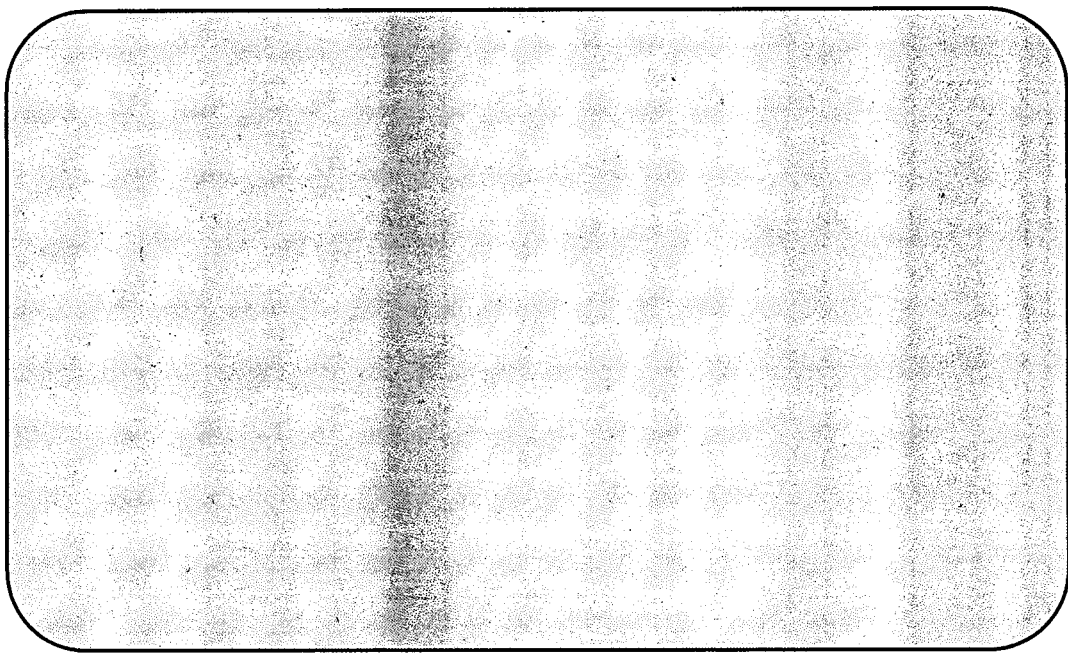
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:


C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

3

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2013/021521

Paul SUTTON

One Health Plaza, East Hanover,
New Jersey 07936-1080
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

Eric LOESER

One Health Plaza, East Hanover,
New Jersey 07936-1080
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0066769

Bogotá D.C., Junio 25 de 2014 - 11:38:53

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	601291880	24/06/2014	13.071.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-146898- -00000-0000

Fecha: 2014-07-08 16:25:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 56

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 25 de 2014 - 11:38:59

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia:	2020	Fecha:	____/____/____ AAAA MM DD 2014 7 8	Recorrido:	4
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐					
Radicador:				Planilla:	

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-146898-	0	
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

<i>Ítem</i>	<i>Unidad de Conservación</i>
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
<i>Ítem</i>	<i>Soporte Documental</i>
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:

Observaciones:
El cd anexo contiene un total de Archivos:
7 archivos en formato pdf, los cuales fueron
procesados en el folio (5), correctamente

Handwritten signature: Claudia G.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-146898- -00000-0000

Fecha: 2014-07-08 16:25:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5/6

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2014/000086

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **NOVARTIS AG**
Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel(CH)
Nacionalidad o Domicilio: Suiza
Lugar de Constitución: Suiza
Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.
Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2013/021521 Fecha Enero 15, 2013
Publicación Internacional No. WO 2013/109514 Fecha Julio 25, 2013

6

Título (54) Nuevas formas y Sales de un Dihidropirrol [1,2- c] imidazolilo, Inhibidor de la Aldosterona Sintasa o Aromatasa

Clasificación Internacional (51) C07D 487/04, A61K 31/407, A61P 5/38

Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Enero 17, 2012

(31) Número de
Solicitud

61/587,280

9

Comprobante de pago No. 14- Fecha _____



ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 08-102.832

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☒

Declaraciones. Declaración bajo la regla 4.17 (ii) del PCT.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional



FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: _____

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2013/021521

Paul SUTTON

One Health Plaza, East Hanover,
New Jersey 07936-1080
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

Eric LOESER

One Health Plaza, East Hanover,
New Jersey 07936-1080
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.



4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

NOVARTIS AG

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland


Arthur Canonica


Pascal Traub

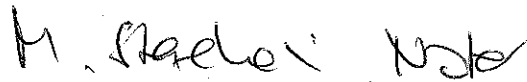
Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)



Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *P. in*

3. in his/her function as *St. Stettelin*

4. and certified by the seal of the *St. Stettelin*

Certified 20. Aug. 2006

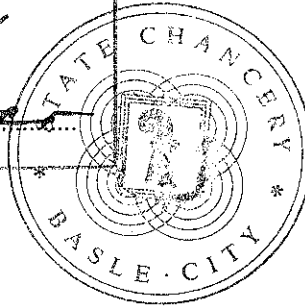
5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. *2009/18584*

9. Seal / stamp: 10. Signature: *Fischer*

Heidi Fischer



VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	In relation to this international application NOVARTIS AG is entitled to claim priority of earlier application No. 61/587,280 by virtue of the following:
VIII-3-1(i) v)		an assignment from SUTTON, Paul to Novartis Pharmaceuticals Corporation, dated 28 March 2012 (28.03.2012)
VIII-3-1(i) v)		an assignment from LOESER, Eric to Novartis Pharmaceuticals Corporation, dated 28 March 2012 (28.03.2012)
VIII-3-1(i) v)		an assignment from Novartis Pharmaceuticals Corporation to NOVARTIS AG, dated 14 January 2013 (14.01.2013)



(51) International Patent Classification:

C07D 487/04 (2006.01) **A61P 5/38** (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2013/021521

(22) International Filing Date:

15 January 2013 (15.01.2013)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/587,280 17 January 2012 (17.01.2012) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **NO-VARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(71) Applicants (for US only): **SUTTON, Paul** [US/US]; c/o Novartis Pharmaceuticals Corporation, One Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936-1080 (US). **LOESER, Eric** [US/US]; c/o Novartis Pharmaceuticals Corporation, One Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936-1080 (US).

(74) Agent: **HOUGHTON, Gregory**; Novartis Pharmaceuticals Corporation, Patent Department, Bldg. 101, One Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936-1080 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

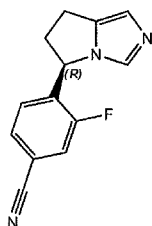
Declarations under Rule 4.17:

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: NEW FORMS AND SALTS OF A DIHYDROPYRROLO[1,2-C]IMIDAZOLYL ALDOSTERONE SYNTHASE OR AROMATASE INHIBITOR



(57) Abstract: The invention relates to a phosphate salt or a nitrate salt of 4-(R)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl-3-fluoro-benzonitrile having following formula: especially in crystalline form, and specific forms of these salts, as well as related invention embodiments. The salts and salt forms allow for the prophylactic and/or therapeutic treatment of aldosterone synthase and/or aromatase mediated diseases or disorders such as Cushing's disease.

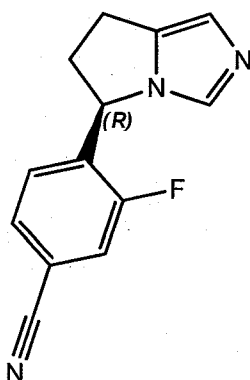
New Forms and Salts of a Dihydropyrrolo[1,2-c]imidazolyl Aldosterone Synthase or
Aromatase Inhibitor

Summary of the Invention

The present invention relates to specific salts and salt forms of 4-(R)-(6,7-Dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl)-3-fluoro-benzonitrile (also referred to as "Compound A" within this application) , these salts and salt forms for use in methods of treatment of diseases and conditions, the use of these salts and salt forms in the manufacture of medicaments for the treatment of diseases and conditions, methods of treatment comprising administering said salts or salt forms to a mammal in need thereof in therapeutically effective amounts for treating a disease of condition affecting said mammal, pharmaceutical formulations comprising said salts or salt forms.

Background of the Invention

The compound 6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl-3-fluoro-benzonitrile, its 4-(R)-enantiomer with formula (I)



and its manufacture are described in WO 2007/024945 A1, among many other compounds disclosed therein. It is known to be active as inhibitor of aldosterone synthase and aromatase.

For example, in a clinical proof-of-concept study in patients with primary aldosteronism efficiency of 4-(R)-(6,7-Dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl)-3-fluoro-benzonitrile free base in inhibition of aldosterone synthase could be shown (see e.g. Amar L. et al., Hypertension 56(5), 831-838 Nov. 2010 (Epub 2010 Sep).

5 No specific salts of the compounds mentioned in said patent application are disclosed.

Compound A in the form of free base has a quite low melting point of about 111.5 °C which constitutes a certain risk regarding physical stability of the compound during manufacture, storage and processing to pharmaceutical formulations. Thus there was a need to find specific processing conditions or specific forms of this compound that allow
10 for stable processing.

General Description of the Invention

Surprisingly it was difficult to obtain salt of Compound A. About 20 various different salt forming agents were evaluated with Compound A, but only 3 salts were formed: phosphate salt, nitrate salt and hydrochloride salt. Other salt forming agents did not
15 produce solid material at all or not in any useful quantity or quality.

The phosphate salt shows the most superior properties. It can be isolated and manufactured better and thus is advantageous over the free base compound, with additional properties such as a higher melting point over the free base and other salts, lower hygroscopicity and improved aqueous solubility. The nitrate salt also shows
20 comparable advantages.

Detailed Description of the Invention

The invention, in a first aspect, relates to a phosphate salt of Compound A, especially in crystalline forms, particularly in crystalline Form A as described below.

The term "phosphate salt" as used in the present application, refers to the acid addition
25 salt of compound A with phosphoric acid. More particularly, it refers to the dihydrogen-phosphate of compound A protonated once, that is, wherein compound A is protonated once and thus each molecule carries a single positive charge, while the counterion is H_2PO_4^- .

The second aspect of the invention relates to a nitrate salt of Compound A, especially in crystalline forms.

In further aspects the invention relates to the salts or salt forms mentioned herein in the manufacture of medicaments for the treatment of diseases and conditions, to said salts or salt forms (especially in the form of pharmaceutical compositions) for use in the treatment of diseases and conditions, to methods of treatment comprising administering said salts or salt forms to a mammal in need thereof in therapeutically effective amounts for treating a disease or condition affecting said mammal, pharmaceutical formulations comprising said salts or salt forms.

Thus, in one further aspect the invention relates to a pharmaceutical composition that includes (an especially prophylactically or therapeutically effective amount of) a phosphate salt of Compound A and one or more pharmaceutically acceptable excipients, in particular for use in the treatment of conditions or diseases described herein, especially conditions or diseases mediated by aldosterone synthase or aromatase. The pharmaceutical compositions of this aspect of the invention may be formulated, e.g., for oral administration.

In accordance with yet another aspect, the invention provides a process for making a nitrate salt or a phosphate salt, especially in crystalline form, respectively, of Compound A, the process comprising:

- (a) providing a solution of Compound A in either a protic or an aprotic polar solvent, especially in an aqueous- alcoholic or alcoholic solution (alcoholic especially referring to hydroxy-C₁₋₇alkanes) (where said solution may have a temperature in the range e.g. from 0 °C to the boiling point of the solution, e.g. up to 90 °C, e.g. in the range from 10 to 50 °C);
- (b) adding nitric acid or phosphoric acid; and
- (c) isolating the formed crystalline form of a nitrate salt or a phosphate salt of Compound A;

where if desired one obtainable (then educt) salt can be converted into the other salt by addition of the corresponding acid contributing the other anion to a solution of the educt salt.

5 Variants of this process are provided and included as embodiments of the invention, e.g. in which seed crystals of the respective nitrate salt or phosphate salt of Compound A are added, the solvent is at least partially removed (e.g. by evaporation), the temperature is lowered to improve crystallization or on which anti-solvents are added to improve precipitation, or any combinations of such process measures.

10 This process may also be a step (e.g. the final purification step) in the manufacture of the respective salt, e.g. at the end of the process described for the manufacture of the free base in WO 2007/024945 A1, and the corresponding general method of manufacture is incorporated by reference herein and applied specifically to the preparation of the compound Compound A.

Forms B, C, D, E, F, G and H of the phosphate salt may be obtained e.g. as described in the Examples, where the temperature is room temperature (23°C) $\pm 10^{\circ}\text{C}$ and the solvents may be replaced by corresponding solvents.

15 In one first particular embodiment, the invention relates to a phosphate salt of Compound A, in particular with a molar ratio of Compound A to phosphate of about 1 : 1, in particular in crystalline form.

20 In one special embodiment, the invention relates to a crystalline phosphate salt of Compound A having a melting point that is at least 50°C , at least 55°C or at least 85°C higher than that of the free base.

In one embodiment, the phosphate salt of Compound A has a melting temperature of at least 170°C or at least 197°C .

25 In one embodiment, the phosphate salt of Compound A has a melting temperature between 205°C to 214°C , between 206°C to 213°C , between 208°C to 213°C , between 209°C to 212°C or between 209°C to 211°C .

30 The melting temperatures herein, if not described otherwise, are obtained using thermogravimetry/differential thermal analysis (TG/DTA). TG/DTA is determined using a Seiko EXSTAR TG/DTA 6000, temperature range room temperature to 250°C , scan rate $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$, nitrogen flow $100\text{ ml}/\text{min}$.

In another special embodiment, the invention relates to "Form A" of the crystalline phosphate salt of Compound A, especially with an XRPD showing at least one, more preferably two, three, four, five, six, seven, eight, nine, ten, 11, 12, 13, 14, 15, 16 or all of the following peaks, given as angle of refraction 2-theta (θ) values, obtainable as

described in the Examples, where each peak may vary by ± 1 or ± 0.5 , in particular ± 0.2 degrees: 6.0, 10.0, 12.1, 12.9, 14.0, 14.5, 15.5, 16.0, 16.3, 17.5, 18.2, 18.4, 19.7, 20.4, 22.1, 24.3, 29.2, with the underlined peaks defining a preferred embodiment and all peaks defining a more preferred embodiment.

- 10 In one embodiment, the "Form A" of the crystalline phosphate salt of Compound A has a melting temperature of $210 \pm 5^\circ\text{C}$, $210 \pm 2^\circ\text{C}$, $210 \pm 1^\circ\text{C}$ or $210 \pm 0.5^\circ\text{C}$ or 210.2°C .

In one embodiment, the invention relates to Form A with an XRPD showing at least one, more preferably two, three, four, five, six, seven, eight or all of the following peaks, given as angle of refraction 2-theta (θ) values, obtainable as described in the Examples, where

- 15 each peak may vary by ± 1 or ± 0.5 , in particular ± 0.2 degrees: 6.0, 12.9, 15.5, 16.0, 16.3, 19.7, 20.4, 22.1, 24.3, 29.2.

In one embodiment, the two largest peaks of Form A in the XRPD diagram have a relative intensity of 1 to 0.5 to 0.7, especially of 1 to 0.55 to 0.65, more especially of 0.57 to 0.61, e.g. of 1 to 0.59 (obtainable by integration of each of the peaks in the XRPD

- 20 diagrams). In a particular embodiment the larger peak is at a 2-theta (θ) value of 6.0 ± 1 or ± 0.5 , in particular ± 0.2 degrees and the smaller peak at a 2-theta (θ) value of 19.7 ± 1 or ± 0.5 , in particular ± 0.2 degrees, respectively.

Another embodiment relates to form A with an XRPD showing at least one or all of the following peaks, given as angle of refraction 2-theta (θ) values, obtainable as described

- 25 in the Examples, where each peak may vary by ± 1 or ± 0.5 , in particular ± 0.2 degrees: 12.9 16.3 and 20.4 degrees.

Preferred is the phosphate salt showing an XRPD as shown in Fig. 1-A.

A specific embodiment of the invention relates to "Form A" of the crystalline phosphate salt of Compound A, having a melting point between 209 and 212°C .

In one embodiment, the invention relates to a "Form B" of crystalline phosphate salt of Compound A with an XRPD showing at least one, more preferably two, three, four, five, six, seven, eight, nine, ten, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 or all of the following peaks, given as angle of refraction 2-theta (θ) values, obtainable as described in the Examples, where each peak may vary by ± 1 or ± 0.5 , in particular ± 0.2 degrees: 6.0, 9.8, 11.8, 12.7, 12.9, 14.0, 14.3, 15.2, 16.0, 16.3, 17.5, 18.0, 18.4, 19.3, 19.7, 20.1, 22.1, 24.3, 29.2, with the underlined peaks defining a preferred embodiment, all peaks defining a more preferred embodiment. More preferred is the crystalline phosphate salt Form B showing an XRPD as shown in Fig. 1-B.

- 10 An embodiment of the invention relates to "Form B" of the crystalline phosphate salt of Compound A, having a melting point of 209 ± 5 °C, for example between 207 and 211 °C, e.g. of 209.0 °C.

In one embodiment, the invention relates to a "Form C" of crystalline phosphate salt of Compound A with an XRPD showing at least one, more preferably two, three, four, five, six, seven, eight, nine, ten, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 or all of the following peaks, given as angle of refraction 2-theta (θ) values, obtainable as described in the Examples, where each peak may vary by ± 1 or ± 0.5 , in particular ± 0.2 degrees: 6.0, 10.0, 11.9, 12.9, 14.0, 14.5, 15.5, 16.0, 16.3, 17.8, 18.2, 18.4, 19.3, 19.7, 20.1, 22.1, 24.3, 29.2, with the underlined peaks defining a preferred embodiment, all peaks defining a more preferred embodiment.. More preferred is the crystalline phosphate salt Form C showing an XRPD as shown in Fig. 1-C.

An embodiment of the invention relates to "Form C" of the crystalline phosphate salt of Compound A, having a melting point of 191 ± 5 °C, for example between 189 and 193 °C, e.g. of 190.7 °C

- 25 In one embodiment, the invention relates to a "Form D" of crystalline phosphate salt of Compound A, with an XRPD showing at least one, more preferably two, three, four, five, six, seven, eight, nine, ten, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 or all of the following peaks, given as angle of refraction 2-theta (θ) values, obtainable as described in the Examples, where each peak may vary by ± 1 or ± 0.5 , in particular ± 0.2 degrees: 6.2, 10.0, 12.4, 12.9, 13.3, 14.8, 15.5, 16.0, 16.6, 17.5, 18.2, 18.4, 19.3, 19.7, 20.2, 22.1, 24.3, 29.2, with the underlined peaks defining a preferred embodiment, all peaks defining a more preferred
- 30

embodiment.. More preferred is the crystalline phosphate salt Form D showing an XRPD as shown in Fig. 1-D.

An embodiment of the invention relates to "Form D" of the crystalline phosphate salt of Compound A, having a melting point of 211 ± 5 °C, for example between 208 and 213 °C, e.g. of 210.8 °C.

In one embodiment, the invention relates to a "Form E" of crystalline phosphate salt of Compound A, with an XRPD showing at least one, more preferably two, three, four, five, six, seven, eight, nine, ten, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 or all of the following peaks, given as angle of refraction 2-theta (θ) values, obtainable as described in the Examples, where each peak may vary by ± 1 or ± 0.5 , in particular ± 0.2 degrees: 6.4, 10.3, 12.1, 12.9, 13.3, 14.5, 15.2, 16.0, 16.8, 17.5, 18.2, 18.4, 19.3, 19.7, 20.1, 22.1, 24.3, 29.2, with the underlined peaks defining a preferred embodiment, all peaks defining a more preferred embodiment.. More preferred is the crystalline phosphate salt Form E showing an XRPD as shown in Fig. 1-E.

An embodiment of the invention relates to "Form E" of the crystalline phosphate salt of Compound A, having a melting point of 214 ± 5 °C, for example between 211 and 216 °C, e.g. of 213.6 °C

In one embodiment, the invention relates to a "Form F" of crystalline phosphate salt of Compound A, with an XRPD showing at least one, more preferably two, three, four, five, six, seven, eight, nine, ten, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 or all of the following peaks, given as angle of refraction 2-theta (θ) values, obtainable as described in the Examples, where each peak may vary by ± 1 or ± 0.5 , in particular ± 0.2 degrees: 6.0, 10.0, 12.1, 12.9, 13.8, 14.0, 15.5, 16.0, 16.6, 17.5, 18.2, 18.4, 19.1, 19.7, 20.1, 22.1, 24.3, 29.2, with the underlined peaks defining a preferred embodiment, all peaks defining a more preferred embodiment.. More preferred is the crystalline phosphate salt Form F showing an XRPD as shown in Fig. 1-F.

An embodiment of the invention relates to "Form F" of the crystalline phosphate salt of Compound A, having a melting point of 201 ± 5 °C, for example between 199 and 203 °C, e.g. of 201.1 °C

In one embodiment, the invention relates to a "Form G" of crystalline phosphate salt of Compound A, with an XRPD showing at least one, more preferably two, three, four, five, six, seven, eight, nine, ten, 11, 12, 13, 14, 15, 16, or all of the following peaks, given as angle of refraction 2-theta (θ) values, obtainable as described in the Examples, where
5 each peak may vary by ± 1 or ± 0.5 , in particular ± 0.2 degrees: 6.0, 12.1, 13.1, 14.0, 14.5, 15.5, 15.8, 16.3, 17.5, 18.2, 18.4, 19.3, 19.7, 20.1, 22.1, 24.3, 29.2, with the underlined peaks defining a preferred embodiment, all peaks defining a more preferred embodiment.. More preferred is the crystalline phosphate salt Form G showing an XRPD as shown in Fig. 1-G.

- 10 An embodiment of the invention relates to "Form G" of the crystalline phosphate salt of Compound A, having a melting point of 180 ± 5 °C, for example between 177 and 183 °C, e.g. of 179.8 °C

In one embodiment, the invention relates to a "Form H" of crystalline phosphate salt of Compound A, with an XRPD showing at least one, more preferably two, three, four, five,
15 six, seven, eight, nine, ten, 11, 12, 13, 14, 15, 16, or all of the following peaks, given as angle of refraction 2-theta (θ) values, obtainable as described in the Examples, where each peak may vary by ± 1 or ± 0.5 , in particular ± 0.2 degrees: 6.0, 10.2, 12.1, 13.1, 14.0, 14.5, 15.5, 16.2, 16.5, 17.5, 18.2, 18.4, 19.3, 19.7, 20.1, 22.2, 24.3, 29.5, with the underlined peaks defining a preferred embodiment, all peaks defining a more preferred
20 embodiment. More preferred is the crystalline phosphate salt Form H showing an XRPD as shown in Fig. 1-H.

An embodiment of the invention relates to "Form H" of the crystalline phosphate salt of Compound A, having a melting point of 208 ± 5 °C, for example between 206 and 210 °C, e.g. of 208.0 °C

25

In one embodiment, the invention relates to a nitrate salt of Compound A, in particular with a molar ratio of Compound A to nitrate of about 1:1, in particular in crystalline form.

In one special embodiment, the invention relates to a crystalline nitrate salt of Compound A having a melting point that is at least 40 °C higher than that of the free base , espe-
30 cially (using TG/DTA as described above) between 160 and 163 °C.

In another special embodiment, the invention relates to a crystalline nitrate salt of Compound A, with an XRPD showing at least one, more preferably two, three, four, five, six, seven, eight, nine, ten, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 or all of the following peaks, given as angle of refraction 2-theta (θ) values, obtainable as described in the Examples, where each peak may vary by ± 1 or ± 0.5 , in particular ± 0.2 degrees: 7.4, 10.6, 12.5, 15.0, 15.7, 17.5, 18.0, 18.7, 20.4, 21.2, 22.8, 24.6, 26.5, 28.2, 28.8, 29.9, 31.0, 31.5, with the underlined peaks defining a preferred embodiment, all peaks defining a more preferred embodiment. Preferred is the nitrate salt showing an XRPD as shown in Fig. 2.

A specific embodiment of the invention relates to a crystalline nitrate salt of Compound A showing the XRPD characteristics above and a melting point between 160 and 163 °C using TG/DTA .

The compound 6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl-3-fluoro-benzonitrile as free base) and especially its enantiomers, especially 4-(R)-(6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl)-3-fluoro-benzonitrile, can be manufactured as described in published international patent application WO 2007/024945 which is incorporated by reference herein (see especially Table 2, and Chiral Resolution on page 87, F. 5).

"About" where used means especially $\pm 10\%$, $\pm 5\%$ or $\pm 3\%$ (referring to the given numeric value, respectively), if not indicated otherwise. In each of the invention embodiments, "about" can be deleted.

"Prophylactically or therapeutically effective amount" means the amount of a compound that, when administered for treating or preventing a disease or disorder mentioned above or below, is sufficient to effect such treatment or prevention for the disease or disorder, prophylactic especially refers to the prevention of the onset or recurrence or ameliorating the onset or recurrence of such disease or disorder, therapeutic especially refers to the amelioration or complete suppression of one or more symptoms up to the cure of such disease or disorder. The "prophylactically or therapeutically effective amount" will vary depending on the salt(s) or salt form(s) used, the disease or disorder and its severity and the age, weight, etc., of the patient to be treated.

The term "pharmaceutical composition" is intended to encompass a product comprising the active ingredient(s), optionally at least one pharmaceutically acceptable excipients. The pharmaceutical compositions of the present invention encompass any composition

made by admixing the active ingredient, additional active ingredient(s) and pharmaceutically acceptable excipients.

The term "pharmaceutical composition" is also intended to comprise a combination product, comprising a salt or salt form according to any one of claims 1 to 12, in combination with one or more other therapeutic agents (pharmaceutically active compounds) and preferably at least one pharmaceutically acceptable excipient.

Other therapeutic agents include at least one or two or more selected from the following groups:

(i) angiotensin II receptor antagonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

(ii) HMG-Co-A reductase inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

(iii) angiotensin converting enzyme (ACE) Inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

(iv) calcium channel blocker (CCB) or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

(v) dual angiotensin converting enzyme/neutral endopeptidase (ACE/NEP) inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

(vi) endothelin antagonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

(vii) renin inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

(viii) diuretic or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

(ix) an ApoA-I mimic;

(x) an anti-diabetic agent;

(xi) an obesity-reducing agent;

(xii) an aldosterone receptor blocker;

- (xiii) an endothelin receptor blocker;
- (xiv) a CETP inhibitor;
- (xv) an inhibitor of Na-K-ATPase membrane pump;
- (xvi) a beta-adrenergic receptor blocker or an alpha-adrenergic receptor blocker;
- (xvii) a neutral endopeptidase (NEP) inhibitor; and
- (xviii) an inotropic agent.

Such compounds are e.g. defined in WO 2007/024945 A1 and are included here by reference.

- 10 Also where not specifically mentioned, the therapeutic agent(s) may be in the free (non-salt) form or in the form of a pharmaceutically acceptable salt, respectively.

A compound of the present invention may be administered either simultaneously, before or after the other therapeutic agent (active ingredient), either separately by the same or different route of administration or together in the same pharmaceutical formulation.

- 15 Thus the combination product may comprise the salt or salt form according to the invention in one, one or more other therapeutic agents in a separate formulation, but in the form of a kit of parts for the simultaneous or chronically staggered administration, or in one fixed combination.

- Thus, the combinations as described above can be administered to a subject via simultaneous, separate or sequential administration (use). Simultaneous administration (use) can take place in the form of one fixed combination with two or three or more active ingredients, or by simultaneously administering two or three or more compounds that are formulated independently. Sequential administration (use) preferably means administration of one (or more) compounds or active ingredients of a combination at one time point, other compounds or active ingredients at a different time point, that is, in a chronically staggered manner, preferably such that the combination shows more efficiency than the single compounds administered independently (especially showing synergism).
- 20
- 25

Separate administration (use) preferably means administration of the compounds or active ingredients of the combination independently of each other at different time points, preferably meaning that two, or three or more compounds are administered such that no overlap of measurable blood levels of both compounds are present in an overlapping manner (at the same time).

Also combinations of two or three or more of sequential, separate and simultaneous administrations are possible, preferably such that the combination compound-drugs show a joint therapeutic effect that exceeds the effect found when the combination compound-drugs are used independently at time intervals so large that no mutual effect on their therapeutic efficiency can be found, a synergistic effect being especially preferred.

Alternatively, the pharmaceutical compositions contain a therapeutically effective amount of a salt or salt form of Compound A of the invention as defined above or below, either alone or in a combination with one or more therapeutic agents, e.g., each at an effective therapeutic dose as reported in the art, selected from the group consisting of an antiestrogen; an anti-androgen; a gonadorelin agonist; a topoisomerase I inhibitor; a topoisomerase II inhibitor; a microtubule active agent; an alkylating agent; an anti-neoplastic anti-metabolite; a platin compound; a compound targeting/decreasing a protein or lipid kinase activity or a protein or lipid phosphatase activity, a anti-angiogenic compound; a compound which induces cell differentiation processes; monoclonal antibodies; a cyclooxygenase inhibitor; a bisphosphonate; a heparanase inhibitor; a biological response modifier; an inhibitor of Ras oncogenic isoforms; a telomerase inhibitor; a protease inhibitor, a matrix metalloproteinase inhibitor, a methionine aminopeptidase inhibitor; a proteasome inhibitor; agents which target, decrease or inhibit the activity of Flt-3; an HSP90 inhibitor; antiproliferative antibodies; an HDAC inhibitor; a compound which targets, decreases or inhibits the activity/function of serine/threonine mTOR kinase; a somatostatin receptor antagonist; an anti-leukemic compound; tumor cell damaging approaches; an EDG binder; a ribonucleotide reductase inhibitor; an S-adenosylmethionine decarboxylase inhibitor; a monoclonal antibody of VEGF or VEGFR; photodynamic therapy; an Angiostatic steroid; an implant containing corticosteroids; an AT1 receptor antagonist; and an ACE inhibitor.

Additionally, the present invention provides:

- a pharmaceutical composition or combination of the present invention for use as a medicament;

- the use of a pharmaceutical composition or combination of the present invention for the delay of progression and/or treatment of a disorder or disease mediated by aldosterone synthase, or responsive to inhibition of aldosterone synthase, or characterized by abnormal activity or expression of aldosterone synthase.

- the use of a pharmaceutical composition or combination of the present invention for the delay of progression and/or treatment of a disorder or disease mediated by aromatase, or responsive to inhibition of aromatase, or characterized by abnormal activity or expression of aromatase.

- the use of a pharmaceutical composition or combination of the present invention for the delay of progression and/or treatment of a disorder or disease selected from hypokalemia, hypertension, congestive heart failure, atrial fibrillation, renal failure, in particular, chronic renal failure, restenosis, sleep apnoea, atherosclerosis, syndrome X, obesity, nephropathy, post-myocardial infarction, coronary heart diseases, increased formation of collagen, fibrosis such as cardiac or myocardial fibrosis and remodeling following hypertension and endothelial dysfunction.

The salt(s) or salt form(s) of the present invention are useful as aldosterone synthase inhibitors (see e.g. WO 2007/024945 incorporated by reference herein regarding the diseases and disorders related to aldosterone synthase). In particular, the salt(s) or salt form(s) of the present invention as aldosterone synthase inhibitors are useful for treatment of a disorder or disease characterized by abnormal aldosterone synthase activity. Preferably, the salt(s) or salt form(s) of the present invention are also useful for treatment of a disorder or disease selected from hypokalemia, hypertension, congestive heart failure, atrial fibrillation, renal failure, in particular, chronic renal failure, restenosis, sleep apnoea, atherosclerosis, syndrome X, obesity, nephropathy, post-myocardial infarction, coronary heart diseases, inflammation, increased formation of collagen, fibrosis such as cardiac or myocardial fibrosis and remodeling following hypertension and endothelial dysfunction.

The disorder or disease to be treated with a salt or salt form according to the inventions is especially selected from hypertension (essential or resistant), primary aldosteronism congestive heart failure and acute heart failure.

Further diseases or disorders of specific interest are selected from the group consisting of heart failure, cachexia, acute coronary syndrome, chronic stress syndrome, Cushing's disease, Cushing's syndrome, metabolic syndrome or hypercortisolemia. In a very preferred embodiment the disease is Cushing's disease

"Protic or an aprotic solvents" may be selected from aqueous or non-aqueous solvents or solvent mixtures, e.g. comprising one or more selected from water, C₁₋₇alkanols, C₁₋₈ketones, C₁₋₇alkanediols, C₁₋₇alkylnitriles, C₁₋₇alkyl-C₂₋₇alkanoates, with methanol, acetone, propylene glykol, ethyl acetate, or especially ethanol being especially preferred.

"Anti-solvent" is a solvent which when added to an existing solution of a substance reduces the solubility of the substance. In the case of the present salts, anti-solvents are especially less polar (more hydrophilic) solvents than those used for dissolving Compound A before the addition of nitric acid or phosphoric acid, e.g. organic solvents that are at least to a certain extent (e.g. at least up to 10 vol %) miscible with water.

Throughout this specification, where the plural forms "salts" or "salt forms" are used, this also includes a single salt or a single salt form.

Description of the Figures

The Figures show the XRDP of the following salts and salt forms of Compound A:

Fig. 1-A shows the X-ray powder diffraction pattern of the initial phosphate salt Form A.

Fig. 1-B shows the X-ray powder diffraction pattern of phosphate salt Form B.

Fig. 1-C shows the X-ray powder diffraction pattern of phosphate salt Form C.

Fig. 1-D shows the X-ray powder diffraction pattern of phosphate salt Form D.

Fig. 1-E shows the X-ray powder diffraction pattern of phosphate salt Form E.

Fig. 1-F shows the X-ray powder diffraction pattern of phosphate salt Form F.

Fig. 1-G shows the X-ray powder diffraction pattern of phosphate salt Form G.

Fig. 1-H shows the X-ray powder diffraction pattern of phosphate salt Form H.

Fig. 2 shows the X-ray powder diffraction pattern of nitrate salt.

Fig. 3 shows the X-ray powder diffraction pattern of chloride salt.

5

Examples

The following Examples illustrate the invention without limiting its scope, though they also form specific embodiments of the invention.

Abbreviations used:

10	IPA	isopropyl alcohol
	RH	relative humidity
	XRDP	X-ray powder diffraction pattern

If not mentioned otherwise, all reactions are carried out at room temperature (21 to 24 °C, e.g. 23 °C).

15 Example 1: Phosphate salt of 4-(R)-(6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl)-3-fluoro-benzonitrile (Form A)

2 g of free base was dissolved in a 40 ml ethanol and 1 equivalent phosphoric acid was added over the course of several minutes. After addition, solids were collected by filtration. The solids were dried at 22 °C under nitrogen flow. About 1.8g were collected.

20 The molar ratio of phosphate to 4-(R)-(6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl)-3-fluoro-benzonitrile in the obtained salt is 1:1.

In water, the phosphate salt was soluble at the 0.1% target concentration and stable for 2 days at 50°C. The free base remained largely insoluble. It converted from a free flo-

wing solid into an oily material within a short time after contact with water, and remained as such for the 2 day period at 50°C.

Hygroscopicity

- 5 Sorption/desorption isotherms were measured using the VTI 100 humidity microbalance (VTI Corporation, Hialeah, FL, USA). Measurements were carried out at 25°C. Samples were dried under N₂ flow at 25°C

The hygroscopicity of the phosphate salt was found to be only 0% water uptake at 5 % RH and 0.9 % water uptake at 75 % relative humidity.

Determination of solubility

- 10 Excess solids were equilibrated in each solvent for over 24 hours at 25°C ± 0.1. Concentration in supernatant was measured by gravimetry for organic solvents and by HPLC from aqueous solvents and propylene glycol.

The following results were obtained for the phosphate salt in comparison with the free base:

Table 1-1 Solubility profile (mg/ml)

Solvent	Free base	Phosphate salt
pH 1	> 50	> 50
pH 6.8	28.6	> 50
Water	7.2	> 50
Ethanol	> 50	5.8
Acetone	> 50	1.5
Propylene glycol	34.4	1.5
Ethyl Acetate	> 50	n.d.

This shows that the solubility of the phosphate salt is comparably low in non-aqueous solvents which are thus anti-solvents for the salt, thus making it possible to achieve good precipitation and thus good yields and good purity. On the other hand, the solubility in water is better than that for the free base which is advantageous for providing oral or parenteral formulations.

The melting point was determined by TG/DTA as described above and was determined to be 210.2 °C

Determination of the XRDP:

Table 1-2 Parameters and device used:

XRPD-method	
Instrument	D8; Bruker (Karlsruhe, Germany)
Irradiation	CuK α (40 kV, 40 mA)
Scan time	4 minutes (2 minutes per frame)
Scan range	3° - 40° (2 theta value)

- 10 The XRDP obtained for this first phosphate form (Form A) is shown in Fig. 1-A.

The following table shows the corresponding angle of refraction 2-Theta values (in degrees [°]) for the important peaks:

Table 1-3

Form A	Peak
Measured	
2-Theta (degrees)	
6.0	1
10.0	2
12.1	3
12.9	4
14.0	5
14.5	6
15.5	7
16.0	8
16.3	9
17.5	10
18.2	11
18.4	12
19.7	13
20.4	14
22.1	15
24.3	16
29.2	17

Example 2: Nitrate salt of 4-(R)-(6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl)-3-fluoro-benzonitrile

2 g of 4-(R)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl-3-fluoro-benzonitrile free base was dissolved in 40 ml ethanol and 1 equivalent nitric acid (same molar amounts as molar amount of free base) was added over the course of several minutes. After addition, solids were collected by filtration. The sample was dried at 21 °C to 23 °C by dry nitrogen flow. The amount recovered was 1.7g.

The resulting 4-(R)-(6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl)-3-fluoro-benzonitrile nitrate salt has a 1:1 molar ratio of base to chloride. It shows the XRPD represented in Fig. 2.

The hygroscopicity (measured under the conditions mentioned in Example 1) of the nitrate salt of 4-(R)-(6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl)-3-fluoro-benzonitrile was found to be 0 % water uptake at 5 % RH and 0.2 % at 75 % RH.

In water, the nitrate salt was soluble at the 0.1% target concentration and stable for 2 days at 50°C. The free base remained largely insoluble. It converted from a free flowing solid into an oily material within a short time after contact with water, and remained as such for the 2 day period at 50°C.

Solubility was determined as shown for Example 1 and the following results were obtained:

Table 2-2 Solubility profile (mg/ml)

Solvent	Free base	nitrate salt
pH 1	> 50	> 50
pH 6.8	28.6	21.8
Water	7.2	38.2
Ethanol	> 50	4.2
Acetone	> 50	2.8

Propylene glycol	34.4	13.0
Ethyl Acetate	> 50	1.5

Using the TG/DCA method described above, the melting point of the nitrate was determined to be between 160 and 163 °C.

The following angle of refraction peaks (2 Theta in degrees) are found in the XRPD (using the method described in Example 1), also providing their approximate intensity:

5 Table 2-2:

No.	2 Theta	Intensity	No.	2-Theta	Intensity
1	7.4	93	10	21.2	54
2	10.6	41	11	22.8	45
3	12.5	23	12	24.6	51
4	15.0	18	13	26.5	92
5	15.7	35	14	28.2	56
6	17.5	42	15	28.8	33
7	18.0	64	16	29.9	55
8	18.7	78	17	31.0	23
9	20.4	137	18	31.5	29

Example 3: Further forms B to H of 4-(R)-(6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl)-3-fluoro-benzonitrile phosphate salt

The following salt modifications B to H were obtained as described below:

Preparation of phosphate salt Modification B

Form A of 4-(R)-(6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl)-3-fluoro-benzonitrile phosphate salt was equilibrated in IPA for 72 hours at 50°C. Sample was collected by filtration and allowed to air dry. A melting temperature of form B of 209.0°C was
5 determined by TG/DTA.

Preparation of phosphate salt Modification C

30mg of 4-(R)-(6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl)-3-fluoro-benzonitrile phosphate salt was dissolved in water at high concentration then chilled to 5°C. Ethanol
10 was added to precipitate form C. Sample was collected by filtration and allowed to air dry. A melting temperature of form C of 206.4°C was determined by TG/DTA.

Preparation of phosphate salt Modification D

30 mg of 4-(R)-(6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl)-3-fluoro-benzonitrile phosphate salt was dissolved in methanol at 50°C and form D is precipitated by the
15 addition of acetone. Sample was collected by filtration and allowed to air dry. A melting temperature of form D of 210.8°C was determined by TG/DTA.

Preparation of phosphate salt Modification E

20 mg of 4-(R)-(6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl)-3-fluoro-benzonitrile free base was dissolved in 2-propanol/water solution (4:1) at room temperature. An equal
20 molar amount of phosphoric acid was added to yield form E. Sample was collected by filtration and allowed to air dry. A melting temperature of form E of 199.2°C was determined by TG/DTA..

Preparation of phosphate salt Modification F

20 mg of 4-(R)-(6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl)-3-fluoro-benzonitrile free
25 base was dissolved in methyl i-butyl ketone at (4:1) at 50°C. An equal molar amount of phosphoric acid was added to yield form F. Sample was collected by filtration and allowed to air dry. A melting temperature of form F of 201.1°C was determined by TG/DTA.

Preparation of phosphate salt Modification G

20 mg 4-(R)-(6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl)-3-fluoro-benzonitrile free base was dissolved in methanol (+20% water) at 5°C. An equal molar amount of phosphoric acid was added to yield form G. Sample was collected by filtration and allowed to air dry. A melting temperature of form G of 170.8°C was determined by TG/DTA.

Preparation of phosphate salt Modification H

20 mg 4-(R)-(6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl)-3-fluoro-benzonitrile free base was dissolved in ethanol (+20% water) at 50°C. An equal molar amount of phosphoric acid was added to yield form H after the solution is chilled to room temperature. Sample was collected by filtration and allowed to air dry. A melting temperature of form H of 208.0°C was determined by TG/DTA..

The following Table 3-1 shows the angle of refraction 2-Theta values (in degrees) for the XRDPs of Fig. 1-A to 1-H for Forms A to G in comparison to those for Form A, with characteristic peaks for each form in comparison to Form A being underlined: :

Table 3-1

A		B	F	C	D	E	G	H
Measured								
2-Theta	Relative intensity (I %)							
6.0	100	6.0	6.0	6.0	6.2	<u>6.4</u>	6.0	6.0
10.0	11	9.8	10.0	10.0	10.0	10.3		10.2
12.1	14	<u>11.8</u>	12.1	<u>11.9</u>	<u>12.4</u>	12.1	12.1	12.1
		12.7						
12.9	21	12.9	12.9	12.9	12.9	12.9	13.1	13.1

			<u>13.8</u>		<u>13.3</u>			
14.0	10	14.0	14.0	14.0		13.3	14.0	14.0
14.5	12	14.3		14.5	<u>14.8</u>	14.5	14.5	14.5
15.5	18	<u>15.2</u>	15.5	15.5	15.5	15.2	15.5	15.5
16.0	17	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	15.8	16.2
16.3	20	16.3	<u>16.6</u>	16.3	<u>16.6</u>	<u>16.8</u>	16.3	16.5
17.5	10	17.5	17.5	<u>17.8</u>	17.5	17.5	17.5	17.5
18.2	13	18.0	18.2	18.2	18.2	18.2	18.2	18.2
18.4	12	18.4	18.4	18.4	18.4	18.4	18.4	18.4
		<u>19.3</u>	<u>19.1</u>	<u>19.3</u>	<u>19.3</u>	<u>19.3</u>	<u>19.3</u>	<u>19.3</u>
19.7	59	19.7	19.7	19.7	19.7	19.7	19.7	19.7
20.4	20	20.1	<u>20.1</u>	<u>20.1</u>	20.2	<u>20.1</u>	<u>20.1</u>	<u>20.1</u>
22.1	44	22.1	22.1	22.1	22.1	22.1	22.1	22.2
24.3	26	24.3	24.3	24.3	24.3	24.3	24.3	24.3
29.2	23	29.2	29.2	29.2	29.2	29.2	29.2	29.5

Thus it can be shown that in addition to Form A (Example 1) further polymorphs (forms) of Compound A phosphate salt can be found.

Comparison Example: HCl salt of 4-(R)-(6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl)-3-fluoro-benzonitrile

- 5 2 g of 4-(R)-(6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl)-3-fluoro-benzonitrile free base was dissolved in 40 ml ethanol and 1 equivalent HCl (equal molar amount of HCl to the

molar amount of the free base) was added over the course of several minutes. Since the system did not produce crystallization, the solvent was evaporated. The solids were suspended in methyl tertbutyl ether for 2 hours at room temperature. The solids were collected by filtration. The solids were dried at 22 °C under nitrogen flow. About 1.6g were collected.

The resulting 4-(R)-(6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl)-3-fluoro-benzonitrile HCl salt has a 1:1 molar ratio of base to chloride. It showed the XRPD shown in Fig. 3.

The following peaks (in 2 Theta) were found in the XRPD (using the method described in Example 1):

Table Comparison-1

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	13.3	36	13	24.1	33
2	14.1	51	14	24.3	37
3	14.7	19	15	24.5	24
4	16.2	18	16	25.7	20
5	16.5	17	17	25.9	13
6	16.7	24	18	26.6	52
7	20.6	15	19	26.9	37
8	21.0	15	20	27.6	17
9	22.0	14	21	28.0	26
10	23.0	25	22	28.4	40
11	23.1	32	23	29.0	15

12	23.5	53	24	29.7	14
----	------	----	----	------	----

In contrast to both the phosphate and the nitrate salts, the HCl salt showed excessive hygroscopicity, as is shown in the following table:

Moisture gain (%) comparison between forms (r.h. = relative humidity)

r.h.%	free			
	base	Nitrate	Phosphate	HCl
0	0.0	0.0	0.0	0.0
5	0.0	0.0	0.0	0.0
25	0.1	0.1	0.1	0.5
50	0.2	0.2	0.1	0.2
75	0.3	0.2	0.2	0.2
85	0.5	0.2	0.3	3.3
95	1.0	0.2	0.8	23.6

5

It will be apparent to those skilled in the art, that many modifications, both to materials, and methods, may be practiced with out departing from the purpose and interest of this invention.

Claims

1. A phosphate salt of 4-(R)-(6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl)-3-fluorobenzonitrile.

2. The phosphate salt according to claim 1 in a crystalline form.

3. The phosphate salt of 4-(R)-(6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl)-3-fluorobenzonitrile according to claim 1 or 2, with a molar ratio of 4-(R)-(6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl)-3-fluorobenzonitrile to phosphate of about 1 : 1.

4. The phosphate salt according to claim 2 or 3 having a melting point at least 50 °C higher than that of the free base.

5. The phosphate salt according to claim 4 having a melting point, using thermogravimetry/differential thermal analysis (TG/DTA), between 209 and 212 °C.

6. Crystalline Form A of the phosphate salt according to claim 2 or any one of its dependent claims having a melting temperature of $210 \pm 0.5^\circ\text{C}$ determined by TG/DTA.

7. Crystalline Form A of the phosphate salt according to claim 2 or any one of its dependent claims with an XRPD showing at least one or all of the following peaks, given as angle of refraction 2-theta (θ) values, where each peak may vary by ± 0.5 , in particular ± 0.2 degrees: 12.9, 16.3 and 20.4 degrees.

8. Crystalline Form A of the phosphate salt according to claim 2 or any one of its dependent claims with an XRPD showing at least 4, 5, 6, 7, 8, 9 or all of the following peaks, given as angle of refraction 2-theta (θ) values, where each peak may vary by ± 0.5 , in particular ± 0.2 degrees: 6.0, 12.9, 15.5, 16.0, 16.3, 19.7, 20.4, 22.1, 24.3 and 29.2 degrees.

9. Crystalline Form A of the phosphate salt according to claim 2 or any one of its dependent claims with an XRPD showing at least 7, 9, 11, 13, 15, 17 or all of the following peaks, where each peak may vary by ± 0.5 , in particular ± 0.2 degrees: 6.0,

10.0, 12.1, 12.9, 14.0, 14.5, 15.5, 16.0, 16.3, 17.5, 18.2, 18.4, 19.7, 20.4, 22.1, 24.3, 29.2.

10. Crystalline Form A of the phosphate salt according to claim 2 or any one of its dependent claims, wherein the two largest peaks in the XRPD diagram have a relative intensity of 1 to 0.5 to 0.7, especially of 1 to 0.55 to 0.65, more especially of 0.57 to 0.61, e.g. of 1 to 0.59 (obtainable by integration of each of the peaks in the XRPD diagrams), in particular the larger peak being at a 2-theta (θ) value of 6.0 ± 0.5 , in particular ± 0.2 degrees and the smaller peak at a 2-theta (θ) value of 19.7 ± 0.5 , in particular ± 0.2 degrees, respectively.

11. Crystalline Form A of the phosphate salt according to claim 2 or any one of its dependent claims showing an XRPD as shown in Fig. 1-A.

12. A nitrate salt of 4-(R)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl-3-fluoro-benzonitrile.

13. A process for making a phosphate salt, especially in crystalline form, respectively, of 4-(R)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl-3-fluoro-benzonitrile, the process comprising:

- (a) providing a solution of 4-(R)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl-3-fluoro-benzonitrile in either a protic or an aprotic polar solvent;
- (b) adding nitric acid or especially phosphoric acid; and
- (c) isolating the formed crystalline form of a nitrate salt or especially a phosphate salt of 4-(R)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl-3-fluoro-benzonitrile; .

14. A salt or salt form according to any one of claims 1 to 11 for use in the manufacture of a medicament for the treatment of Cushing's syndrome.

15. A salt or salt form according to any one of claims 1 to 11 or a pharmaceutical composition comprising said salt or salt form for use in the treatment of Cushing's disease.

16. A method of treatment comprising administering said a salt or salt form according to any one of claims 1 to 11 to a mammal in need thereof in a therapeutically effective amount for treating Cushing's disease.
- 5 17. A pharmaceutical composition comprising a phosphate salt of 4-(R)-(6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl)-3-fluoro-benzonitrile and one or more pharmaceutically acceptable excipients.

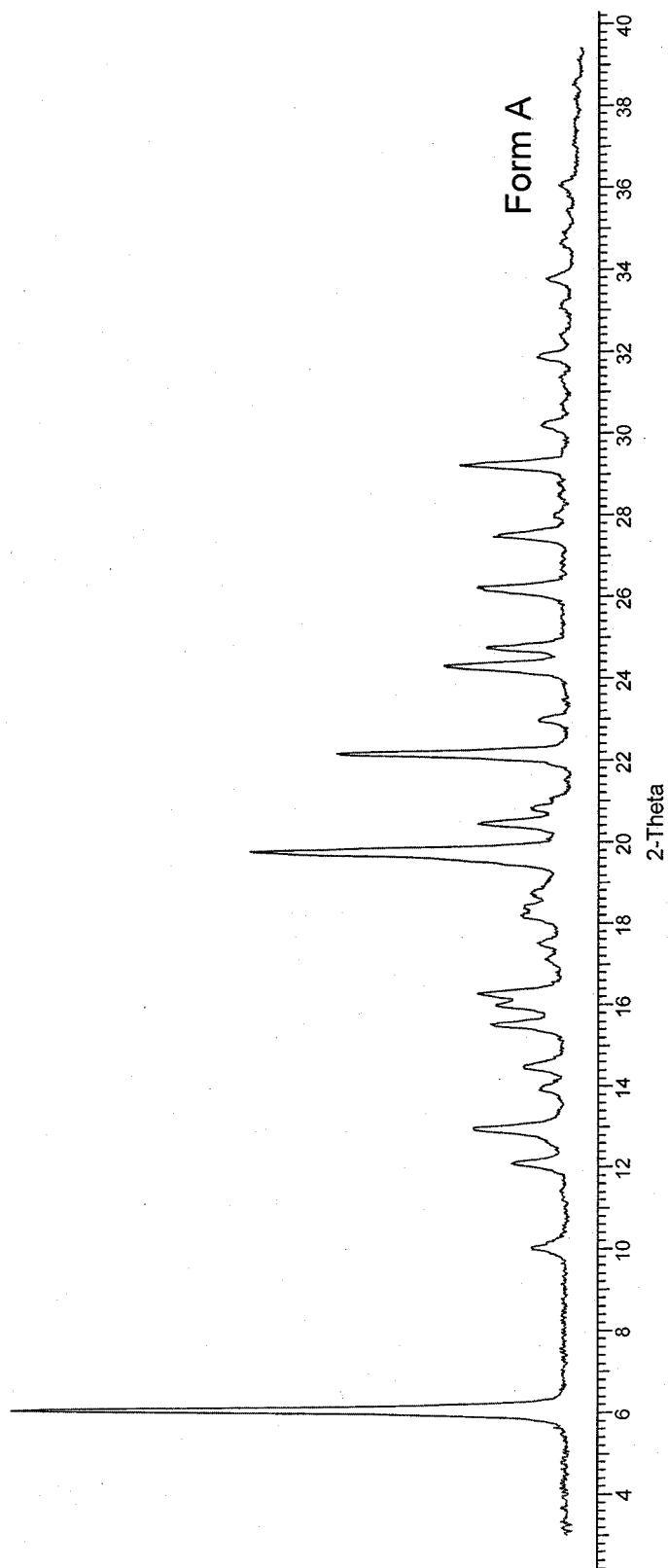


Fig. 1-A

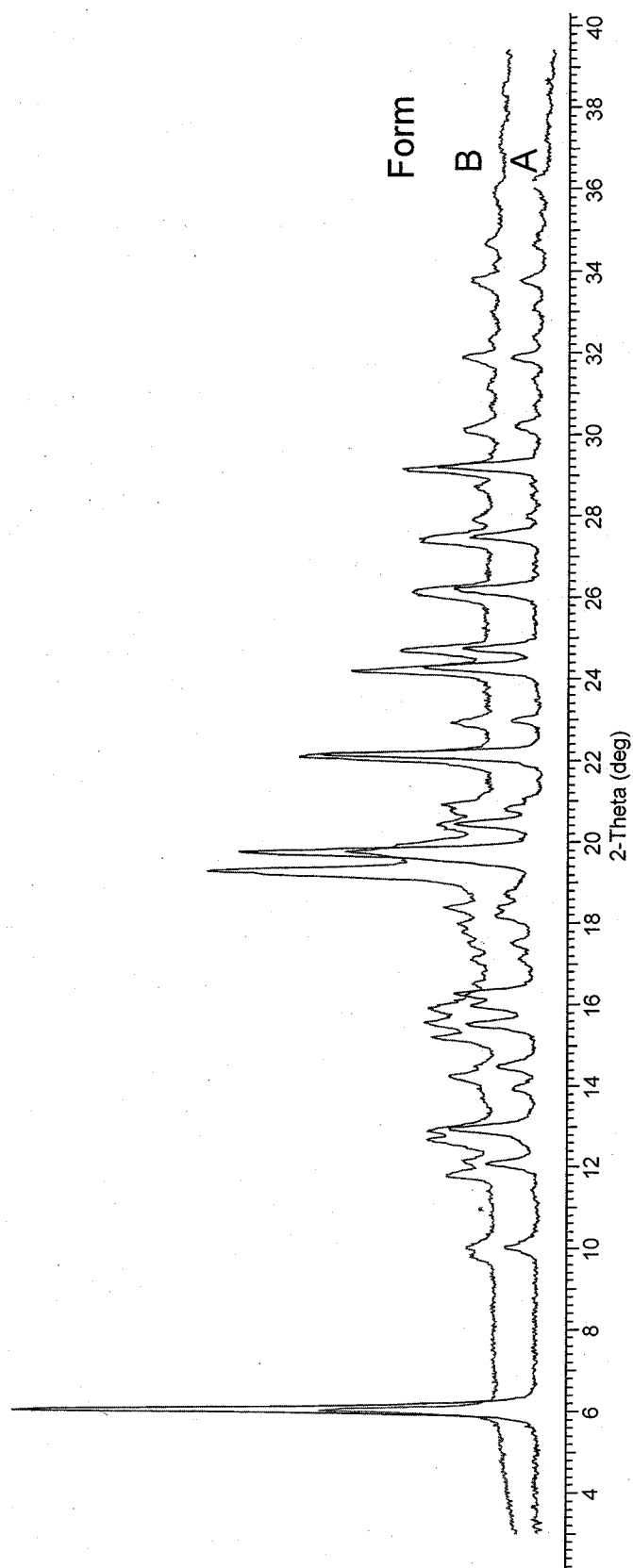


Fig. 1-B

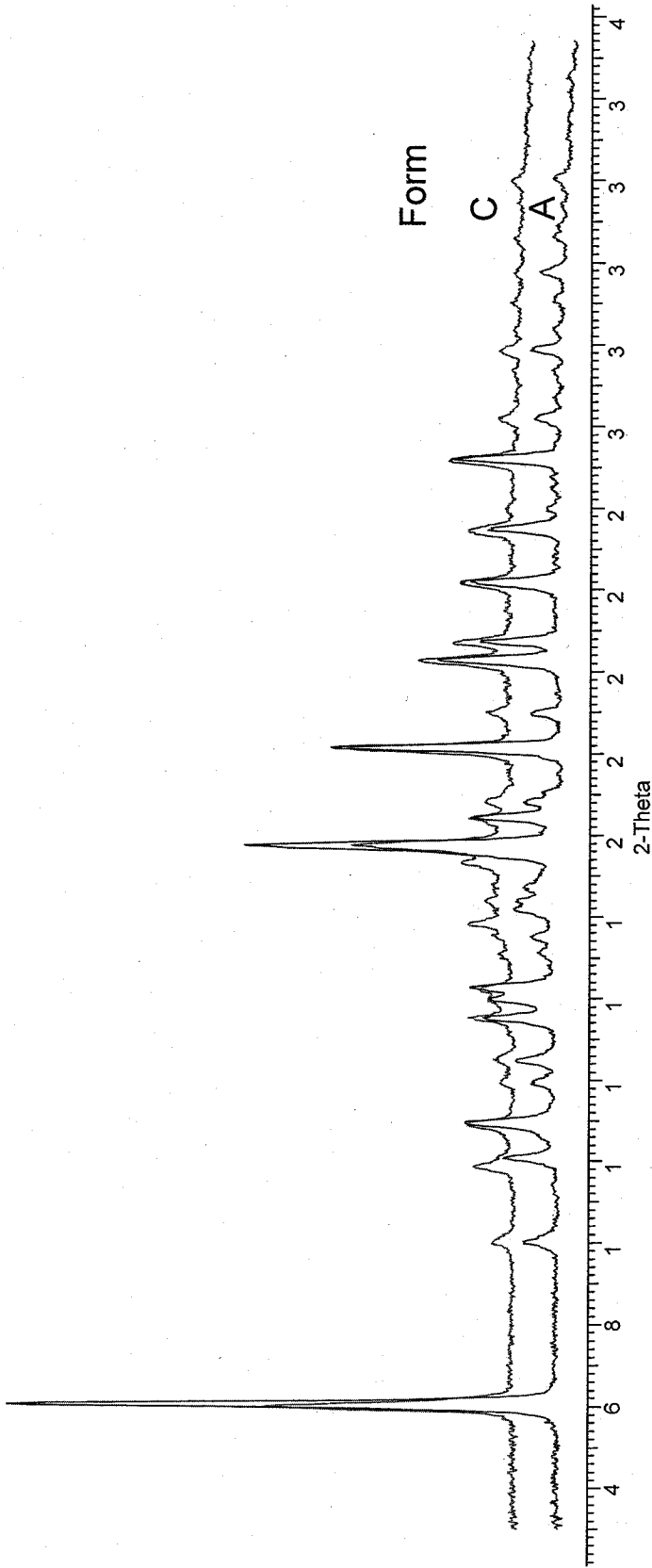


Fig. 1-C

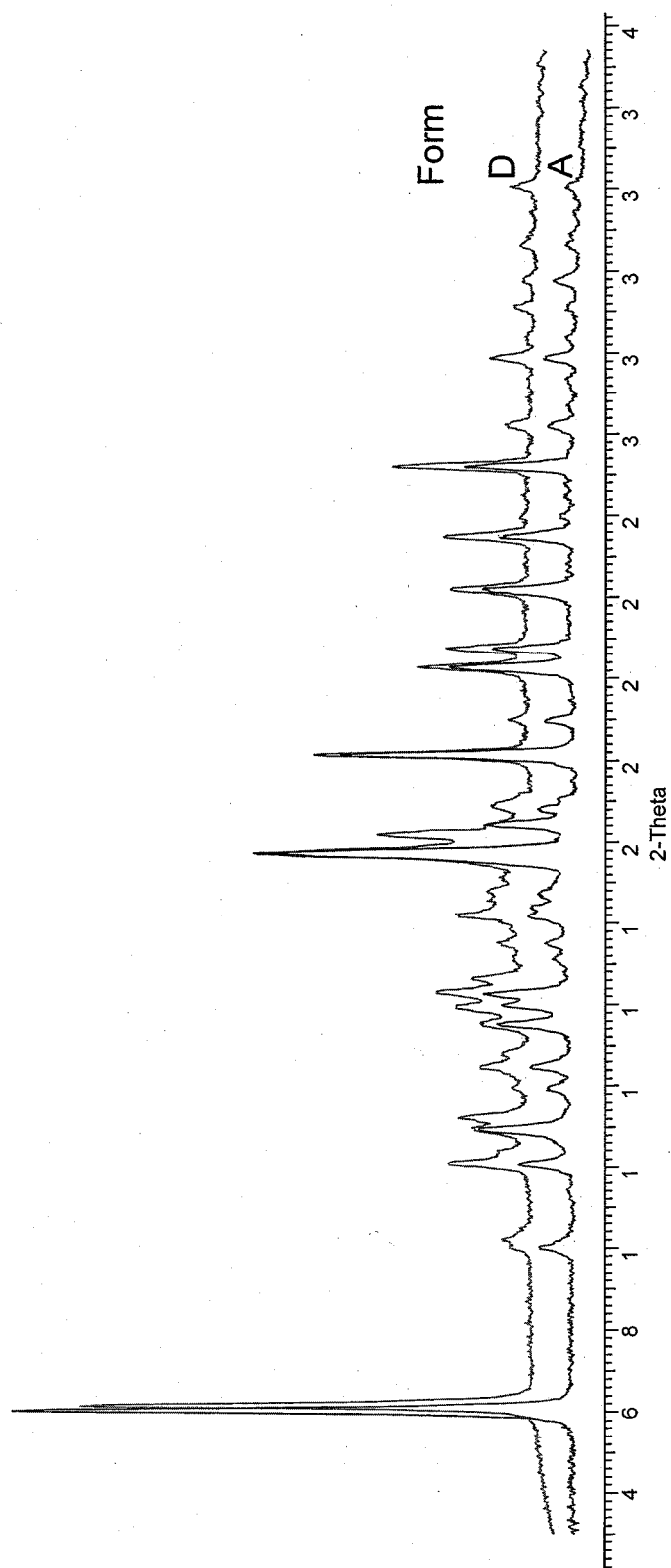


Fig. 1-D

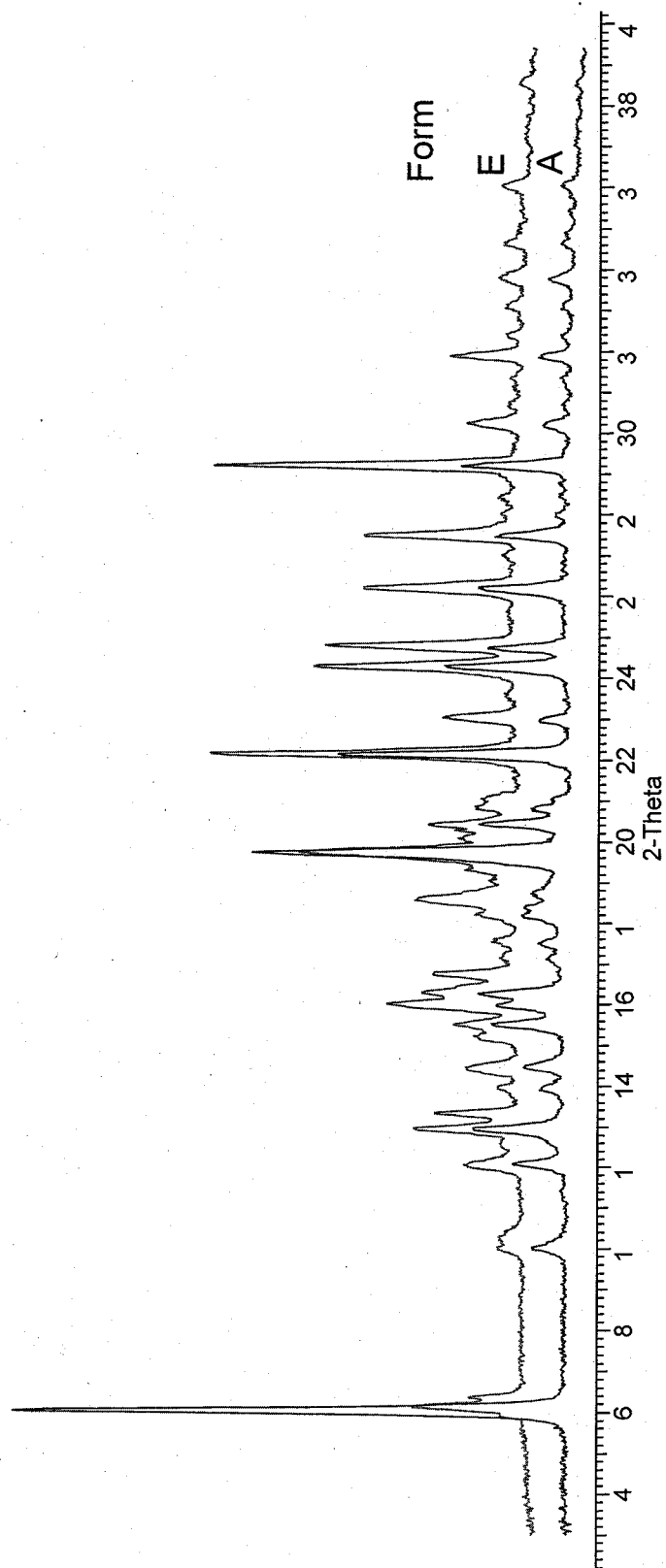


Fig. 1-E

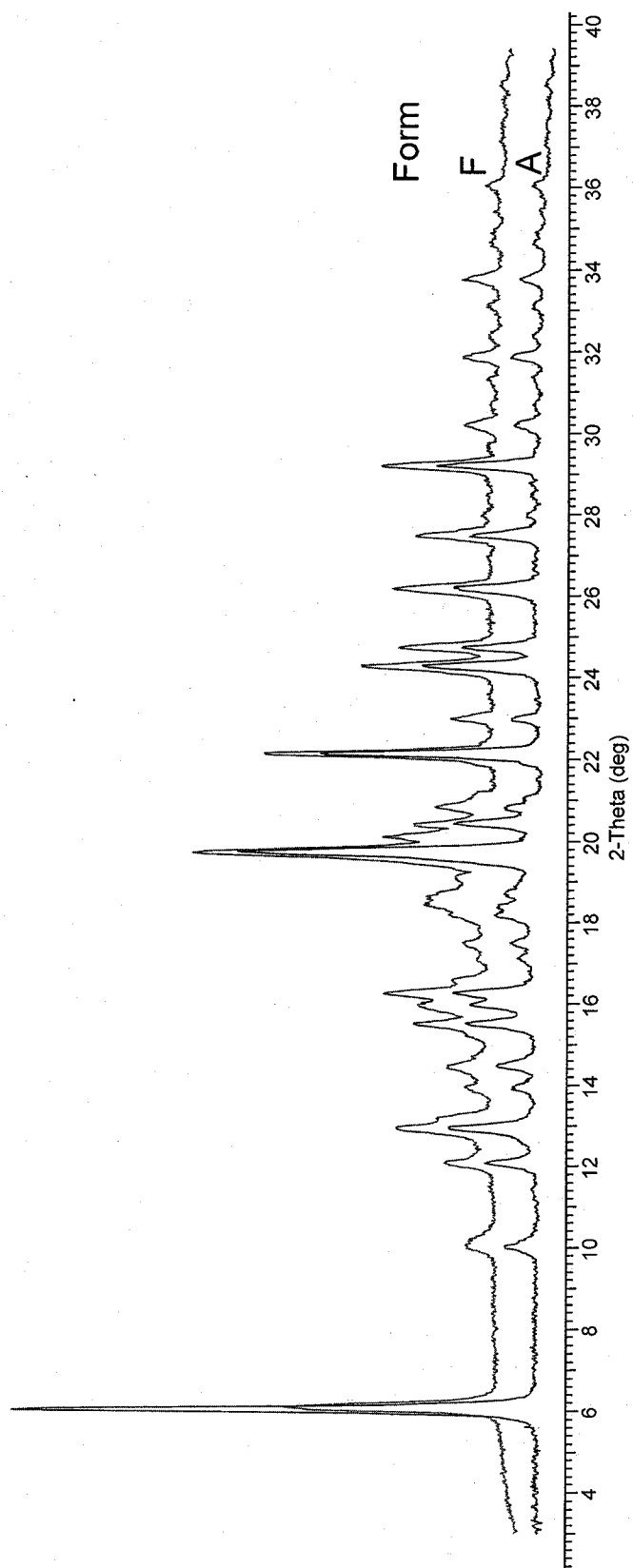


Fig. 1-F

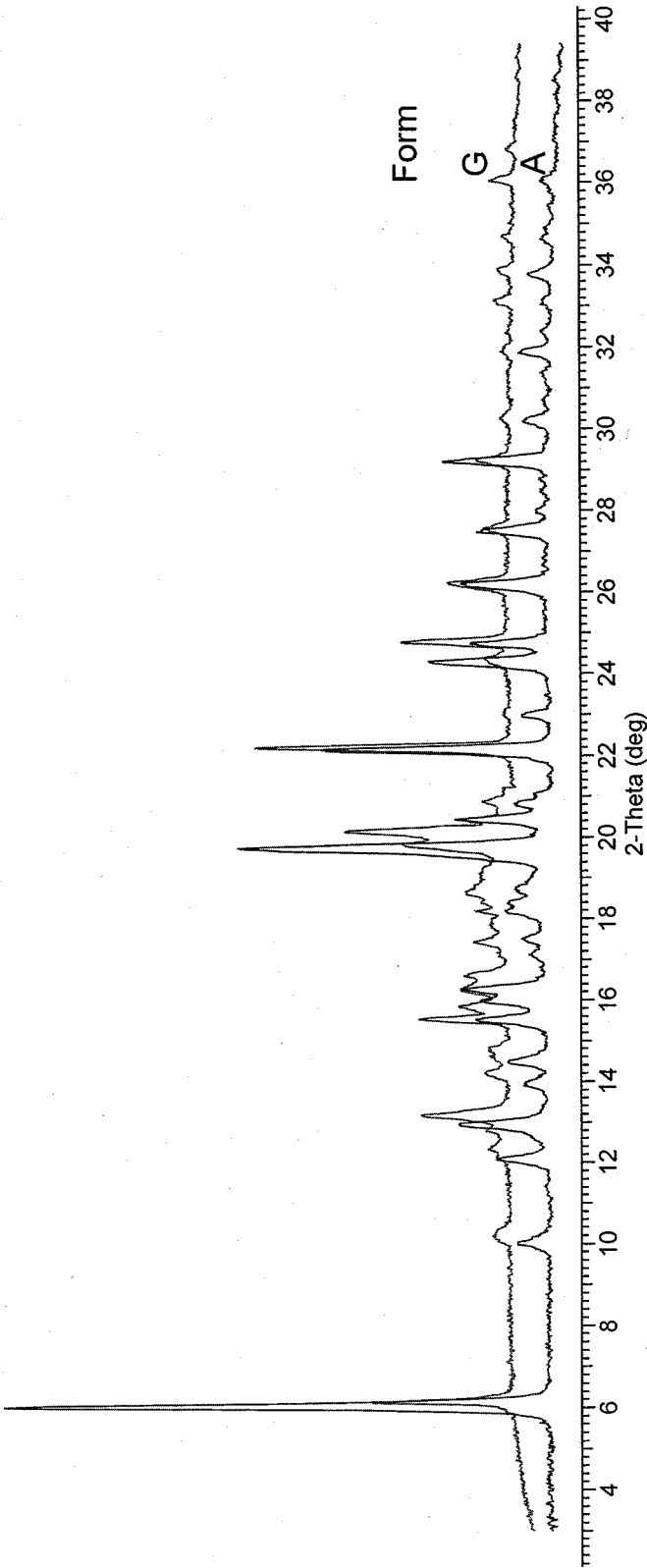


Fig. 1-G

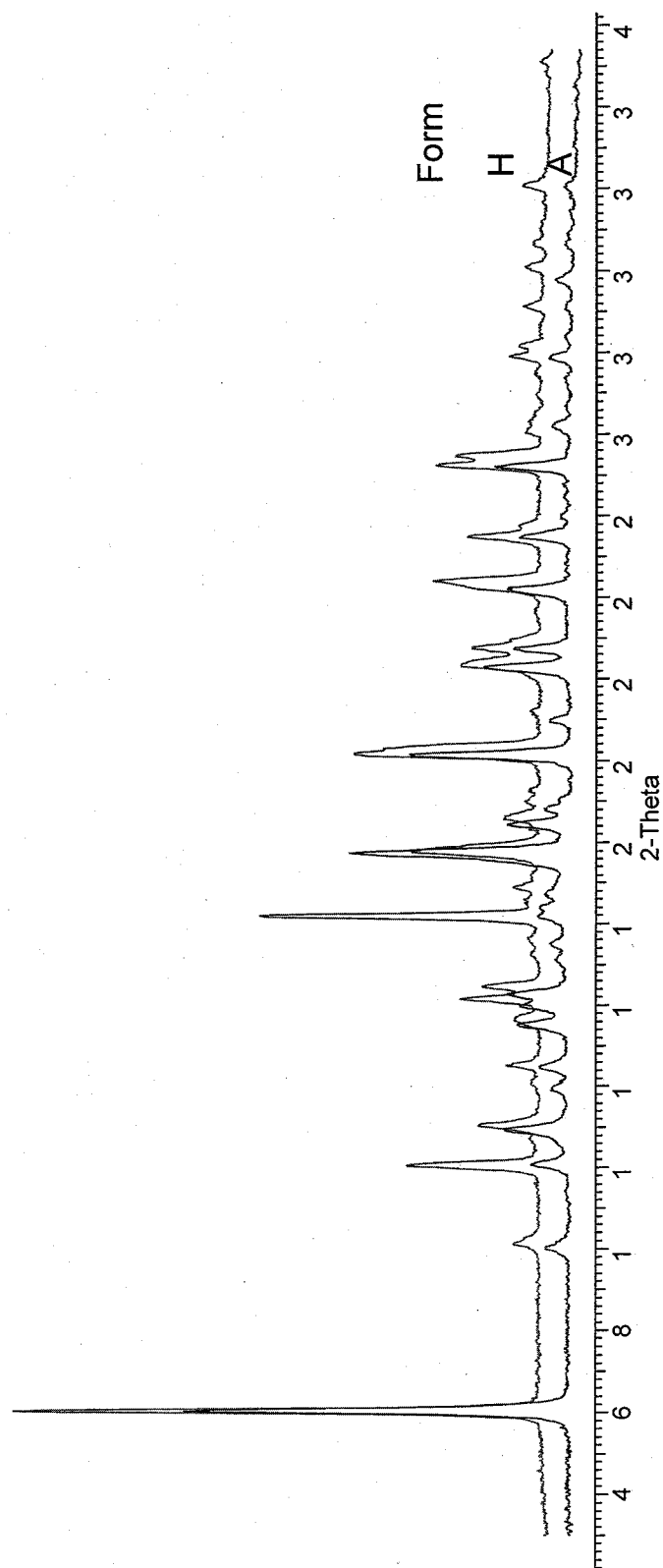


Fig. 1-H

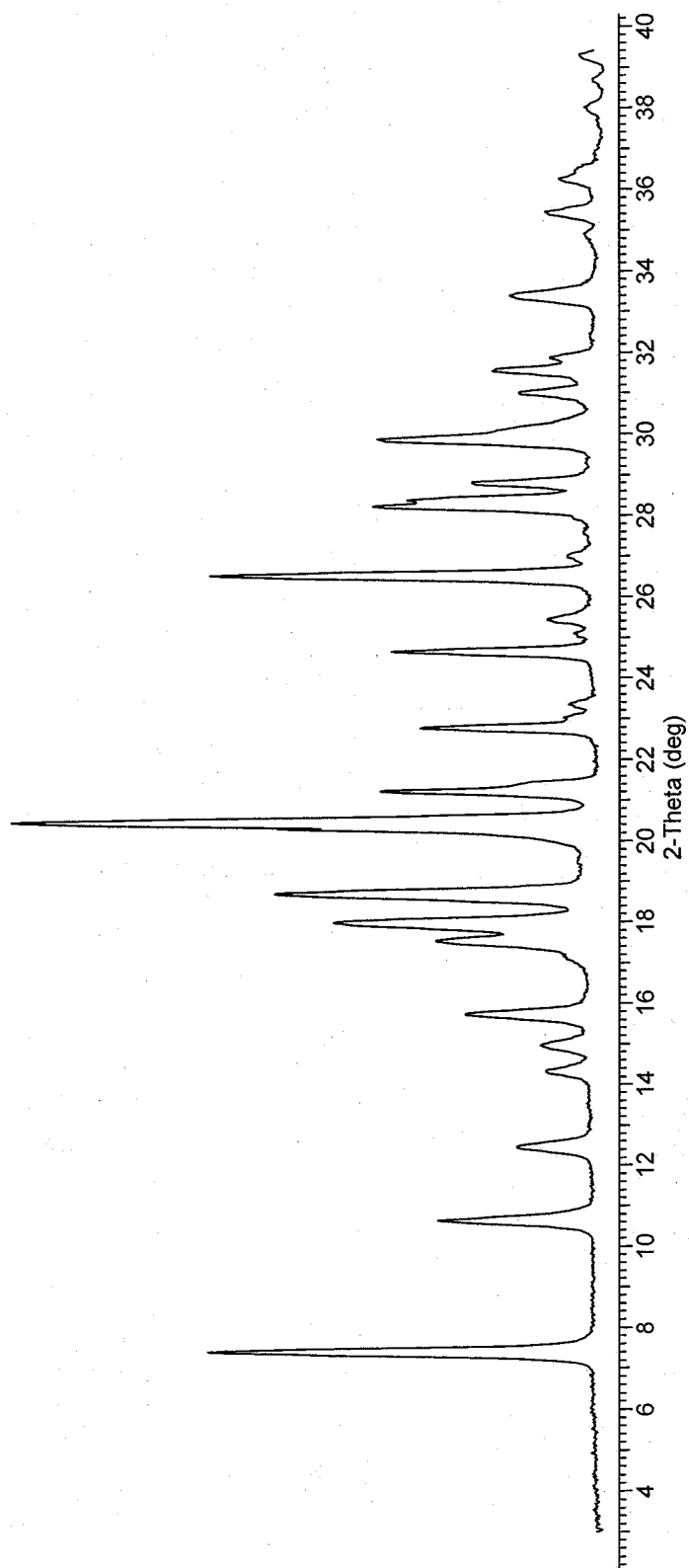


Fig. 2

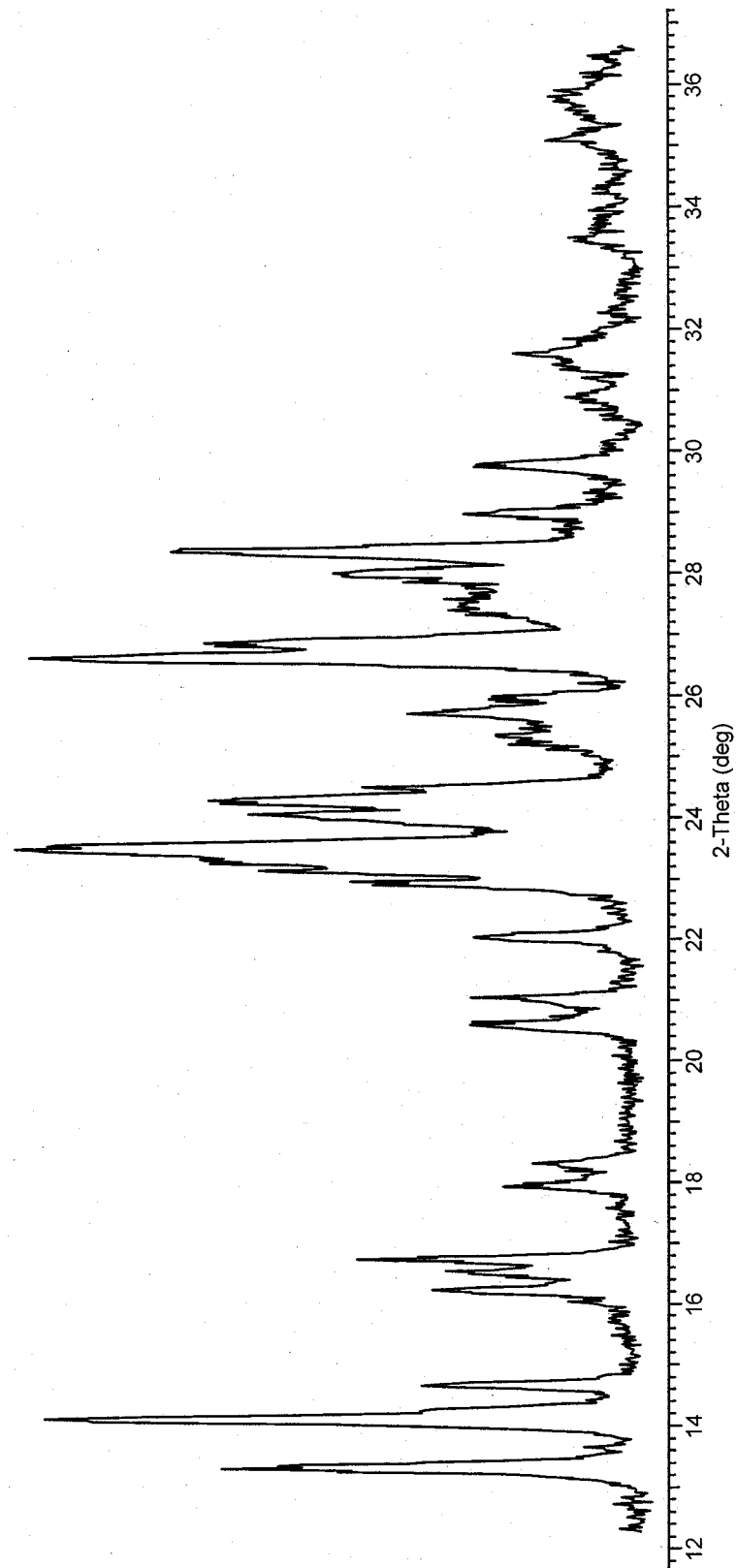


Fig. 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2013/021521

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 A61K31/407 A61P5/38
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011/088188 A1 (NOVARTIS AG [CH]; HU QI-YING [US]; KSANDER GARY [US]; MEREDITH ERIK [U] 21 July 2011 (2011-07-21) page 9, line 30 - page 10, line 20 page 10, line 31 - page 11, line 9 claims 3,4	1-17
X	WO 2007/024945 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; KSANDER GARY MICHAEL [US]) 1 March 2007 (2007-03-01) cited in the application pages 15,19 page 83; table 2 page 87; example 5)	1-17
	----- -/--	



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 March 2013

Date of mailing of the international search report

03/04/2013

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seitner, Irmgard

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2013/021521

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP001156954, ISSN: 0340-1022, DOI: 10.1007/3-540-69178-2_5 ISBN: 978-3-540-36760-4 the whole document -----	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2013/021521

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011088188	A1	21-07-2011	
		AU 2011205290 A1	02-08-2012
		CA 2786443 A1	21-07-2011
		CN 102711916 A	03-10-2012
		EP 2523731 A1	21-11-2012
		KR 20120116482 A	22-10-2012
		MA 33904 B1	02-01-2013
		SG 182393 A1	30-08-2012
		US 2012295888 A1	22-11-2012
		WO 2011088188 A1	21-07-2011

WO 2007024945	A1	01-03-2007	
		AR 057772 A1	19-12-2007
		AU 2006283105 A1	01-03-2007
		BR PI0615095 A2	03-05-2011
		CA 2619660 A1	01-03-2007
		CN 101248078 A	20-08-2008
		CN 102408429 A	11-04-2012
		EA 200800488 A1	29-08-2008
		EC SP088201 A	26-03-2008
		EP 1919916 A1	14-05-2008
		EP 2256118 A1	01-12-2010
		EP 2270011 A1	05-01-2011
		GT 200600381 A	28-03-2007
		JP 2009506048 A	12-02-2009
		JP 2013006852 A	10-01-2013
		KR 20080046637 A	27-05-2008
		MA 29771 B1	01-09-2008
		NZ 565476 A	30-06-2011
		PE 02632010 A1	06-04-2010
		PE 05172007 A1	21-06-2007
		SG 165319 A1	28-10-2010
		US 2007049616 A1	01-03-2007
		US 2012277215 A1	01-11-2012
		WO 2007024945 A1	01-03-2007
		ZA 200800589 A	29-04-2009

Nuevas formas y Sales de un Dihidropirrollo [1,2- c] imidazolilo, Inhibidor de la Aldosterona

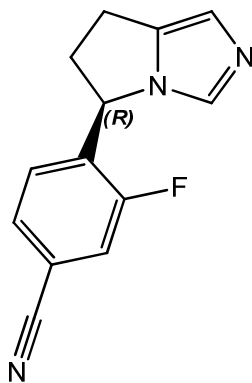
Sintasa o Aromatasa

Resumen de la Invención

La presente invención se refiere a sales específicas y formas de sal de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)- 3- fluoro- benzonitrilo (también referido como "Compuesto A" dentro de esta solicitud), estas sales y formas de sal para su uso en métodos de tratamiento de enfermedades y afecciones, el uso de estas sales y formas de sal en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades y afecciones, métodos de tratamiento que comprende la administración de dichas sales o formas de sal en un mamífero en necesidad del mismo en cantidades terapéuticamente eficaces para el tratamiento de una enfermedad o condición que afecta dicho mamífero, formulaciones farmacéuticas que comprenden dichas sales o formas de sal.

Fundamento de la Invención

El compuesto 6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il- 3- fluoro- benzonitrilo, su enantiómero 4-(R)- de fórmula (I)



y su fabricación se describen en el documento WO 2007/024945 A1, entre muchos otros compuestos descritos en la misma. Se sabe que es activo como inhibidor de la aldosterona sintasa y aromatasa.

Por ejemplo, se pudo demostrar en un estudio clínico de prueba de concepto en pacientes con aldosteronismo primario, la eficiencia de una base libre de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il) - 3- fluoro- benzonitrilo en la inhibición de la aldosterona sintasa (véase, por ejemplo Amar L. et al., Hypertension 56 (5), 831- 838 noviembre 2010 (Epub 2010 Sep).

No se describen sales específicas de los compuestos mencionados en dicha solicitud de patente.

El compuesto A en forma de base libre tiene un punto de fusión bastante bajo de alrededor de 111,5 °C, que constituye un cierto riesgo con respecto a la estabilidad física del compuesto durante la fabricación, almacenamiento y procesamiento hacia formulaciones farmacéuticas. Por lo tanto había una necesidad de encontrar condiciones de procesamiento específico o formas específicas de este compuesto que permitan el procesamiento estable.

Descripción General de la Invención

Sorprendentemente, fue difícil obtener la sal del Compuesto A. Aproximadamente 20 diversos agentes formadores de sal se evaluaron con el Compuesto A, pero se formaron sólo 3 sales: sal de fosfato, sal de nitrato y sal de hidrocloreuro. Otros agentes formadores de sal no produjeron material sólido en absoluto o por lo menos no en cantidades o calidades útiles.

La sal de fosfato muestra las propiedades más superiores. Se puede aislar y fabricar mejor y por lo tanto es ventajosa sobre el compuesto de base libre, con propiedades adicionales, tales como un punto de fusión más alto sobre la base libre y otras sales, de menor higroscopicidad y solubilidad acuosa mejorada. La sal de nitrato también muestra ventajas comparables.

Descripción Detallada del Invento

La invención, en un primer aspecto, se refiere a una sal de fosfato de Compuesto A, especialmente en formas cristalinas, en particular en forma cristalina A como se describe a continuación.

El término "sal de fosfato" tal como se utiliza en la presente solicitud, se refiere a la sal de adición de ácido del compuesto A con ácido fosfórico. Más particularmente, se refiere al

dihidrogenofosfato del compuesto A protonado una vez, es decir, en el que el compuesto A es protonado una vez y por lo tanto, cada molécula lleva una sola carga positiva, mientras que el contraión es H_2PO_4^- .

El segundo aspecto de la invención se refiere a una sal de nitrato de Compuesto A, especialmente en formas cristalinas.

En aspectos adicionales, la invención se refiere a las sales o formas de sal se menciona en la presente en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades y afecciones, a dichas sales o formas de sal (especialmente en la forma de composiciones farmacéuticas) para su uso en el tratamiento de enfermedades y condiciones, a los métodos de tratamiento que comprenden la administración de dicha sales o formas de sal a un mamífero en necesidad del mismo en cantidades terapéuticamente eficaces para el tratamiento de una enfermedad o condición que afecta a dicho mamífero, formulaciones farmacéuticas que comprenden dichas sales o formas de sal.

Por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención se refiere a una composición farmacéutica que incluye (especialmente una cantidad profiláctica o terapéuticamente eficaz de) una sal de fosfato de Compuesto A y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en particular para su uso en el tratamiento de condiciones o enfermedades descritas en la presente, especialmente las condiciones o enfermedades mediadas por la aldosterona sintasa o aromatasa. Las composiciones farmacéuticas de este aspecto de la invención se pueden formular, por ejemplo, para la administración oral.

Según aún otro aspecto, la invención proporciona un proceso para la fabricación de una sal nitrato o una sal de fosfato, especialmente en forma cristalina, respectivamente, del compuesto A, el proceso que comprende:

(a) proporcionar una solución de Compuesto A, ya sea en un disolvente polar prótico o aprótico, especialmente en una solución acuoso- alcohólica o alcohólica (alcohol especialmente en referencia a hidroxí- alquilo C_{1-7} alcanos) (donde dicha solución puede tener una temperatura en el intervalo por ejemplo, entre 0°C y el punto de ebullición de la solución, por ejemplo, hasta 90°C , por ejemplo en el rango entre 10 y 50°C);

(b) adición de ácido nítrico o ácido fosfórico; y

(c) aislar la forma cristalina formada de una sal de nitrato o una sal de fosfato del Compuesto A;

donde, si se desea una sal obtenible (luego educto) se puede convertir en otra sal por adición de ácido correspondiente que contribuye el otro anión a una solución de sal de educto.

Las variantes de este proceso se proporcionan y se incluyen como realizaciones de la invención, por ejemplo, en el que se añaden los cristales iniciales de la sal de nitrato o sal de fosfato respectiva de Compuesto A, el disolvente se elimina al menos parcialmente (por ejemplo por evaporación), la temperatura se baja para mejorar la cristalización o en el que se añadieron anti- disolventes para mejorar la precipitación, o cualquier combinación de tales medidas de proceso.

Este proceso también puede ser un paso (por ejemplo, la etapa de purificación final) en la fabricación de la sal respectiva, por ejemplo, al final del proceso descrito para la fabricación de la base libre en el documento WO 2007/024945 A1, y el método general de fabricación correspondiente se incorpora por referencia en la presente y se aplica específicamente a la preparación del Compuesto A.

Formas B, C, D, E, F, G y H de la sal de fosfato se pueden obtener por ejemplo, como se describe en los Ejemplos, donde la temperatura es la temperatura ambiente ($23^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$) y los disolventes pueden ser reemplazados por disolventes correspondientes.

En una primera realización particular, la invención se refiere a una sal de fosfato del Compuesto A, en particular, con una relación molar del Compuesto A a fosfato de aproximadamente 1: 1, en particular en forma cristalina.

En una realización especial, la invención se refiere a una sal de fosfato cristalino de Compuesto A que tiene un punto de fusión que es al menos 50°C , al menos 55°C o al menos 85°C más alta que la de la base libre.

En una realización, la sal de fosfato del Compuesto A tiene una temperatura de fusión de al menos 170 ° C o al menos 197 ° C.

En una realización, la sal de fosfato del Compuesto A tiene una temperatura de fusión entre 205 ° C y 214 ° C, entre 206 ° C y 213 ° C, entre 208 ° C y 213 ° C, entre 209 ° C y 212 ° C o entre 209 ° C y 211 ° C.

Las temperaturas de fusión de la presente, si no se indica lo contrario, se obtienen mediante termogravimetría / análisis térmico diferencial (TG / DTA). TG / DTA se determina usando un Seiko EXSTAR TG / DTA 6000, rango de temperatura entre temperatura ambiente y 250 ° C, velocidad de barrido de 10 ° C / min, flujo de nitrógeno de 100 ml / min.

En otra realización especial, la invención se refiere a "Forma A" de la sal de fosfato cristalina de Compuesto A, especialmente con un XRPD que muestra al menos uno, más preferiblemente dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, 11, 12, 13, 14, 15, 16 o todos los siguientes picos, dados valores 2- theta (θ) como ángulo de refracción, obtenible como se describe en los ejemplos, donde cada pico pueden variar por ± 1 o $\pm 0,5$, en particular $\pm 0,2$ grados: 6,0, 10,0, 12,1, 12,9, 14,0, 14,5, 15,5, 16,0, 16,3, 17,5, 18,2, 18,4, 19,7, 20,4, 22,1, 24,3, 29,2, con los picos subrayados que definen una realización preferida y todos los picos que definen una realización más preferida.

En una realización, la "Forma A" de la sal de fosfato cristalina del Compuesto A tiene una temperatura de fusión de 210 ± 5 ° C, 210 ± 2 ° C, 210 ± 1 ° C o $210 \pm 0,5$ ° C o 210,2 ° C.

En una realización, la invención se refiere a Forma A, con un XRPD que muestra al menos uno, más preferiblemente dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o todos los siguientes picos, dados valores 2- theta (θ) como ángulo de refracción, obtenible como se describe en los ejemplos, donde cada pico pueden variar por ± 1 o $\pm 0,5$, en particular $\pm 0,2$ grados: 6.0, 12.9, 15.5, 16.0, 16.3, 19.7, 20.4, 22.1, 24.3, 29.2.

En una realización, los dos picos más grandes de la forma A en el diagrama de XRPD tienen una intensidad relativa de 1 a 0,5 a 0,7, especialmente de 1 a 0,55 a 0,65, más especialmente de 0,57 a 0,61, por ejemplo, de 1 a 0,59 (obtenible por la integración de cada uno de los picos en los diagramas de XRPD) En una realización particular, el pico más grande está en

un valor 2- theta (θ) de $6,0 \pm 1$ o $\pm 0,5$, en particular $\pm 0,2$ grados y el pico más pequeño en un valor 2- theta (θ) de $19,7 \pm 1$ o $\pm 0,5$, en particular $\pm 0,2$ grados, respectivamente.

Otra realización se refiere a forma A, con un XRPD que muestra al menos uno o todos los siguientes picos, dados valores 2- theta (θ) como ángulo de refracción, obtenible como se describe en los ejemplos, donde cada pico pueden variar por ± 1 o $\pm 0,5$, en particular $\pm 0,2$ grados: 12.9 16.3 y 20.4 grados.

Se prefiere la sal de fosfato que muestra un XRPD como se muestra en la figura 1- A.

Una realización específica de la invención se refiere a "Forma A" de la sal de fosfato cristalina del Compuesto A, que tiene un punto de fusión entre 209 y 212 ° C.

En una realización, la invención se refiere a una "Forma B" de sal de fosfato cristalina de Compuesto A con un XRPD que muestra al menos uno, más preferiblemente dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 o todos los siguientes picos, dados valores 2- theta (θ) como ángulo de refracción, obtenible como se describe en los ejemplos, donde cada pico pueden variar por ± 1 o $\pm 0,5$, en particular $\pm 0,2$ grados: 6,0, 9,8, 11,8, 12,7, 12,9, 14,0, 14,3, 15,2, 16,0, 16,3, 17,5, 18,0, 18,4, 19,3, 19,7, 20,1 24,3, 29,2, con los picos subrayados que definen una realización preferida, todos los picos que definen una realización más preferida. Más preferible es la sal de fosfato cristalina Forma B que muestra un XRPD como se muestra en la figura 1- B.

Una realización de la invención se refiere a "Forma B" de la sal de fosfato cristalina del Compuesto A, que tiene un punto de fusión De 209 ± 5 °C, por ejemplo entre 207 y 211 °C, por ejemplo de 209.0 °C.

En una realización, la invención se refiere a una "Forma C" de sal de fosfato cristalina de Compuesto A con un XRPD que muestra al menos uno, más preferiblemente dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 o todos los siguientes picos, dados valores 2- theta (θ) como ángulo de refracción, obtenible como se describe en los ejemplos, donde cada pico pueden variar por ± 1 o $\pm 0,5$, en particular $\pm 0,2$ grados: 6,0, 10,0, 11,9, 12,9, 14,0, 14,5, 15,5, 16,0, 16,3, 17,8, 18,2, 18,4, 19,3, 19,7, 20,1 24,3, 29,2, con los picos subrayados que definen una realización preferida, todos los picos que definen una realización

más preferida.. Más preferible es la sal de fosfato cristalina Forma C que muestra un XRPD como se muestra en la figura 1- C.

Una realización de la invención se refiere a "Forma C" de la sal de fosfato cristalina del Compuesto A, que tiene un punto de fusión De 191 ± 5 °C, por ejemplo entre 189 y 193 °C, por ejemplo de 190.7 °C.

En una realización, la invención se refiere a una "Forma D" de sal de fosfato cristalina de Compuesto A con un XRPD que muestra al menos uno, más preferiblemente dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 o todos los siguientes picos, dados valores 2- theta (θ) como ángulo de refracción, obtenible como se describe en los ejemplos, donde cada pico pueden variar por ± 1 o $\pm 0,5$, en particular $\pm 0,2$ grados: 6,2, 10,0, 12,4, 12,9, 13,3, 14,8, 15,5, 16,0, 16,6, 17,5, 18,2 , 18,4, 19,3, 19,7, 20,2 24,3, 29,2, con los picos subrayados que definen una realización preferida, todos los picos que definen una realización más preferida.. Más preferible es la sal de fosfato cristalina Forma D que muestra un XRPD como se muestra en la figura 1- D.

Una realización de la invención se refiere a "Forma D" de la sal de fosfato cristalina del Compuesto A, que tiene un punto de fusión De 211 ± 5 °C, por ejemplo entre 208 y 213 °C, por ejemplo de 210.8 °C.

En una realización, la invención se refiere a una "Forma E" de sal de fosfato cristalina de Compuesto A con un XRPD que muestra al menos uno, más preferiblemente dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 o todos los siguientes picos, dados valores 2- theta (θ) como ángulo de refracción, obtenible como se describe en los ejemplos, donde cada pico pueden variar por ± 1 o $\pm 0,5$, en particular $\pm 0,2$ grados: 6,4, 10,3, 12,1, 12,9, 13,3, 14,5, 15,2, 16,0, 16,8, 18,2 , 18,4, 19,3, 19,7, 20,1 24,3, 29,2, con los picos subrayados que definen una realización preferida, todos los picos que definen una realización más preferida.. Más preferible es la sal de fosfato cristalina Forma E que muestra un XRPD como se muestra en la figura 1- E.

Una realización de la invención se refiere a "Forma E" de la sal de fosfato cristalina del Compuesto A, que tiene un punto de fusión De 214 ± 5 °C, por ejemplo entre 211 y 216 °C, por ejemplo de 213.6 °C.

En una realización, la invención se refiere a una "Forma F" de sal de fosfato cristalina de Compuesto A con un XRPD que muestra al menos uno, más preferiblemente dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 o todos los siguientes picos, dados valores 2- theta (θ) como ángulo de refracción, obtenible como se describe en los ejemplos, donde cada pico pueden variar por ± 1 o $\pm 0,5$, en particular $\pm 0,2$ grados: 6,0, 10,0, 12,1, 12,9, 13,8, 14,0, 15,5, 16,0, 16,6, 17,5, 18,2 , 18,4, 19,1, 19,7, 20,1 24,3, 29,2, con los picos subrayados que definen una realización preferida, todos los picos que definen una realización más preferida.. Más preferible es la sal de fosfato cristalina Forma F que muestra un XRPD como se muestra en la figura 1- F.

Una realización de la invención se refiere a "Forma F" de la sal de fosfato cristalina del Compuesto A, que tiene un punto de fusión De 201 ± 5 °C, por ejemplo entre 199 y 203 °C, por ejemplo de 201.1 °C.

En una realización, la invención se refiere a una "Forma G" de sal de fosfato cristalina de Compuesto A con un XRPD que muestra al menos uno, más preferiblemente dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, 11, 12, 13, 14, 15, 16, o todos los siguientes picos, dados valores 2- theta (θ) como ángulo de refracción, obtenible como se describe en los ejemplos, donde cada pico pueden variar por ± 1 o $\pm 0,5$, en particular $\pm 0,2$ grados: 6,0, 12,1, 13,1, 14,0, 14,5, 15,5, 15,8, 16,3, 17,5, 18,2 , 18,4, 19,3, 19,7, 20,1 24,3, 29,2, con los picos subrayados que definen una realización preferida, todos los picos que definen una realización más preferida.. Más preferible es la sal de fosfato cristalina Forma G que muestra un XRPD como se muestra en la figura 1- G.

Una realización de la invención se refiere a "Forma G" de la sal de fosfato cristalina del Compuesto A, que tiene un punto de fusión De 180 ± 5 °C, por ejemplo entre 177 y 183 °C, por ejemplo de 179.8 °C.

En una realización, la invención se refiere a una "Forma H" de sal de fosfato cristalina de Compuesto A con un XRPD que muestra al menos uno, más preferiblemente dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, 11, 12, 13, 14, 15, 16, o todos los siguientes picos, dados valores 2- theta (θ) como ángulo de refracción, obtenible como se describe en los ejemplos, donde cada pico pueden variar por ± 1 o $\pm 0,5$, en particular $\pm 0,2$ grados: 6,0, 10,2, 12,1, 13,1, 14,0, 14,5, 15,5, 16,2, 16,5, 18,2, 18,4, 19,3, 19,7, 20,1, 22,2, 24,3, 29,5, con los picos subrayados que definen una realización preferida, todos los picos que definen una realización más preferida. Más preferible es la sal de fosfato cristalina Forma H que muestra un XRPD como se muestra en la figura 1- H.

Una realización de la invención se refiere a "Forma H" de la sal de fosfato cristalina del Compuesto A, que tiene un punto de fusión De 208 ± 5 °C, por ejemplo entre 206 y 210 °C, por ejemplo de 208.0 °C.

En una realización, la invención se refiere a una sal de nitrato del Compuesto A, en particular, con una relación molar del Compuesto A a nitrato de aproximadamente 1:1, en particular en forma cristalina.

En una realización especial, la invención se refiere a una sal de nitrato cristalina del Compuesto A que tiene un punto de fusión que es al menos 40 ° C más alta que la de la base libre, especialmente (utilizando TG / DTA como se describió anteriormente) entre 160 y 163 ° C.

En otra realización especial, la invención se refiere a una sal de nitrato cristalina de Compuesto A con un XRPD que muestra al menos uno, más preferiblemente dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 o todos los siguientes picos, dados valores 2- theta (θ) como ángulo de refracción, obtenible como se describe en los ejemplos, donde cada pico pueden variar por ± 1 o $\pm 0,5$, en particular $\pm 0,2$ grados: 7,4, 10,6, 12,5, 15,0, 15,7, 17,5, 18,0, 18,7, 20,4, 21,2, 22,8, 24,6, 26,5, 28,2, 28,8, 29,9, 31,0, 31,5, con los picos subrayados que definen una realización preferida, todos los picos que definen una realización más preferida. Se prefiere la sal de nitrato que muestra un XRPD como se muestra en la figura 2.

Una realización específica de la invención se refiere a una sal de nitrato cristalina del Compuesto A que muestra las características de XRPD anteriores y un punto de fusión entre 160 y 163 ° C utilizando TG / DTA.

El compuesto 6,7- dihidro- 5H- pirrolo[1,2- c] imidazol- 5- il- 3- fluoro- benzonitrilo como forma libre) y, especialmente, sus enantiómeros, especialmente 4 - (R) - (6,7 - dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)- 3- fluoro- benzonitrilo, puede ser fabricado como se describe en la solicitud de patente internacional WO 2007/024945 que se incorpora por referencia en la presente (véase especialmente la Tabla 2, y la resolución quiral en la página 87, F. 5).

"Aproximadamente", cuando se utilice significa especialmente $\pm 10\%$, $\pm 5\%$ o $\pm 3\%$ (en referencia al valor numérico dado, respectivamente), si no se indica lo contrario. En cada una de las realizaciones de la invención, "aproximadamente" se pueden eliminar.

"Cantidad profilácticamente o terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno mencionado anteriormente o a continuación, es suficiente para efectuar dicho tratamiento o prevención de la enfermedad o trastorno, profiláctico se refiere especialmente a la prevención de la aparición o recurrencia o la mejora de la aparición o recurrencia de tal enfermedad o trastorno, terapéutico se refiere especialmente a la mejora o supresión completa de uno o más síntomas hasta a la cura de tal enfermedad o trastorno. La "cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva" variará dependiendo de la sal(es) o forma(s) de sal utilizadas, la enfermedad o trastorno y su gravedad y la edad, peso, etc., del paciente a tratar.

El término "composición farmacéutica" pretende abarcar un producto que comprende el ingrediente activo(s), opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición preparada mezclando el ingrediente activo, el ingrediente activo adicional(es) y excipientes farmacéuticamente aceptables.

El término "composición farmacéutica" también comprende un producto de combinación, que comprende una sal o forma de sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en combinación

con uno o más de otros agentes terapéuticos (compuestos farmacéuticamente activos) y preferiblemente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otros agentes terapéuticos incluyen al menos uno o dos o más agentes seleccionados de los siguientes grupos:

- (i) antagonista de receptor de angiotensina II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- (ii) inhibidores de la HMG- Co- A reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,
- (iii) inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- (iv) bloqueador de canales de calcio (CCB) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- (v) inhibidor dual de la enzima convertidora de angiotensina / endopeptidasa neutra (ACE / NEP) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- (vi) antagonista de endotelina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- (vii) inhibidor de renina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- (vii) diurético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- (ix) un agente mimético de ApoA- I;
- (x) un agente anti- diabético;
- (xi) un agente reductor de la obesidad;
- (xii) un bloqueador de receptor de aldosterona;
- (xiii) un bloqueador de receptor de endotelina;
- (xiv) un inhibidor de CETP;

- (xv) un inhibidor de bomba de membrana de Na- K- ATPasa;
- (xvi) un bloqueador de receptor beta- adrenérgico o un bloqueador de receptor alfa- adrenérgico;
- (xvii) un inhibidor de endopeptidasa neutra (NEP); y
- (xviii) un agente inotrópico.

Tales compuestos son, por ejemplo, definidos en el documento WO 2007/024945 A1, y se incluyen aquí por referencia.

También cuando no se mencionan específicamente, el agente terapéutico(s) puede estar en la forma libre (no salina) o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, respectivamente.

Un compuesto de la presente invención se puede administrar ya sea simultáneamente, antes o después del otro agente terapéutico (ingrediente activo), ya sea por separado por la misma vía o una vía diferente de administración o juntos en la misma formulación farmacéutica.

Así, el producto de combinación puede comprender la sal o forma de sal según la invención en uno, uno o más de otros agentes terapéuticos en una formulación separada, pero en la forma de un kit de partes para la administración simultánea o crónicamente escalonada, o en una combinación fija.

Por lo tanto, las combinaciones como se describen anteriormente se pueden administrar a un sujeto a través de administración simultánea, separada o secuencial (uso). La administración simultánea (uso) puede llevarse a cabo en forma de una combinación fija con dos o tres o más activo ingredientes, o mediante la administración simultánea de dos o tres o más compuestos que se formulan de forma independiente. La administración secuencial (uso) significa preferentemente administración de uno (o más) compuestos o ingredientes activos de una combinación en un momento determinado, otros compuestos o ingredientes activos en diferentes momentos, es decir, en una manera crónicamente escalonada, preferiblemente de tal manera que la combinación muestra más eficiencia que los compuestos individuales administrados de forma independiente (especialmente que muestra sinergismo).

Administración separada (uso) significa preferentemente la administración de los compuestos o ingredientes activos de la combinación de forma independiente el uno del otro en

diferentes momentos, lo que significa que preferiblemente dos, o tres o más compuestos se administran de tal manera que ninguna superposición de los niveles de sangre medibles de ambos compuestos están presentes en una manera superpuesta (al mismo tiempo).

También combinaciones de dos o tres o más administraciones secuenciales, separadas y simultáneas son posibles, preferiblemente de tal manera que la combinación compuesto-fármacos muestran un efecto terapéutico conjunto que supera el efecto encontrado cuando la combinación compuesto-fármacos se usa de forma independiente a intervalos de tiempo tan grandes que ningún efecto mutuo sobre su eficacia terapéutica se puede encontrar, siendo especialmente preferido un efecto sinérgico.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticas contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal o forma de sal de Compuesto A de la invención tal como se define más arriba o más abajo, ya sea solo o en combinación con uno o más agentes terapéuticos, por ejemplo, cada uno a una dosis terapéutica efectiva como se reporta en la técnica, seleccionado a partir del grupo que consiste de un antiestrógeno; un anti- andrógeno; un agonista de gonadorelina; un inhibidor de topoisomerasa I; un inhibidor de topoisomerasa II; un agente activo de microtúbulos; un agente alquilante; un anti- metabolito anti- neoplásico; un compuesto de platino; un compuesto que direcciona / disminuye una proteína o actividad de cinasa de lípido o una proteína o actividad de fosfatasa lipídica, un compuesto anti- angiogénico; un compuesto que induce procesos de diferenciación celular; anticuerpos monoclonales; un inhibidor de ciclooxigenasa; un bisfosfonato; un inhibidor de heparanasa; un modificador de respuesta biológica; un inhibidor de isoformas oncogénicas de Ras; un inhibidor de telomerasa; un inhibidor de proteasa, un inhibidor de metaloproteinasa de matriz, un inhibidor de aminopeptidasa metionina; un inhibidor de proteosoma; agentes que van dirigidos, reducen o inhiben la actividad de Flt- 3; un inhibidor de HSP90; anticuerpos antiproliferativos; un inhibidor de HDAC; un compuesto que se dirige, disminuye o inhibe la actividad / función de quinasa mTOR de serina / treonina ; un antagonista del receptor de somatostatina; un compuesto anti- leucémico; dirigido al daño de células tumorales; un aglutinante EDG; un inhibidor de reductasa de ribonucleótido; un inhibidor de descarboxilasa de S- adenosilmetionina; un anticuerpo monoclonal de VEGF o VEGFR; terapia fotodinámica; un esteroide angiostático; un implante que contiene corticosteroides; un antagonista del receptor AT1; y un inhibidor de ECA.

Adicionalmente, la presente invención proporciona:

- una composición o combinación farmacéutica de la presente invención para utilizar como un medicamento;

- el uso de una composición o combinación farmacéutica de la presente invención para el retraso de la progresión y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediada por aldosterona sintasa, o sensible a inhibición de aldosterona sintasa, o caracterizado por actividad anormal o expresión de aldosterona sintasa.

- el uso de una composición o combinación farmacéutica de la presente invención para el retraso de la progresión y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediada por la aromatasas, o sensible a la inhibición de aldosterona sintasa, o caracterizado por actividad anormal o expresión de aromatasas.

- el uso de una composición o combinación farmacéutica de la presente invención para el retraso de la progresión y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionada de hipokalemia, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, fibrilación auricular, insuficiencia renal, en particular, insuficiencia renal crónica, restenosis, apnea del sueño, aterosclerosis, síndrome X, obesidad, nefropatía, post- infarto de miocardio, enfermedades coronarias del corazón, aumento de formación de colágeno, fibrosis tal como la fibrosis cardíaca o de miocardio y remodelación después de hipertensión y disfunción endotelial.

La sal(es) o forma(s) de sal de la presente invención son útiles como inhibidores de aldosterona sintasa (ver por ejemplo el documento WO 2007/024945 incorporado por referencia en la presente en relación con las enfermedades y trastornos relacionados con la aldosterona sintasa). En particular, la sal(es) o forma(s) de sal de la presente invención como inhibidores de aldosterona sintasa son útiles para tratamiento de un trastorno o enfermedad caracterizada por la actividad anormal de aldosterona sintasa. Preferiblemente, la sal(es) o forma(s) de sal de la presente invención también son útiles para el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionada a partir de hipokalemia, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, fibrilación auricular, insuficiencia renal, en particular, insuficiencia renal crónica, restenosis, apnea del sueño, aterosclerosis, síndrome X, obesidad, nefropatía, post- infarto de miocardio, enfermedades coronarias del corazón, inflamación, aumento de formación de colágeno, fibrosis

tal como la fibrosis cardíaca o de miocardio y remodelación después de hipertensión y disfunción endotelial.

El trastorno o enfermedad a ser tratada con una sal o forma de sal según las invenciones está especialmente seleccionada entre hipertensión (esencial o resistente), falla cardíaca congestiva por aldosteronismo primario e insuficiencia cardíaca aguda.

Otras enfermedades o trastornos de interés específico se seleccionan del grupo que consiste en insuficiencia cardíaca, caquexia, síndrome coronario agudo, síndrome de estrés crónico, enfermedad de Cushing, síndrome de Cushing, síndrome metabólico o hipercortisolemia. En una realización muy preferida, la enfermedad es la enfermedad de Cushing.

"Disolventes próticos o apróticos" se pueden seleccionar de disolventes acuosos o no acuosos o mezclas de disolventes, por ejemplo, que comprende uno o más seleccionados a partir de agua, alcoholes C_{1-7} , cetonas C_{1-8} , alcanodíoles C_{1-7} , alquilnitrilos C_{1-7} , alquilo C_{1-7} -alcanoatos C_{2-7} , con metanol, acetona, glicol de propileno, acetato de etilo, o especialmente etanol siendo especialmente preferido.

"Anti- disolvente" es un disolvente que cuando se añade a una solución existente de una sustancia reduce la solubilidad de la sustancia. En el caso de las presentes sales, anti- disolventes son especialmente menos disolventes menos polares (más hidrófilos) que los utilizados para la disolución del Compuesto A antes de la adición de ácido nítrico o ácido fosfórico, por ejemplo, disolventes orgánicos que son al menos hasta cierto punto (por ejemplo, al menos hasta el 10% en volumen) miscible con agua.

A lo largo de esta especificación, cuando se utilizan las formas plurales "sales" o "formas de sal", esto también incluyen una sola sal o una sola forma de sal.

Descripción de las Figuras

Las figuras muestran el XRDP de las siguientes sales y formas de sal del Compuesto A:

La figura 1- A muestra el patrón de difracción de polvo con rayos X de la Forma A de sal de fosfato inicial.

La figura 1- B muestra el patrón de difracción de polvo con rayos X de la Forma B de sal de fosfato.

La figura 1- C muestra el patrón de difracción de polvo con rayos X de la Forma C de sal de fosfato.

La figura 1- D muestra el patrón de difracción de polvo con rayos X de la Forma D de sal de fosfato.

La figura 1- E muestra el patrón de difracción de polvo con rayos X de la Forma E de sal de fosfato.

La figura 1- F muestra el patrón de difracción de polvo con rayos X de la Forma F de sal de fosfato.

La figura 1- G muestra el patrón de difracción de polvo con rayos X de la Forma G de sal de fosfato.

La figura 1- H muestra el patrón de difracción de polvo con rayos X de la Forma H de sal de fosfato.

La figura 2 muestra el patrón de difracción de polvo con rayos X de la sal de nitrato.

La figura 3 muestra el patrón de difracción de polvo con rayos X de la sal de cloruro.

Ejemplos

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención sin limitar su alcance, a pesar de que también forman realizaciones específicas de la invención.

Abreviaturas utilizadas:

IPA alcohol isopropílico

RH humedad relativa

XRDP patrón de difracción de polvo con rayos X

Si no se menciona lo contrario, todas las reacciones se realizan a temperatura ambiente (21 a 24 °C, por ejemplo 23 °C).

Ejemplo 1: Sal de fosfato de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)- 3- fluoro- benzonitrilo (Forma A)

Se disolvió 2 g de base libre en 40 ml de etanol y se añadió 1 equivalente de ácido fosfórico en el transcurso de varios minutos. Después de la adición, los sólidos se recogieron por filtración. Los sólidos se secaron a 22 ° C bajo flujo de nitrógeno. Se recogieron aproximadamente 1,8 g.

La proporción molar de fosfato de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)- 3- fluoro- benzonitrilo en la sal obtenida es 1:1.

En el agua, la sal de fosfato era soluble a la concentración objetivo de 0,1% y estable durante 2 días a 50 ° C. La base libre se mantuvo prácticamente insoluble. Se convierte de un sólido de flujo libre en un material aceitoso dentro de un corto período de tiempo después del contacto con el agua, y se mantuvo como tal durante el período de 2 días a 50 ° C.

Higroscopicidad

Isotermas de absorción / desorción se midieron utilizando microbalanza de humedad VTI 100 (VTI Corporation, Hialeah, FL, EE.UU.). Las mediciones se llevaron a cabo a 25°C. Las muestras se secaron bajo una corriente de N₂ a 25°C

Se encontró que la higroscopicidad de la sal de fosfato era sólo 0% de absorción de agua a 5% de HR y 0,9% de absorción de agua a una humedad relativa de 75%.

Determinación de solubilidad

Sólidos de exceso se equilibraron en cada solvente durante más de 24 horas a 25 ° C ± 0,1. La concentración en el sobrenadante se midió por gravimetría para disolventes orgánicos y por HPLC de disolventes acuosos y glicol de propileno.

Se obtuvieron los siguientes resultados para la sal de fosfato en comparación con la base libre:

Tabla 1 - 1 Perfil de solubilidad (mg / ml)

Solvente:	Base libre	Sal de Fosfato:
pH 1	> 50	> 50
pH 6,8	28,6	> 50
Agua	7,2	> 50
Etanol	> 50	5,8
Acetona	> 50	1,5
Glicol de propileno	34,4	1,5
Acetato de Etilo	> 50	n.d.

Esto muestra que la solubilidad de la sal de fosfato es comparativamente baja en disolventes no acuosos que son por lo tanto anti- disolventes para la sal, por lo que es posible lograr una buena precipitación y por lo tanto buenos rendimientos y buena pureza. Por otro lado, la solubilidad en agua es mejor que la de la base libre que es ventajoso para proporcionar formulaciones orales o parenterales.

El punto de fusión se determinó por TG / DTA como se describe anteriormente y se determinó que era 210,2 ° C

Determinación de la XRPD:

Tabla 1- 2 Parámetros y dispositivo utilizado:

Método- XRPD

Instrumento	D8; Bruker (Karlsruhe, Alemania)
Irradiación	CuK α (40 kV, 40 mA)
Tiempo de Barrido	4 minutos (2 minutos por marco)
Rango de barrido	2° - 40° (valor 2 theta)

El XRPD obtenido para esta primera forma de fosfato (Forma A) se muestra en la figura 1- A.

La siguiente tabla muestra el ángulo correspondiente de valores 2- theta de refracción (en grados [°]) para los picos importantes:

Tabla 1- 3

Forma A	Pico
Medida	
2 theta	
(grados)	
6,0	1
10,0	2
12,1	3
12,9	4
14,0	5

14,5	6
15,5	7
16,0	8
16,3	9
17,5	10
18,2	11
18,4	12
19,7	13
20,4	14
22,1	15
24,3	16
29,2	17

Ejemplo 2: Sal de nitrato de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)- 3- fluoro- benzonitrilo

2 g de base libre de 4 - (R) - 6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il- 3- fluoro- benzonitrilo se disolvió en 40 ml de etanol y se agregó 1 equivalente de ácido nítrico (mismas cantidades molares como cantidades molares de base libre) en el transcurso de varios minutos. Después de la adición, los sólidos se recogieron mediante filtración. La muestra se secó a entre 21 ° C y 23 ° C mediante flujo de nitrógeno seco. La cantidad recuperada fue de 1,7 g.

La sal de nitrato de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)- 3- fluoro- benzonitrilo resultante tiene una relación molar 1:1 de base a cloruro. Se muestra el XRPD representado en la figura 2.

Se encontró que la higroscopicidad (medida bajo las condiciones mencionadas en el Ejemplo 1), de la sal de nitrato de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)- 3- fluoro- benzonitrilo era 0% de absorción de agua a 5% de humedad relativa y 0,2% a 75% de humedad relativa.

En el agua, la sal de nitrato era soluble a la concentración objetivo de 0,1% y estable durante 2 días a 50 ° C. La base libre se mantuvo prácticamente insoluble. Se convierte de un sólido de flujo libre en un material aceitoso dentro de un corto período de tiempo después del contacto con el agua, y se mantuvo como tal durante el período de 2 días a 50 ° C.

La solubilidad se determinó como se muestra para el Ejemplo 1 y se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 2 - 2 Perfil de solubilidad (mg / ml)

Solvente:	Base libre	sal de nitrato:
pH 1	> 50	> 50
pH 6,8	28,6	21,8
Agua	7,2	38,2
Etanol	> 50	4,2
Acetona	> 50	2,8
Glicol de propileno	34,4	13,0

Acetato de > 50 1,5
Etilo

Utilizando el método de TG / DCA descrito anteriormente, se determinó que el punto de fusión del nitrato estaba entre 160 y 163 ° C.

Los siguientes picos de ángulo de refracción (2 teta en grados) se encuentran en el XRPD (usando el método descrito en el Ejemplo 1), que también proporciona su intensidad aproximada:

Tabla 2- 2:

No.	2 Theta	Intensidad	2- Theta		
			No.	°	Intensidad
1	7,4	93	10	21,2	54
2	10,6	41	11	22,8	45
3	12,5	23	12	24,6	51
4	15,0	18	13	26,5	92
5	15,7	35	14	28,2	56
6	17,5	42	15	28,8	33
7	18,0	64	16	29,9	55
8	18,7	78	17	31,0	23
9	20,4	137	18	31,5	29

Ejemplo 3: Formas adicionales B a H de sal de fosfato de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)- 3- fluoro- benzonitrilo

Se obtuvieron las siguientes modificaciones de sal B a H como se describe a continuación:

Preparación de la Modificación de sal de fosfato B

Forma A de sal de fosfato de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)- 3- fluoro- benzonitrilo se equilibró en IPA durante 72 horas a 50 ° C. La muestra se recogió mediante filtración y se dejó secar al aire. Una temperatura de fusión de la forma B de 209,0 ° C se determinó mediante TG / DTA.

Preparación de la Modificación de sal de fosfato C

30 mg de sal de fosfato de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)- 3- fluoro- benzonitrilo se disolvió en agua a alta concentración después se enfrió a 5° C. Se añadió etanol para precipitar la forma C. La muestra se recogió mediante filtración y se dejó secar al aire. Una temperatura de fusión de la forma C de 206,4 ° C se determinó mediante TG / DTA.

Preparación de la Modificación de sal de fosfato D

30 mg de sal de fosfato de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)- 3- fluoro- benzonitrilo se disolvió en metanol a 50 ° C y la forma D se precipitó mediante la adición de acetona. La muestra se recogió mediante filtración y se dejó secar al aire. Una temperatura de fusión de la forma D de 210,8 ° C se determinó mediante TG / DTA.

Preparación de la Modificación de sal de fosfato E

20 mg de base libre de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)- 3- fluoro- benzonitrilo se disolvió en solución de 2- propanol/agua (4:1) a temperatura ambiente. Una cantidad molar equivalente de ácido fosfórico se agregó para proporcionar la forma E. La muestra se recogió mediante filtración y se dejó secar al aire. Una temperatura de fusión de la forma E de 199,2 ° C se determinó mediante TG / DTA.

Preparación de la Modificación de sal de fosfato F

20 mg de base libre de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)- 3- fluoro- benzonitrilo se disolvió en cetona de i- butilo de metilo (4:1) a 50 °C. Una cantidad molar equivalente de ácido fosfórico se agregó para proporcionar la forma F. La muestra se recogió mediante filtración y se dejó secar al aire. Una temperatura de fusión de la forma D de 201,1 ° C se determinó mediante TG / DTA.

Preparación de la Modificación de sal de fosfato G

20 mg de base libre de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)- 3- fluoro- benzonitrilo se disolvió en metanol (+20% agua) a 5 °C. Una cantidad molar equivalente de ácido fosfórico se agregó para proporcionar la forma G. La muestra se recogió mediante filtración y se dejó secar al aire. Una temperatura de fusión de la forma G de 170,8 ° C se determinó mediante TG / DTA.

Preparación de la Modificación de sal de fosfato H

20 mg de base libre de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)- 3- fluoro- benzonitrilo se disolvió en etanol (+20% agua) a 50 °C. Una cantidad molar equivalente de ácido fosfórico se agregó para proporcionar la forma H después que la solución se enfrió a temperatura ambiente. La muestra se recogió mediante filtración y se dejó secar al aire. Una temperatura de fusión de la forma H de 208,0 ° C se determinó mediante TG / DTA.

La siguiente Tabla 3- 1 muestra los valores 2- theta de ángulo de refracción (en grados) para los XRDPs de la figura 1- A a 1- H para las Formas A a G en comparación con los de la Forma A, con picos característicos para cada forma en comparación con la Forma A subrayada:
:

Tabla 3- 1

A		B	F	C	D	E	G	H
Medida								
	Intensidad Relativa							
2- Theta °	(I %)							
6,0	100	6,0	6,0	6,0	6,2	<u>6,4</u>	6,0	6,0
10,0	11	9,8	10,0	10,0	10,0	10,3		10,2
12,1	14	<u>11,8</u>	12,1	<u>11,9</u>	<u>12,4</u>	12,1	12,1	12,1
		12,7						
12,9	21	12,9	12,9	12,9	12,9	12,9	13,1	13,1
			<u>13,8</u>		<u>13,3</u>			
14,0	10	14,0	14,0	14,0		13,3	14,0	14,0
14,5	12	14,3		14,5	<u>14,8</u>	14,5	14,5	14,5
15,5	18	<u>15,2</u>	15,5	15,5	15,5	15,2	15,5	15,5
16,0	17	16,0	16,0	16,0	16,0	16,0	15,8	16,2
16,3	20	16,3	<u>16,6</u>	16,3	<u>16,6</u>	<u>16,8</u>	16,3	16,5
17,5	10	17,5	17,5	<u>17,8</u>	17,5	17,5	17,5	17,5
18,2	13	18,0	18,2	18,2	18,2	18,2	18,2	18,2
18,4	12	18,4	18,4	18,4	18,4	18,4	18,4	18,4
		<u>19,3</u>	<u>19,1</u>	<u>19,3</u>	<u>19,3</u>	<u>19,3</u>	<u>19,3</u>	<u>19,3</u>

19,7	59	19,7	19,7	19,7	19,7	19,7	19,7	19,7
20,4	20	20,1	<u>20,1</u>	<u>20,1</u>	20,2	<u>20,1</u>	<u>20,1</u>	<u>20,1</u>
22,1	44	22,1	22,1	22,1	22,1	22,1	22,1	22,2
24,3	26	24,3	24,3	24,3	24,3	24,3	24,3	24,3
29,2	23	29,2	29,2	29,2	29,2	29,2	29,2	29,5

De esta manera se puede demostrar que, además de la Forma A (Ejemplo 1) más polimorfos (formas) de la sal de fosfato del compuesto A se puede encontrar.

Ejemplo de Comparación Sal de HCl de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)- 3- fluoro- benzonitrilo

2 g de base libre de 4 - (R)- (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)- 3- fluoro- benzonitrilo se disolvió en 40 ml de etanol y se agregó 1 equivalente de HCl (cantidades molares equivalentes de HCl a la cantidad molar de la base libre) en el transcurso de varios minutos. Dado que el sistema no produjo la cristalización, el disolvente se evaporó. Los sólidos se suspendieron en metil terc- butil éter durante 2 horas a temperatura ambiente. Los sólidos se recolectaron mediante filtración Los sólidos se secaron a 22 ° C bajo flujo de nitrógeno. Aproximadamente 1.6g se recolectaron.

La sal de HCl de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)- 3- fluoro- benzonitrilo resultante tiene una relación molar 1:1 de base a cloruro. Mostró el XRPD mostrado en la figura 3.

Los siguientes picos (en 2 Theta) se encontraron en el XRPD (usando el método descrito en el Ejemplo 1):7

Tabla comparativa- 1

No.	Posición	Intensidad	No.	Posición	Intensidad
1	13,3	36	13	24,1	33
2	14,1	51	14	24,3	37
3	14,7	19	15	24,5	24
4	16,2	18	16	25,7	20
5	16,5	17	17	25,9	13
6	16,7	24	18	26,6	52
7	20,6	15	19	26,9	37
8	21,0	15	20	27,6	17
9	22,0	14	21	28,0	26
10	23,0	25	22	28,4	40
11	23,1	32	23	29,0	15
12	23,5	53	24	29,7	14

En contraste con tanto el fosfato y las sales de nitrato, la sal de HCl mostró higroscopicidad excesiva, como se muestra en la siguiente tabla:

Comparación de ganancia de humedad (%) entre las formas (HR = humedad relativa)

HR	base			
%	libre	Nitrato	Fosfato	HCl
0	0,0	0,0	0,0	0,0

5	0,0	0,0	0,0	0,0
25	0,1	0,1	0,1	0,5
50	0,2	0,2	0,1	0,2
75	0,3	0,2	0,2	0,2
85	0,5	0,2	0,3	3,3
95	1,0	0,2	0,8	23,6

Será evidente para los expertos en la técnica, que muchas modificaciones, tanto a materiales y métodos, pueden ponerse en práctica sin apartarse del propósito e interés de esta invención.

REIVINDICACIONES

1. Una sal de fosfato de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)- 3- fluoro- benzonitrilo.
2. La sal de fosfato de según la reivindicación 1 en una forma cristalina.
3. La sal de fosfato de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)- 3- fluoro- benzonitrilo según la reivindicación 1 o 2, con una relación molar de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)- 3- fluoro- benzonitrilo a fosfato de aproximadamente 1:1.
4. La sal de fosfato según la reivindicación 2 o 3, que tiene un punto de fusión de al menos 50° C más alta que la de la base libre.
5. La sal de fosfato según la reivindicación 4 que tiene un punto de fusión, usando la termogravimetría/análisis térmico diferencial (TG / DTA), entre 209 y 212° C.
6. Forma Cristalina A de la sal de fosfato según la reivindicación 2 o cualquiera de sus reivindicaciones dependientes que tienen una temperatura de fusión de $210 \pm 0,5$ ° C, determinada por TG / DTA.
7. Forma Cristalina A de la sal de fosfato según la reivindicación 2 o cualquiera de sus reivindicaciones dependientes con un XRPD que muestra al menos uno o todos los siguientes picos, dado como valores 2- teta (θ) de ángulo de refracción, en donde cada pico puede variar en $\pm 0,5$, en particular $\pm 0,2$ grados: 12.9, 16.3 y 20.4 grados.
8. Forma Cristalina A de la sal de fosfato según la reivindicación 2 o cualquiera de sus reivindicaciones dependientes con un XRPD que muestra al menos 4, 5, 6, 7, 8, 9 o todos los siguientes picos, dado como valores 2- teta (θ) de ángulo de refracción, en donde cada pico

puede variar en $\pm 0,5$, en particular $\pm 0,2$ grados: 6.0, 12.9, 15.5, 16.0, 16.3, 19.7, 20.4, 22.1, 24.3 y 29.2 grados.

9. Forma Cristalina A de la sal de fosfato según la reivindicación 2 o cualquiera de sus reivindicaciones dependientes con un XRPD que muestra al menos 7, 9, 11, 13, 15, 17 o todos los siguientes picos, en donde cada pico puede variar en $\pm 0,5$, en particular $\pm 0,2$ grados: 6.0, 10.0, 12.1, 12.9, 14.0, 14.5, 15.5, 16.0, 16.3, 17.5, 18.2, 18.4, 19.7, 20.4, 22.1, 24.3, 29.2.

10. Forma cristalina A de la sal de fosfato según la reivindicación 2 o cualquiera de sus reivindicaciones dependientes, en la que los dos picos más grandes en el diagrama de XRPD tienen una intensidad relativa de 1 a 0,5 a 0,7, especialmente de 1 a 0,55 a 0,65, más especialmente de 0,57 a 0,61, por ejemplo, entre 1 y 0,59 (obtenible mediante la integración de cada uno de los picos en los diagramas de XRPD), en particular, el pico más grande que está entre un valor 2- teta (θ) de $6,0 \pm 0,5$, en particular $\pm 0,2$ grados y el pico más pequeño en un valor 2- teta (θ) de $19,7 \pm 0,5$, en particular $\pm 0,2$ grados, respectivamente.

11. Forma Cristalina A de la sal de fosfato según la reivindicación 2 o cualquiera de sus reivindicaciones dependientes que muestran un XRPD como se muestra en la figura 1- A.

12. Una sal de nitrato de 4 - (R) - 6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il- 3- fluoro- benzonitrilo.

13. Un procedimiento para fabricar una sal de fosfato, especialmente en forma cristalina, respectivamente, de 4 - (R) - 6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il- 3- fluoro- benzonitrilo, el procedimiento el cual comprende:

- (a) proporcionar una solución de 4 - (R) - 6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il- 3- fluoro- benzonitrilo, ya sea en un disolvente polar prótico o aprótico;
- (b) adición de ácido nítrico o especialmente ácido fosfórico; y
- (c) aislar la forma cristalina formada de una sal de nitrato, o especialmente una sal de fosfato de 4 - (R) - 6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il- 3- fluoro- benzonitrilo;

14. Una sal o forma de sal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del síndrome de Cushing.

15. Una sal o forma de sal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una composición farmacéutica que comprenda dicha sal o forma de sal para uso en el tratamiento del síndrome de Cushing.

16. Un método de tratamiento que comprende la administración de dicha sal o forma de sal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en un mamífero en necesidad del mismo en una cantidad terapéuticamente eficaz para el tratamiento de la enfermedad de Cushing.

17. Una composición farmacéutica que comprende una sal de fosfato de 4 - (R) - (6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il)- 3- fluoro- benzonitrilo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Resumen

Nuevas formas y Sales de un Dihidropirrol [1,2- c] imidazolilo, Inhibidor de la Aldosterona Sintasa o Aromatasa

La invención se refiere a una sal de fosfato o una sal de nitrato de 4 - (R) - 6,7- dihidro- 5H- pirrolo [1,2- c] imidazol- 5- il- 3- fluoro- benzonitrilo, con la siguiente fórmula: especialmente en forma cristalina, y formas específicas de estas sales, así como también realizaciones de la invención relacionadas. Las sales y formas de sal permiten el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades y trastornos mediados por la aldosterona sintasa y/o aromatasa, como la enfermedad de Cushing.

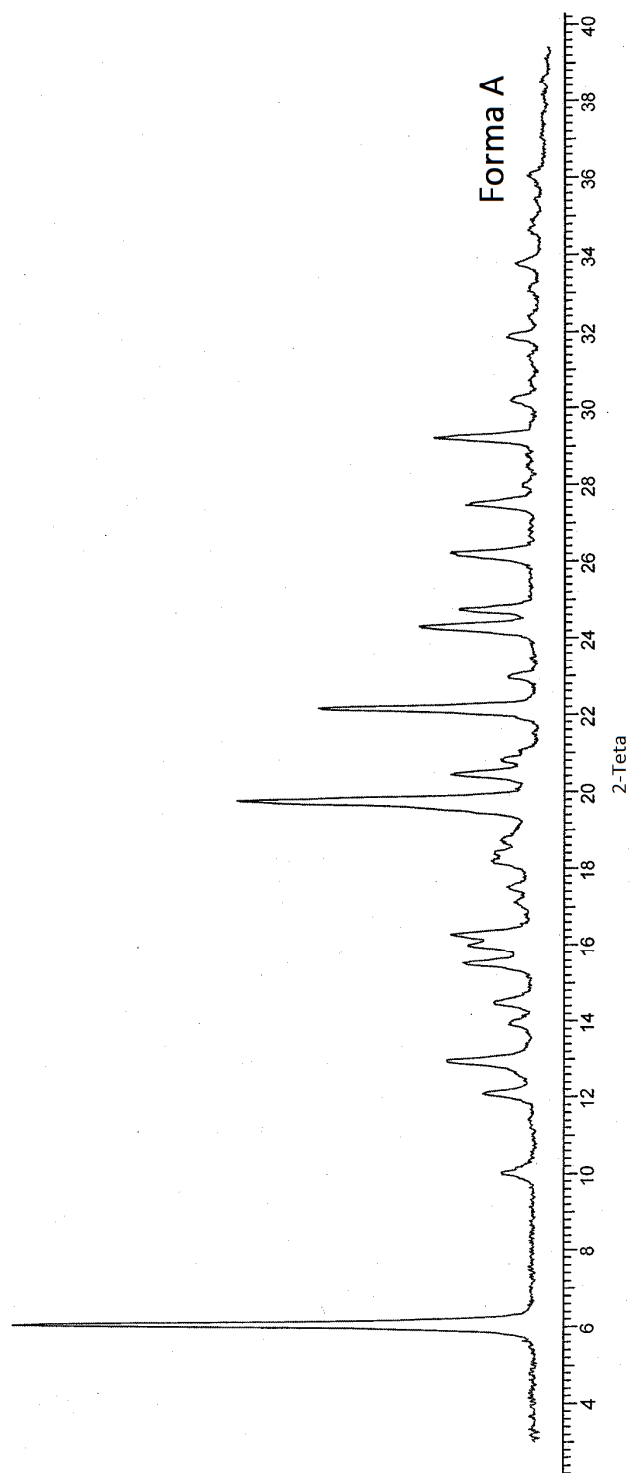


Fig. 1-A

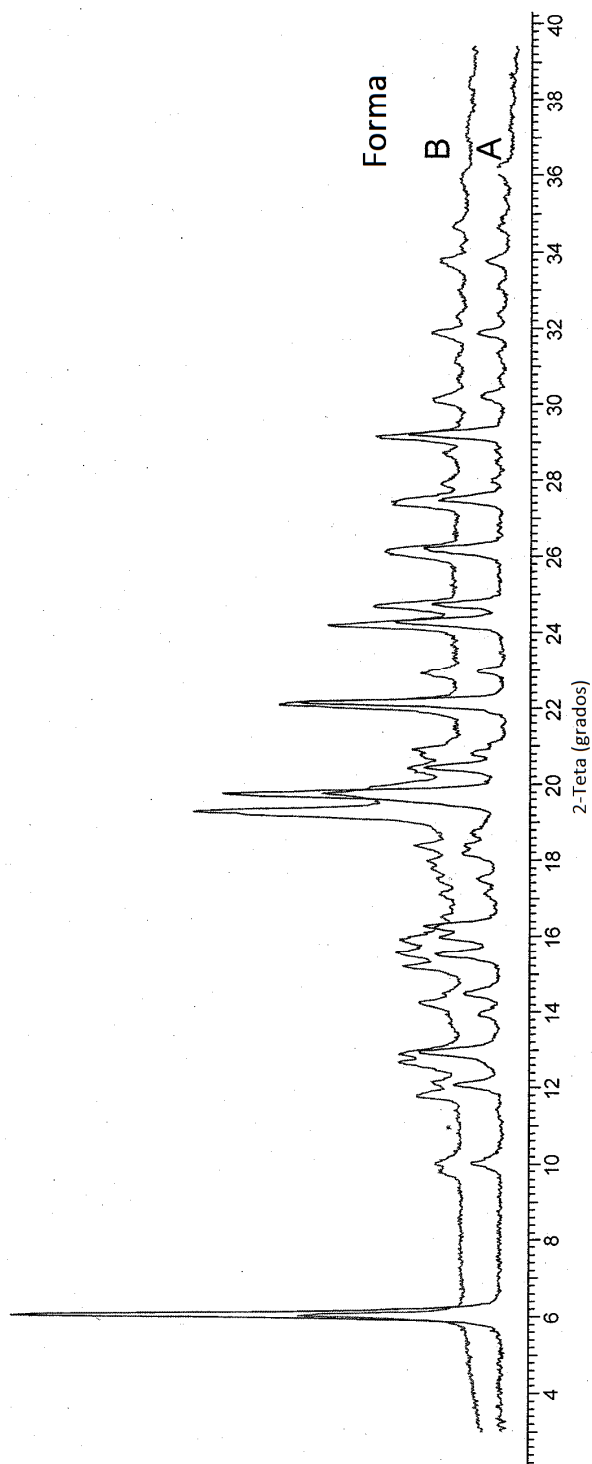


Fig. 1-B

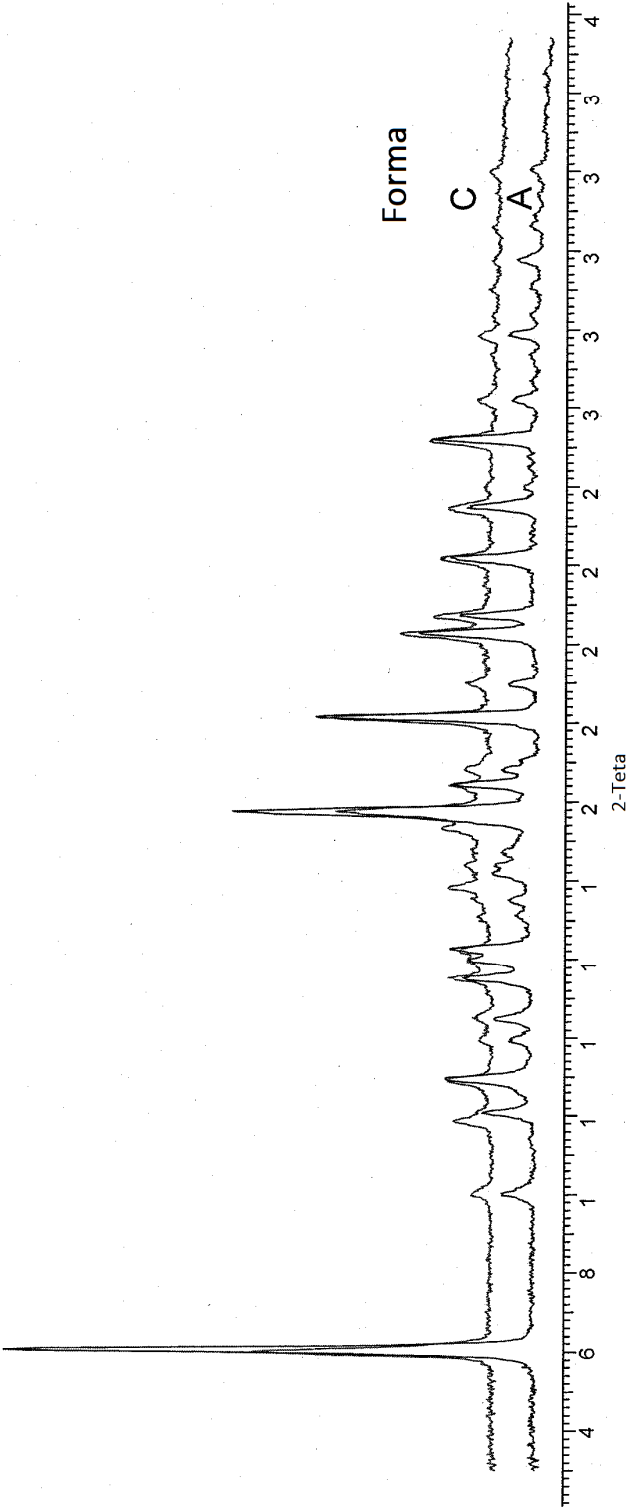


Fig. 1-C

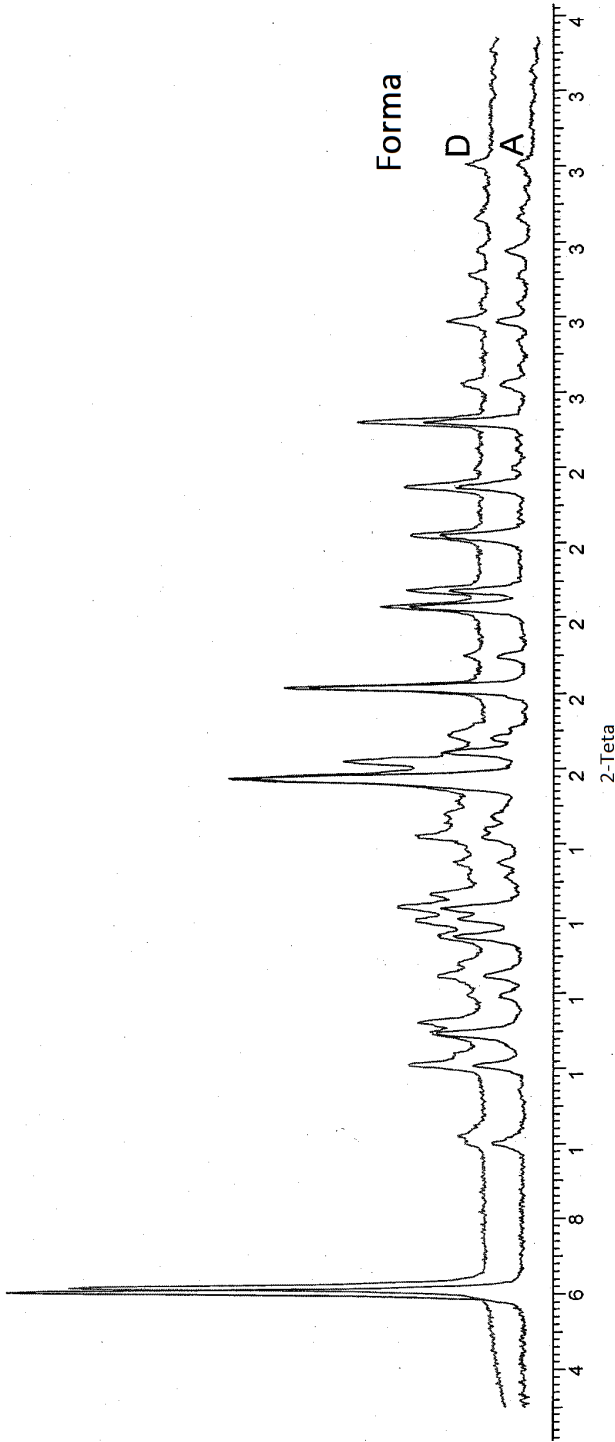


Fig. 1-D

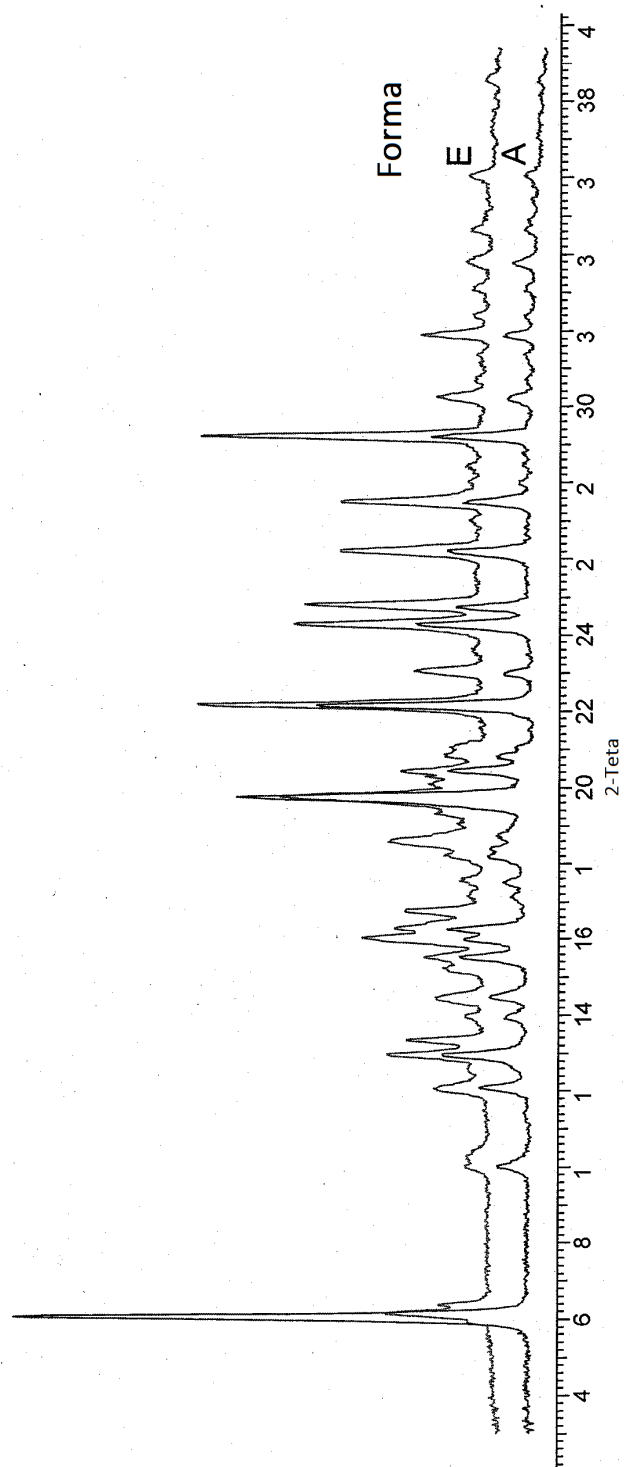


Fig. 1-E

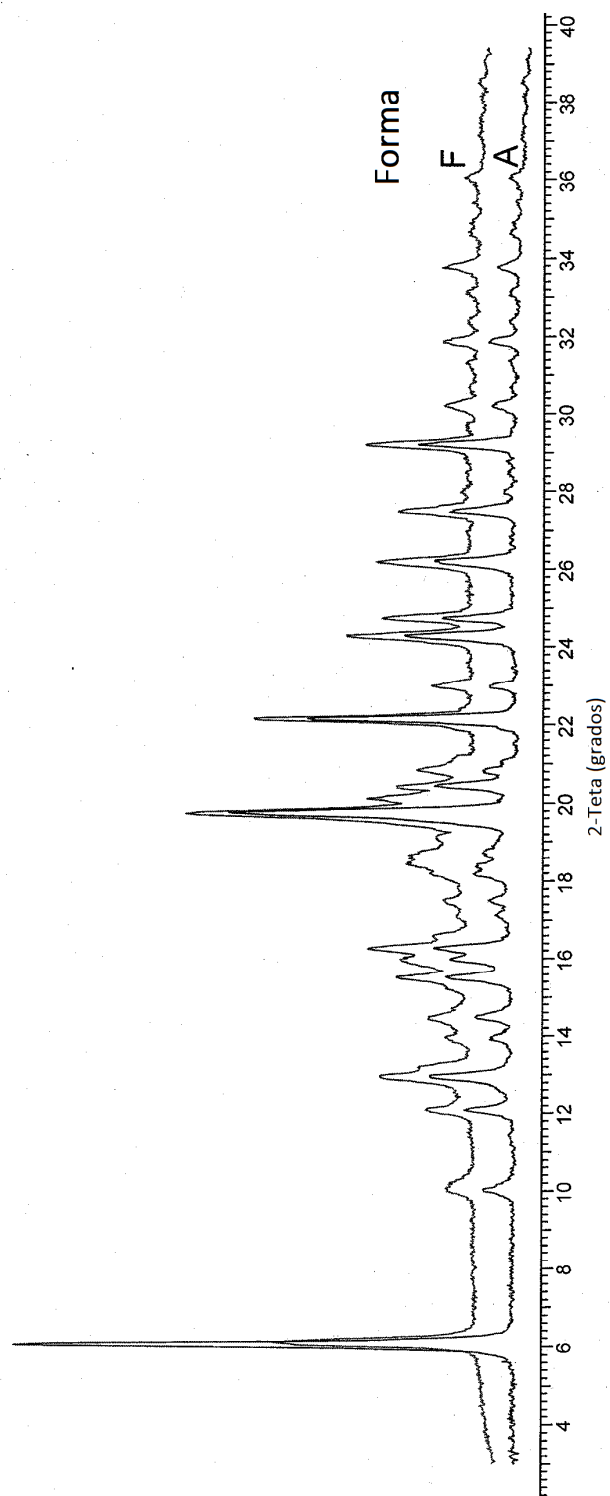


Fig. 1-F

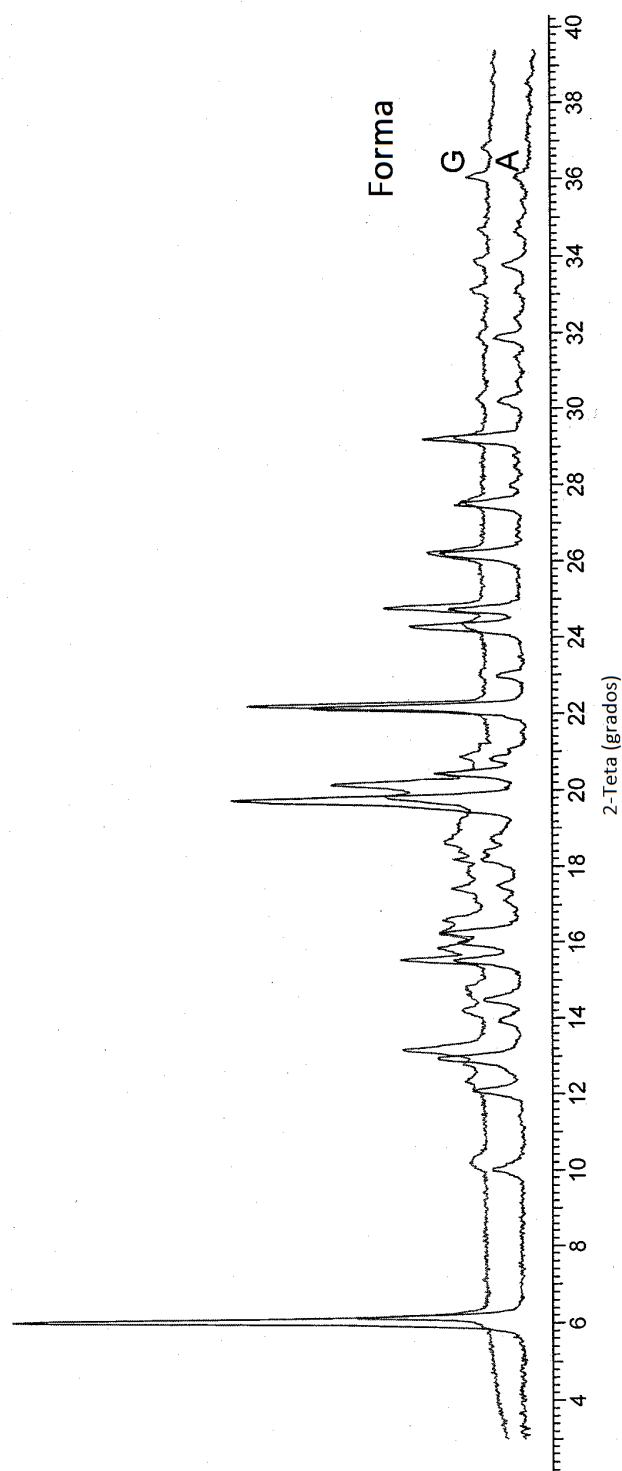


Fig. 1-G

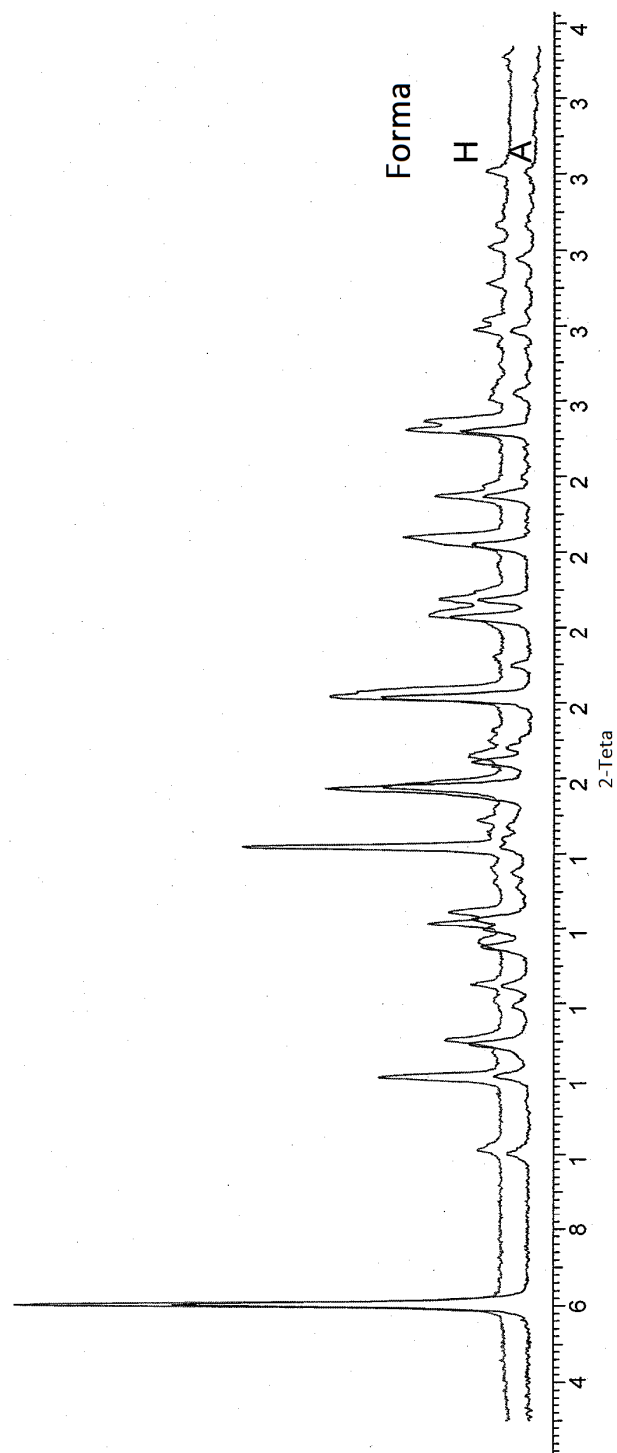


Fig. 1-H

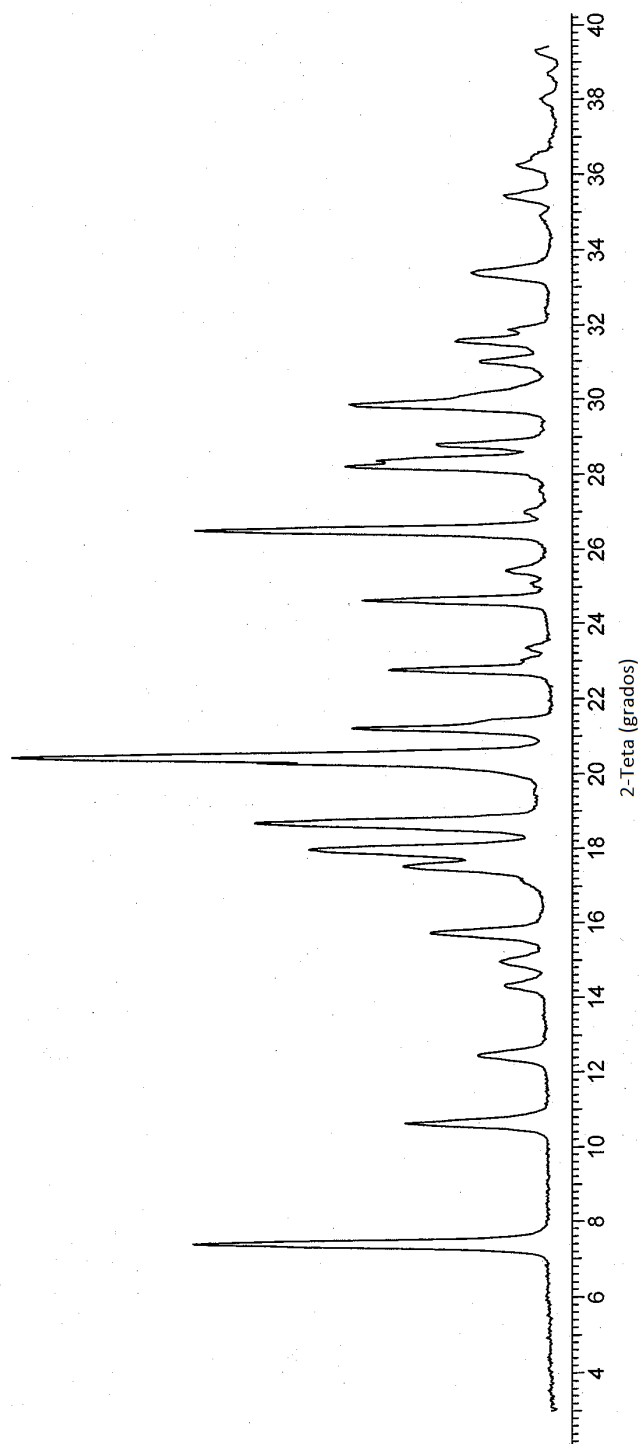


Fig. 2

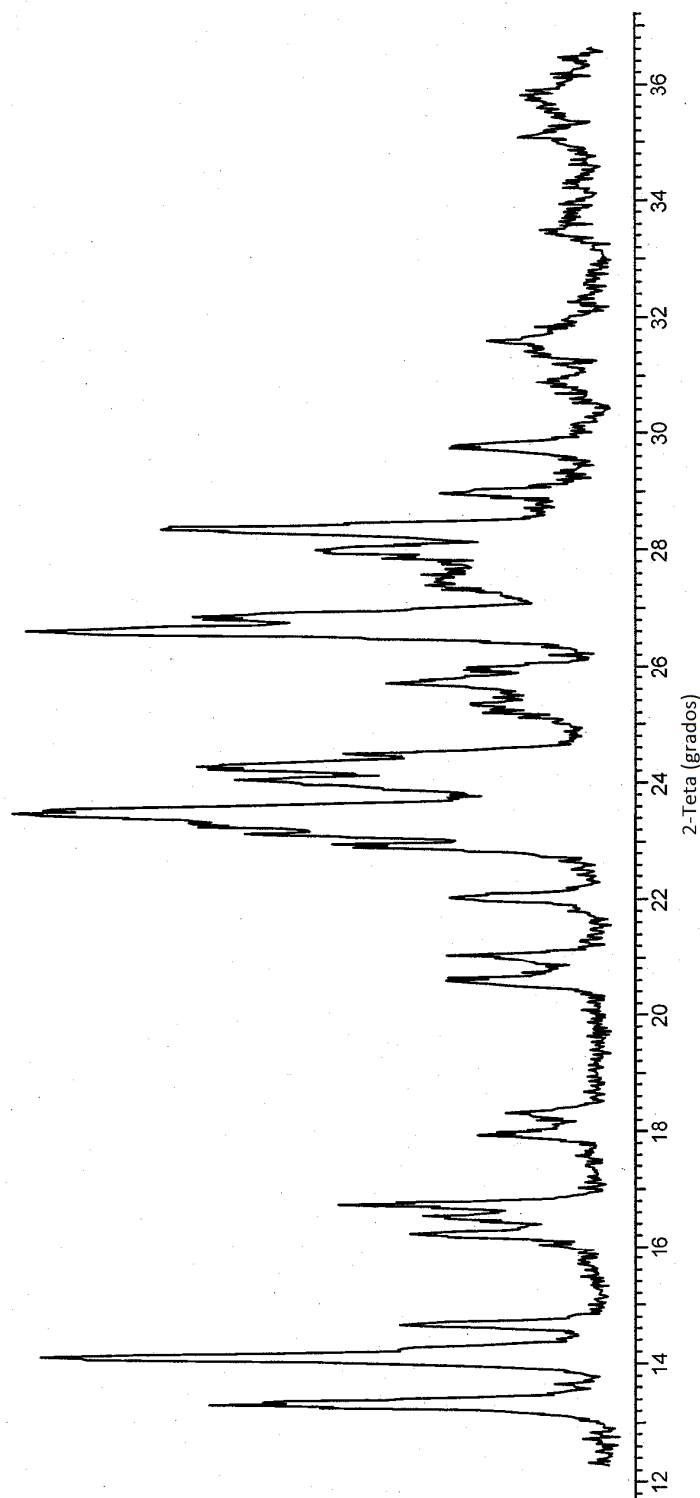


Fig. 3

PAT054870

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 54870 - WO - PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2013/021521	International filing date (<i>day/month/year</i>) 15/01/2013	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 17/01/2012
Applicant NOVARTIS AG		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 05 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
- ☒ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

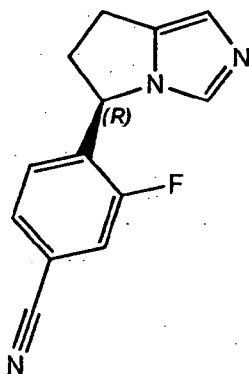
6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
- ☐ as suggested by the applicant
- ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
- ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

New Forms and Salts of a Dihydropyrrolo[1,2-c]imidazolyl Aldosterone Synthase or Aromatase Inhibitor

The invention relates to a phosphate salt or a nitrate salt of 4-(R)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl-3-fluoro-benzonitrile having following formula:



especially in crystalline form, and specific forms of these salts, as well as related invention embodiments. The salts and salt forms allow for the prophylactic and/or therapeutic treatment of aldosterone synthase and/or aromatase mediated diseases or disorders such as Cushing's disease.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2013/021521

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D487/04 A61K31/407 A61P5/38
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011/088188 A1 (NOVARTIS AG [CH]; HU QI-YING [US]; KSANDER GARY [US]; MEREDITH ERIK [U] 21 July 2011 (2011-07-21) page 9, line 30 - page 10, line 20 page 10, line 31 - page 11, line 9 claims 3,4	1-17
X	WO 2007/024945 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; KSANDER GARY MICHAEL [US]) 1 March 2007 (2007-03-01) cited in the application pages 15,19 page 83; table 2 page 87; example 5) ----- -/-	1-17



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 March 2013

Date of mailing of the international search report

03/04/2013

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seitner, Irmgard

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2013/021521

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP001156954, ISSN: 0340-1022, DOI: 10.1007/3-540-69178-2_5 ISBN: 978-3-540-36760-4 the whole document -----	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2013/021521

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011088188	A1	21-07-2011	
		AU 2011205290 A1	02-08-2012
		CA 2786443 A1	21-07-2011
		CN 102711916 A	03-10-2012
		EP 2523731 A1	21-11-2012
		KR 20120116482 A	22-10-2012
		MA 33904 B1	02-01-2013
		SG 182393 A1	30-08-2012
		US 2012295888 A1	22-11-2012
		WO 2011088188 A1	21-07-2011

WO 2007024945	A1	01-03-2007	
		AR 057772 A1	19-12-2007
		AU 2006283105 A1	01-03-2007
		BR PI0615095 A2	03-05-2011
		CA 2619660 A1	01-03-2007
		CN 101248078 A	20-08-2008
		CN 102408429 A	11-04-2012
		EA 200800488 A1	29-08-2008
		EC SP088201 A	26-03-2008
		EP 1919916 A1	14-05-2008
		EP 2256118 A1	01-12-2010
		EP 2270011 A1	05-01-2011
		GT 200600381 A	28-03-2007
		JP 2009506048 A	12-02-2009
		JP 2013006852 A	10-01-2013
		KR 20080046637 A	27-05-2008
		MA 29771 B1	01-09-2008
		NZ 565476 A	30-06-2011
		PE 02632010 A1	06-04-2010
		PE 05172007 A1	21-06-2007
		SG 165319 A1	28-10-2010
		US 2007049616 A1	01-03-2007
		US 2012277215 A1	01-11-2012
		WO 2007024945 A1	01-03-2007
		ZA 200800589 A	29-04-2009
