

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 143**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/407** (2006.01)

**A61P 5/38** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.01.2013 E 13701194 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.12.2015 EP 2804863**

54 Título: **Nuevas formas y sales de un inhibidor dihidropirrolol[1,2-c]imidazolilo de aldosterona sintasa o aromatasa**

30 Prioridad:

**17.01.2012 US 201261587280 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**18.03.2016**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)  
Lichtstrasse 35  
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**SUTTON, PAUL y  
LOESER, ERIC**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 564 143 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

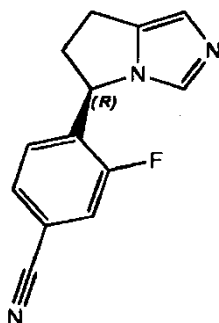
Nuevas formas y sales de un inhibidor dihidropirrolol[1,2-c]imidazolilo de aldosterona sintasa o aromatasas

**Resumen de la invención**

5 La presente invención se refiere a una sal y forma de sal específica de 4-(R)-(6,7-Dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo (también referido como "Compuesto A" en esta solicitud) y a procesos para su fabricación como se define en las reivindicaciones que se incorporan aquí por referencia, estas sales y formas de sal para uso en métodos de tratamiento de enfermedades y afecciones, y a formulaciones farmacéuticas que comprenden dichas sales o formas de sal. La descripción también proporciona 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 comprenden 10 administrar dichas sales o formas de sal a un mamífero que lo necesita en cantidades terapéuticamente efectivas para tratar una enfermedad o afección que afecta a dicho mamífero.

**Antecedentes de la invención**

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



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

Por ejemplo, en un estudio clínico de prueba de conceptos en pacientes con aldosteronismo primario pudo mostrarse la eficiencia de la base libre de 4-(R)-(6,7-Dihidro-5H-pirrolol[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 nov. 2010 (Epub 2010 sep).

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

WO 2011/088188 A1 describe la sal fosfato de 4-(R)-(6,7-Dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo y su uso en el tratamiento de la enfermedad de Cushing, pero no se describe ninguna preparación de la sal fosfato ni una forma específica de ésta.

25 El Compuesto A en la forma de base libre tiene un punto de fusión bastante bajo de aproximadamente 111,5°C lo que constituye un cierto riesgo respecto a la estabilidad física del compuesto durante la fabricación, almacenamiento y procesamiento a formulaciones farmacéuticas. Así, existía una necesidad de encontrar condiciones de procesamiento específicas o formas específicas de este compuesto que permitan un procesamiento estable.

**Descripción General de la Invención**

30 Sorprendentemente, fue difícil obtener la sal del Compuesto A. Se evaluaron aproximadamente 20 diferentes agentes formadores de sales variados con el Compuesto A, pero sólo se formaron 3 sales: sal fosfato, sal nitrato y sal hidrocloreto. Otros agentes formadores de sales no produjeron material sólido en absoluto o no en ninguna cantidad o calidad útil.

35 La sal fosfato muestra las propiedades más superiores. Puede aislarse y fabricarse mejor y así es ventajosa sobre el compuesto como base libre, con propiedades adicionales tales como un punto de fusión mayor sobre la base libre y otras sales, menor higroscopicidad y solubilidad acuosa mejorada. La sal nitrato también muestra ventajas comparables.

**Descripción Detallada de la Invención**

40 La invención, en un primer aspecto, se refiere a una sal fosfato del Compuesto A en Forma cristalina A como se define en las reivindicaciones y se describe más adelante.

El término "sal fosfato" tal y como se usa en la presente solicitud se refiere al dihidrógenofosfato del compuesto A protonado una vez, esto es, en el que el compuesto A se protona una vez y así cada molécula porta una única carga positiva, mientras el contraión es  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ).

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

10 En aspectos adicionales la descripción, para propósitos de referencia, se refiere a las sales o formas de sal mencionadas en la presente memoria en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades y afecciones, y como parte de la invención a la sal o forma de sal definida en las reivindicaciones (especialmente en la forma de composiciones farmacéuticas) para uso en el tratamiento de enfermedades y afecciones, y, para propósitos de referencia, la descripción proporciona métodos de tratamiento que comprenden administrar dichas sales o formas de sal a un mamífero que lo necesita en cantidades terapéuticamente efectivas para tratar una enfermedad o afección que afecta a dicho mamífero, y (respecto a la sal o forma de sal definida en las reivindicaciones como parte de la invención) a formulaciones farmacéuticas que comprenden dichas sales o formas de sal.

15 Así, en un aspecto adicional, la invención se refiere a una composición farmacéutica que incluye (una cantidad especialmente profilácticamente o terapéuticamente efectiva de) una sal fosfato del Compuesto A en forma A como se define en las reivindicaciones y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en particular para uso en el tratamiento de afecciones o enfermedades descritas en la presente memoria, especialmente afecciones o enfermedades mediadas por la aldosterona sintasa o aromatasas. Las composiciones farmacéuticas de este aspecto de la invención pueden formularse, por ejemplo, para administración oral.

20 Según otro aspecto más, la invención proporciona un proceso para preparar una sal nitrato, o una sal fosfato en forma cristalina A como se define en las reivindicaciones, del Compuesto A, comprendiendo el proceso:

25 (a) proporcionar una disolución del Compuesto A bien en un disolvente polar prótico o aprótico, especialmente en una disolución acuosa-alcohólica o alcohólica (refiriéndose alcohólica especialmente a hidroxi-alcanos $\text{C}_{1-7}$ ) (en el que dicha disolución puede tener una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de  $0^\circ\text{C}$  al punto de ebullición de la disolución, por ejemplo, hasta  $90^\circ\text{C}$ , por ejemplo, en el intervalo de  $10$  a  $50^\circ\text{C}$ );

(b) añadir ácido nítrico o ácido fosfórico; y

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

30 en el que si se desea una sal obtenible (entonces educto) puede convertirse en la otra sal por adición del ácido correspondiente que dona el otro anión a una disolución de la sal educto.

35 Se proporcionan variantes de este proceso y se incluyen como realizaciones de la invención, por ejemplo, en las que se añaden los cristales de siembra de la sal nitrato o sal fosfato respectiva del Compuesto A, el disolvente se elimina al menos parcialmente (por ejemplo, por evaporación), la temperatura se disminuye para mejorar la cristalización o en el que se añaden anti-disolventes para mejorar la precipitación, o cualesquiera combinaciones de dichas medidas de procesos.

Este proceso también puede ser una etapa (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 WO 2007/024945 A1, y el método general correspondiente de fabricación se incorpora por referencia en la presente memoria y se aplica específicamente a la preparación del compuesto Compuesto A.

40 Las formas B, C, D, E, F, G y H de la sal fosfato pueden obtenerse, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos de referencia sobre ellas más adelante, en los que la temperatura es temperatura ambiente ( $23^\circ\text{C}$ )  $\pm 10^\circ\text{C}$  y los disolventes pueden reemplazarse por disolventes correspondientes.

45 En una primera realización particular, la invención se refiere a una sal fosfato del Compuesto A con una proporción molar de Compuesto A a fosfato de aproximadamente 1:1 en la forma cristalina A como se define en la reivindicación 1 o las reivindicaciones dependientes.

En una realización especial, la invención se refiere a dicha sal fosfato cristalina del Compuesto A que tiene un punto de fusión que es al menos  $50^\circ\text{C}$ , al menos  $55^\circ\text{C}$  o al menos  $85^\circ\text{C}$  mayor que el de la base libre.

En una realización, dicha sal fosfato cristalina del Compuesto A tiene una temperatura de fusión de al menos  $170^\circ\text{C}$  o al menos  $197^\circ\text{C}$ .

50 En una realización, dicha sal fosfato cristalina del Compuesto A tiene una temperatura de fusión entre  $209^\circ\text{C}$  a  $212^\circ\text{C}$  o entre  $209^\circ\text{C}$  a  $211^\circ\text{C}$ .

Las temperaturas de fusión en la presente memoria, si no se describe otra cosa, se obtienen usando termogravimetría/análisis térmico diferencial (TG/DTA). TG/DTA se determina usando un Seiko EXSTAR TG/DTA

6000, la temperatura varía de temperatura ambiente a 250°C, velocidad de barrido 10°C/min, flujo de nitrógeno 100 ml/min.

En otra realización especial, a invención se refiere a la "Forma A" de la sal fosfato cristalina del 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 picos siguientes, proporcionados como valores de ángulo de refracción 2-theta ( $\theta$ ), obtenibles como se describe en los Ejemplos, en los que cada pico puede variar por  $\pm 1$  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, en el que al menos uno o todos los picos, proporcionados como valores del ángulo de refracción 2-theta ( $\theta$ ) 12,9, 16,3 y 20,4 se incluye, con los picos subrayados definiendo una realización preferida y todos los picos definiendo una realización más preferida.

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

En una realización, la invención se refiere a la Forma A con un XRPD que muestra al menos uno, preferiblemente dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o todos los picos siguientes, proporcionados como valores de ángulo de refracción 2-theta ( $\theta$ ), obtenibles como se describe en los Ejemplos, en el que cada pico puede variar por  $\pm 1$  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 el que al menos uno o todos los picos, proporcionados como valores del ángulo de refracción 2-theta ( $\theta$ ) 12,9, 16,3 y 20,4 se incluye.

En una realización, los dos picos mayores de la Forma A en el diagrama 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 integración de cada uno de los picos en los diagramas XRPD). En una realización particular, el pico mayor está en un valor 2-theta ( $\theta$ ) de 6,0  $\pm 1$  o  $\pm 0,5$ , en particular  $\pm 0,2$  grados y el pico menor a un valor 2-theta ( $\theta$ ) de 19,7  $\pm 1$  o  $\pm 0,5$ , en particular  $\pm 0,2$  grados, respectivamente.

Otra realización se refiere a la forma A con un XRPD que muestra al menos uno o todos los picos siguientes, proporcionados como valores de ángulo de refracción 2-theta ( $\theta$ ), obtenibles como se describe en los Ejemplos, en el que cada pico puede variar por  $\pm 0,2$  grados: 12,9 16,3 y 20,4 grados.

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

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

Para propósitos de referencia, la descripción proporciona una "Forma B" de la sal fosfato cristalina del 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 picos siguientes, proporcionados como valores de ángulo de refracción 2-theta ( $\theta$ ), obtenibles como se describe en los Ejemplos, en los que cada pico puede variar por  $\pm 1$  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, 22,1, 24,3, 29,2, con los picos subrayados definiendo una realización preferida, definiendo todos los picos una realización más preferida. Se prefiere más la Forma B de la sal fosfato cristalina que muestra un XRPD como se muestra en la Fig. 1-B.

Una variante específica de esta descripción se refiere a la "Forma B" de la sal fosfato cristalina del Compuesto A, que tiene un punto de fusión de 209 $\pm$ 5°C, por ejemplo entre 207 y 211°C, por ejemplo, de 209,0°C.

Para propósitos de referencia, la presente descripción proporciona una "Forma C" de la sal fosfato cristalina del 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 picos siguientes, proporcionados como valores de ángulo de refracción 2-theta ( $\theta$ ), obtenibles como se describe en los Ejemplos, en los que cada pico puede variar por  $\pm 1$  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, 22,1, 24,3, 29,2, con los picos subrayados definiendo una realización preferida, definiendo todos los picos una realización más preferida. Se prefiere más la Forma C de la sal fosfato cristalina que muestra un XRPD como se muestra en la Fig. 1-C.

Una variante específica de esta descripción se refiere a la "Forma C" de la sal fosfato cristalina del Compuesto A, que tiene un punto de fusión de 191 $\pm$ 5°C, por ejemplo entre 189 y 193°C, por ejemplo, de 190,7°C.

Para propósitos de referencia, la presente descripción proporciona una "Forma D" de la sal fosfato cristalina del 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 picos siguientes, proporcionados como valores de ángulo de refracción 2-theta ( $\theta$ ), obtenibles como se describe en los Ejemplos, en los que cada pico puede variar por  $\pm 1$  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, 22,1, 24,3, 29,2, con los picos subrayados definiendo una realización preferida, definiendo todos los picos una realización más preferida. Se prefiere más la Forma D de la sal fosfato cristalina que muestra un XRPD como se muestra en la Fig. 1-D.

Una variante específica de esta descripción se refiere a la "Forma D" de la sal fosfato cristalina del Compuesto A, que tiene un punto de fusión de  $211\pm 5^{\circ}\text{C}$ , por ejemplo entre  $208$  y  $213^{\circ}\text{C}$ , por ejemplo, de  $210,8^{\circ}\text{C}$ .

Para propósitos de referencia, la presente descripción proporciona una "Forma E" de la sal fosfato cristalina del 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 picos siguientes, proporcionados como valores de ángulo de refracción 2-theta ( $\theta$ ), obtenibles como se describe en los Ejemplos, en los que cada pico puede variar por  $\pm 1$  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, 17,5, 18,2, 18,4, 19,3, 19,7, 20,1, 22,1, 24,3, 29,2, con los picos subrayados definiendo una realización preferida, definiendo todos los picos una realización más preferida. Se prefiere más la Forma E de la sal fosfato cristalina que muestra un XRPD como se muestra en la Fig. 1-E.

Una variante específica de esta descripción se refiere a la "Forma E" de la sal fosfato cristalina del Compuesto A, que tiene un punto de fusión de  $214\pm 5^{\circ}\text{C}$ , por ejemplo entre  $211$  y  $216^{\circ}\text{C}$ , por ejemplo, de  $213,6^{\circ}\text{C}$ .

Para propósitos de referencia, la presente descripción proporciona una "Forma F" de la sal fosfato cristalina del 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 picos siguientes, proporcionados como valores de ángulo de refracción 2-theta ( $\theta$ ), obtenibles como se describe en los Ejemplos, en los que cada pico puede variar por  $\pm 1$  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, 22,1, 24,3, 29,2, con los picos subrayados definiendo una realización preferida, definiendo todos los picos una realización más preferida. Se prefiere más la Forma F de sal fosfato cristalina que muestra un XRPD como se muestra en la Fig. 1-F.

Una variante específica de esta descripción se refiere a la "Forma F" de la sal fosfato cristalina del Compuesto A, que tiene un punto de fusión de  $201\pm 5^{\circ}\text{C}$ , por ejemplo entre  $199$  y  $203^{\circ}\text{C}$ , por ejemplo, de  $201,1^{\circ}\text{C}$ .

Para propósitos de referencia, la presente descripción proporciona una "Forma G" de la sal fosfato cristalina del 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 picos siguientes, proporcionados como valores de ángulo de refracción 2-theta ( $\theta$ ), obtenibles como se describe en los Ejemplos, en los que cada pico puede variar por  $\pm 1$  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, 22,1, 24,3, 29,2, con los picos subrayados definiendo una realización preferida, definiendo todos los picos una realización más preferida. Se prefiere más la Forma G de la sal fosfato cristalina que muestra un XRPD como se muestra en la Fig. 1-G.

Una variante específica de esta descripción se refiere a la "Forma G" de la sal fosfato cristalina del Compuesto A, que tiene un punto de fusión de  $180\pm 5^{\circ}\text{C}$ , por ejemplo entre  $177$  y  $183^{\circ}\text{C}$ , por ejemplo, de  $179,8^{\circ}\text{C}$ .

Para propósitos de referencia, la presente descripción proporciona una "Forma H" de la sal fosfato cristalina del 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 picos siguientes, proporcionados como valores de ángulo de refracción 2-theta ( $\theta$ ), obtenibles como se describe en los Ejemplos, en los que cada pico puede variar por  $\pm 1$  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, 17,5, 18,2, 18,4, 19,3, 19,7, 20,1, 22,2, 24,3, 29,5, con los picos subrayados definiendo una realización preferida, definiendo todos los picos una realización más preferida. Se prefiere más la Forma H de la sal fosfato cristalina que muestra un XRPD como se muestra en la Fig. 1-H.

Una variante de esta descripción se refiere a la "Forma H" de la sal fosfato cristalina del Compuesto A, que tiene un punto de fusión de  $208\pm 5^{\circ}\text{C}$ , por ejemplo entre  $206$  y  $210^{\circ}\text{C}$ , por ejemplo, de  $208,0^{\circ}\text{C}$ .

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

En una realización especial, la invención se refiere a una sal nitrato cristalina del Compuesto A que tiene un punto de fusión que es al menos  $40^{\circ}\text{C}$  mayor que el de la base libre, especialmente (usando TG/DTA como se ha descrito anteriormente) entre  $160$  y  $163^{\circ}\text{C}$ .

En otra realización especial, la invención se refiere a una sal nitrato cristalina del 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 picos siguientes, proporcionados como valores de ángulo de refracción 2-theta ( $\theta$ ), obtenibles como se describe en los Ejemplos, en los que cada pico puede variar por  $\pm 1$  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 definiendo una realización preferida, definiendo todos los picos una realización más preferida. Se prefiere la sal nitrato que muestra un XRPD como se muestra en la Fig. 2.

Una realización específica de la invención se refiere a una sal nitrato cristalina del Compuesto A que muestra las características de XRPD anteriores y un punto de fusión entre  $160$  y  $163^{\circ}\text{C}$  usando TG/DTA.

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

- 5 "Aproximadamente" cuando se usa significa especialmente  $\pm 10\%$ ,  $\pm 5\%$  o  $\pm 3\%$  (haciendo referencia al valor numérico dado, respectivamente), si no se indica otra cosa. En cada una de las realizaciones de la invención, "aproximadamente" puede deleccionarse.

- 10 "Cantidad profilácticamente o terapéuticamente efectiva" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno mencionado anteriormente o más adelante, es suficiente para efectuar dicho tratamiento o prevención para la enfermedad o trastorno, especialmente profilácticamente se refiere a la prevención del inicio o recurrencia o mejora del inicio o recurrencia de dicha enfermedad o trastorno, especialmente terapéutico se refiere a la mejora o supresión completa de uno o más síntomas hasta la cura de dicha enfermedad o trastorno. La "cantidad profilácticamente o terapéuticamente efectiva" variará dependiendo de la o las sales o la o las formas de sal usadas, la enfermedad o trastorno y su gravedad y la edad, peso, etc., del paciente que se va a tratar

15 El término "composición farmacéutica" se pretende que englobe un producto que comprende el o los ingredientes activos, opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención engloban cualquier composición hecha mezclando el ingrediente activo, ingrediente o ingredientes activos adicionales y excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 20 El término "composición farmacéutica" también se pretende que comprenda un producto de combinación, que comprende una sal o forma de sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en combinación con uno o más 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 seleccionados de los grupos siguientes:

- 25 (i) antagonista del receptor de angiotensina II o una sal farmacéuticamente aceptable de éste,  
 (ii) inhibidor de HMG-Co-A reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de éste,  
 (iii) inhibidor de la enzima convertora de angiotensina (ACE) o una sal farmacéuticamente aceptable de éste,  
 (iv) bloqueador del canal de calcio (CCB) o una sal farmacéuticamente aceptable de éste,  
 30 (v) inhibidor dual de enzima convertora de angiotensina/endopeptidasa neutra (ACE/NEP) o una sal farmacéuticamente aceptable de éste,  
 (vi) antagonista de endotelina o una sal farmacéuticamente aceptable de éste,  
 (vii) inhibidor de renina o una sal farmacéuticamente aceptable de éste,  
 (viii) diurético o una sal farmacéuticamente aceptable de éste,  
 (ix) un mimético de ApoA-I;  
 35 (x) un agente anti-diabético;  
 (xi) un agente reductor de la obesidad;  
 (xii) un bloqueador del receptor de aldosterona;  
 (xiii) un bloqueador del receptor de endotelina;  
 (xiv) un inhibidor de CETP;  
 40 (xv) un inhibidor de la bomba Na-K-ATPasa de membrana;  
 (xvi) un bloqueador del receptor beta-adrenérgico o un bloqueador del receptor alfa-adrenérgico;  
 (xvii) un inhibidor de endopeptidasa neutra (NEP); y  
 (xviii) un agente inotrópico.

Dichos compuestos se definen, por ejemplo, en WO 2007/024945 A1 y se incluyen aquí por referencia.

También, cuando no se menciona específicamente, el o los agentes terapéuticos pueden estar en la forma libre (no sal) o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, respectivamente.

5 Un compuesto de la presente invención puede administrarse bien simultáneamente, antes o después del otro agente terapéutico (ingrediente activo), bien separadamente por la misma o diferente ruta de administración o conjuntamente 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 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.

10 Así, las combinaciones como se describen anteriormente pueden administrarse a un sujeto mediante administración (uso) simultánea, separada o secuencial. La administración (uso) simultánea puede tener lugar en la forma de una combinación fija con dos o tres o más ingredientes activos, o por administración simultánea de dos o tres o más compuestos que se formulan independientemente. La administración (uso) secuencial significa preferiblemente la administración de un (o más) compuestos o ingredientes activos de una combinación en un punto de tiempo, otros compuestos o ingredientes activos a un punto de tiempo diferente, esto es, de una manera crónicamente  
15 escalonada, preferiblemente de manera que la combinación muestra más eficiencia que los compuestos solos administrados independientemente (especialmente que muestran sinergismo).

La administración (uso) separado significa preferiblemente la administración de los compuestos o ingredientes activos de la combinación independientemente entre sí a diferentes puntos de tiempo, preferiblemente significa que dos, o tres o más compuestos se administran de manera que no están presentes superposiciones de niveles  
20 sanguíneos mensurables de ambos compuestos de una manera superpuesta (al mismo tiempo).

También son posibles combinaciones de dos o tres o más de administraciones secuencial, separada y simultánea, preferiblemente de manera que la combinación compuesto-fármacos muestra un efecto terapéutico conjunto que supera el efecto encontrado cuando la combinación compuesto-fármacos se usa independientemente a intervalos de tiempo tan grandes que no puede encontrarse un efecto mutuo en su eficacia terapéutica, prefiriéndose  
25 especialmente un efecto sinérgico.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticas contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal o forma de sal del Compuesto A de la invención como se define en las reivindicaciones y anteriormente o más adelante, bien solo o en una combinación con uno o más agentes terapéuticos, por ejemplo, cada uno a una dosis terapéuticamente efectiva como se indica en la técnica, seleccionados del grupo que consiste en un antiestrógeno; un anti-andrógeno; un agonista de gonadorelina; un inhibidor de topoisomerasa I; un inhibidor de topoisomerasa II; un agente activo en microtúbulos; un agente alquilante; un anti-metabolito anti-neoplásico; un compuesto de platino; un compuesto dirigido/que disminuye una actividad quinasa de proteína o lípido o una actividad fosfatasa de proteína o lípido, un compuesto anti-angiogénico; un compuesto que induce procesos de diferenciación celular; anticuerpos monoclonales; un inhibidor de ciclooxigenasa, un bifosfonato; un inhibidor de heparanasa; un  
30 modificador de la respuesta biológica; un inhibidor de las isoformas oncogénicas de Ras; un inhibidor de telomerasa; un inhibidor de proteasa, un inhibidor de la metaloproteinasa de matriz, un inhibidor de metionina aminopeptidasa; un inhibidor de proteasoma, agentes dirigidos a, que disminuyen o inhiben la actividad de FIt-3; un inhibidor de HSP90; anticuerpos antiproliferativos; un inhibidor de HDAC; un compuesto dirigido a, que disminuye o inhibe la actividad/función de una quinasa de serina/treonina mTOR; un antagonista del receptor de somatostatina; un compuesto anti-leucémico; estrategias que dañan las células tumorales; un agente de unión EDG; un inhibidor de ribonucleótido reductasa; un inhibidor de S-adenosilmetionina descarboxilasa; un anticuerpo monoclonal de VEGF o VEGFR; terapia fotodinámica; un esteroide angiostático; un implante que contiene corticosteroides; un antagonista del receptor de AT1; y un inhibidor de ACE.

Además, la presente invención proporciona:

- 45 - una composición o combinación farmacéutica de la presente invención para uso como un medicamento; y la presente descripción, para propósitos de referencia, proporciona
- el uso de una composición o combinación farmacéutica de la presente invención para el retraso de la progresión y/o tratamiento de un trastorno o enfermedad mediada por la aldosterona sintasa, o que responde a la inhibición de la aldosterona sintasa, o caracterizada por actividad o expresión anormal de la aldosterona sintasa;
  - 50 - el uso de una composición o combinación farmacéutica de la presente invención para el retraso de la progresión y/o tratamiento de un trastorno o enfermedad mediada por la aromatasa, o que responde a la inhibición de la aromatasa, o caracterizada por actividad o expresión anormal de la aromatasa;
  - el uso de una composición o combinación farmacéutica de la presente invención para el retraso de la progresión y/o tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionada de hipocalcemia, hipertensión, fallo cardíaco congestivo, fibrilación auricular, fallo renal, en particular, fallo renal crónico, restenosis, apnea del sueño, aterosclerosis, síndrome X, obesidad, nefropatía, infarto post-miocrárdico, enfermedades cardíacas coronarias, formación

incrementada de colágeno, fibrosis tal como fibrosis cardiaca o miocárdica y remodelado después de hipertensión y disfunción endotelial.

5 La o las sales o forma o formas de sal de la presente invención son útiles como inhibidores de la aldosterona sintasa (véase, por ejemplo, WO 2007/024945 incorporada por referencia en la presente memoria respecto a las enfermedades y trastornos relacionados con la aldosterona sintasa). En particular, la o las sales o forma o formas de sal de la presente invención como inhibidores de la aldosterona sintasa son útiles para el tratamiento de un trastorno o enfermedad caracterizado por la actividad anormal de la aldosterona sintasa. Preferiblemente, la o las sales o forma o formas de sal de la presente invención también son útiles para el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionada de hipocalcemia, hipertensión, fallo cardiaco congestivo, fibrilación auricular, fallo renal, en particular, 10 fallo renal crónico, restenosis, apnea del sueño, aterosclerosis, síndrome X, obesidad, nefropatía, infarto post-miocárdico, enfermedades cardiacas coronarias, inflamación, formación incrementada de colágeno, fibrosis tal como fibrosis cardiaca o miocárdica y remodelado después de hipertensión y disfunción endotelial.

15 El trastorno o enfermedad que se va a tratar con una sal o forma de sal según la invención se selecciona especialmente de hipertensión (esencial o resistente), aldosteronismo primario, fallo cardiaco congestivo y fallo cardiaco agudo.

Las enfermedades o trastornos adicionales de interés específico se seleccionan del grupo que consiste en fallo cardiaco, 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 enfermedad de Cushing

20 Los "disolventes próticos o apróticos" pueden seleccionarse de disolventes acuosos o no acuosos o mezclas de disolventes, por ejemplo, que comprenden uno o más seleccionados de agua, alcanos<sub>C1-7</sub>, cetonas<sub>C1-8</sub>, alcanodiolos<sub>C1-7</sub>, alquilnitrilos<sub>C1-7</sub>, alquil<sub>C1-7</sub>alcanoatos-<sub>C2-7</sub>, siendo especialmente preferidos metanol, acetona, propilén glicol, acetato de etilo, o especialmente etanol.

25 Un "anti-disolvente" es un disolvente que cuando se añade a una disolución existente de una sustancia reduce la solubilidad de la sustancia. En el caso de las presentes sales, los anti-disolventes son especialmente disolventes menos polares (más hidrofílicos) que los usados para disolver el Compuesto A antes de la adición de ácido nítrico o ácido fosfórico, por ejemplo, disolventes orgánicos que son al menos en un determinado grado (por ejemplo, al menos hasta 10% en volumen) miscibles con agua.

30 A lo largo de esta especificación, cuando se usan las formas plurales "sales" o "formas de sal", esto también incluye una única sal o una única forma de sal.

### Descripción de las Figuras

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

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

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

35 La Fig. 1-C muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma C de la sal fosfato.

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

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

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

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

40 La Fig. 1-H muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma H de la sal fosfato.

La Fig. 2 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de la sal nitrato.

La Fig. 3 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de la sal cloruro.

### Ejemplos

45 Los Ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitar su alcance, aunque también forman realizaciones específicas de la invención.

### Abreviaturas usadas:

IPA alcohol isopropílico



RH                                    humedad relativa  
 XRDP                                patrón de difracción de rayos X en polvo

Si no se menciona otra cosa, todas las reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente (21 a 24°C, por ejemplo 23°C).

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

Se disolvieron 2 g de base libre en 40 ml de etanol y se añadió 1 equivalente de ácido fosfórico durante el curso 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 1,8g.

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

En agua, la sal fosfato fue soluble a la concentración diana de 0,1% y estable durante 2 días a 50°C. La base libre permaneció en gran parte insoluble. Se convirtió de un sólido con flujo libre a un material aceitoso en poco tiempo después del contacto con agua, y permaneció como tal durante el periodo de 2 días a 50°C.

**Higroscopicidad**

15 Se midieron las isotermas de sorción/desorción usando la microbalanza de humedad VTI 100 (VTI Corporation, Hialeah, FL, EEUU). Las medidas se llevaron a cabo a 25°C. Las muestras se secaron bajo flujo de N<sub>2</sub> a 25°C

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

**Determinación de la solubilidad**

20 Los sólidos en exceso se equilibraron en cada disolvente 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 propilen glicol.

Los resultados siguientes se obtuvieron para la sal fosfato en comparación con la base libre:

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

Disolvente	Base libre	Sal fosfato
pH 1	> 50	> 50
pH 6,8	28,6	> 50
Agua	7,2	> 50
Etanol	> 50	5,8
Acetona	> 50	1,5
Propilen glicol	34,4	1,5
Acetato de Etilo	> 50	n. d.

25 Esto muestra que la solubilidad de la sal fosfato es comparablemente baja en disolventes no acuosos que son así anti-disolventes para la sal, posibilitando así conseguir una buena precipitación y así buenos rendimientos y buena pureza. Por otra parte, la solubilidad en agua es mejor que la de la base libre lo que es ventajoso para proporcionar formulaciones orales o parenterales.

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

**Determinación del XRDP:**

**Tabla 1-2 Parámetros y dispositivo usados:**

<b>Método XRPD</b>	
Instrumento	D8; Bruker (Karlsruhe, Alemania)
Irradiación	CuK $\alpha$ (40 kV, 40 mA)
Tiempo de barrido	4 minutos (2 minutos por cuadro)
Intervalo de barrido	3° - 40° (valor 2 theta)

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

La tabla siguiente muestra los valores correspondientes del ángulo de refracción 2-Theta (en grados [°]) para los picos importantes:

5

**Tabla 1-3**

2-Theta (grados)	Pico
Medido de la Forma A	
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 nitrato de 4-(R)-(6,7-dihidro-H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo**

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

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

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

En agua, la sal nitrato fue soluble a la concentración diana de 0,1% y estable durante 2 días a 50°C. La base libre permaneció en gran parte insoluble. Se convirtió de un sólido con flujo libre en un material aceitoso en poco tiempo después del contacto con agua, y permaneció como tal durante el periodo de 2 días a 50°C.

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

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

Disolvente	Base libre	sal 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
Propilen glicol	34,4	13,0
Acetato de Etilo	> 50	1,5

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

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

**Tabla 2-2:**

No.	2 Theta	Intensidad	No.	2-Theta	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 de Referencia 3: Formas adicionales B a H de la sal fosfato de 4-(R)-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo**

- 5 Las modificaciones de sal B a H siguientes se obtuvieron como se describe más adelante:

**Preparación de la Modificación B de sal fosfato**

La Forma A de la sal 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 por filtración y se dejó que se secase al aire. Se determinó una temperatura de fusión de la forma B de 209,0°C por TG/DTA.

- 10 **Preparación de la Modificación C de sal fosfato**

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

- 15 **Preparación de la Modificación D de sal fosfato**

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

**Preparación de la Modificación E de sal fosfato**

- 20 Se disolvieron 20 mg de la base libre de 4-(R)-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo en disolución 2-propanol/agua (4:1) a temperatura ambiente. Se añadió una cantidad equimolar de ácido fosfórico para rendir la forma E. La muestra se recogió por filtración y se dejó que se secase al aire. Se determinó una temperatura de fusión de la forma E de 199,2°C por TG/DTA.

**Preparación de la Modificación F de sal fosfato**

- 25 Se disolvieron 20 mg de la base libre de 4-(R)-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo en metil i-butil cetona a (4:1) a 50°C. Se añadió una cantidad equimolar de ácido fosfórico para rendir la forma F. La muestra se recogió por filtración y se dejó que se secase al aire. Se determinó una temperatura de fusión de la forma F de 201,1°C por TG/DTA.

**Preparación de la Modificación G de sal fosfato**

- 30 Se disolvieron 20 mg de la base libre de 4-(R)-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo en metanol (+20% agua) a 5°C. Se añadió una cantidad equimolar de ácido fosfórico para rendir la forma G. La muestra

se recogió por filtración y se dejó que se secase al aire. Se determinó una temperatura de fusión de la forma G de 170,8°C por TG/DTA.

#### Preparación de la Modificación H de sal fosfato

- 5 Se disolvieron 20 mg de la base libre de 4-(R)-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo en etanol (+20% agua) a 50°C. Se añadió una cantidad equimolar de ácido fosfórico para rendir la forma H después de enfriar la disolución hasta temperatura ambiente. La muestra se recogió por filtración y se dejó que se secase al aire. Se determinó una temperatura de fusión de la forma H de 208,0°C por TG/DTA.

- 10 La Tabla 3-1 siguiente muestra los valores del ángulo de refracción 2-Theta (en grados) para los XRDP de la Fig. 1-A a 1-H para las Formas A a G en comparación con aquellos para la Forma A, estando subrayados los picos característicos para cada forma en comparación con la Forma A:

**Tabla 3-1**

A		B	F	C	D	E	G	H
2-Theta								
Medido	Intensidad Relativa (I %)							
6,0	100	6,0	6,0	6,0	6,2	<b>6,4</b>	6,0	6,0
10,0	11	9,8	10,0	10,0	10,0	10,3		10,2
12,1	14	<b>11,8</b>	12,1	<b>11,9</b>	<b>12,4</b>	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
			<b>13,8</b>		<b>13,3</b>			
14,0	10	14,0	14,0	14,0		13,3	14,0	14,0
14,5	12	14,3		14,5	<b>14,8</b>	14,5	14,5	14,5
15,5	18	<b>15,2</b>	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	<b>16,6</b>	16,3	<b>16,6</b>	<b>16,8</b>	16,3	16,5
17,5	10	17,5	17,5	<b>17,8</b>	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
		<b>19,3</b>	<b>19,1</b>	<b>19,3</b>	<b>19,3</b>	<b>19,3</b>	<b>19,3</b>	<b>19,3</b>
19,7	59	19,7	19,7	19,7	19,7	19,7	19,7	19,7
20,4	20	20,1	<b>20,1</b>	<b>20,1</b>	20,2	<b>20,1</b>	<b>20,1</b>	<b>20,1</b>
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

A	B	F	C	D	E	G	H
2-Theta							
Medido	Intensidad Relativa (I %)						
29,2	23	29,2	29,2	29,2	29,2	29,2	29,5

Así, puede mostrarse que además de la Forma A (Ejemplo 1) pueden encontrarse polimorfos (formas) adicionales de la sal fosfato del Compuesto A.

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

- 5 Se disolvieron 2 g de la base libre de 4-(R)-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo en 40 ml de etanol y se añadió 1 equivalente de HCl (cantidad equimolar de HCl respecto a la cantidad molar de la base libre) durante el curso de varios minutos. Como 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 recogieron por filtración. Los sólidos se secaron a 22°C bajo flujo de nitrógeno. Se recogieron aproximadamente 1,6g.
- 10 La sal HCl de 4-(R)-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo resultante tiene una proporción molar 1:1 de base a cloruro. Mostró el XRPD mostrado en la Fig. 3.

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

**Tabla de Comparación-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

- 15 Al contrario tanto de la sal fosfato como nitrato, la sal HCl mostró una higroscopicidad excesiva, como se muestra en la tabla siguiente:

## ES 2 564 143 T3

Comparación de ganancia en humedad (%) entre las formas (r.h. = humedad relativa)

r.h.%	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

## REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Una sal fosfato de 4-(R)-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo en una forma cristalina A con un XRPD que muestra al menos uno o todos los picos siguientes, proporcionados como valores de ángulo de refracción 2-theta ( $\theta$ ), en el que cada pico puede variar por  $\pm 0,5$  grados: 12,9, 16,3 y 20,4 grados; en el que el XRPD puede determinarse usando los parámetros y dispositivo siguientes:

**Método XRPD**

Instrumento	D8; Bruker (Karlsruhe, Alemania)
Irradiación	CuK $\alpha$ (40 kV, 40 mA)
Tiempo de barrido	4 minutos (2 minutos por cuadro)
Intervalo de barrido	3° - 40° (valor 2 theta)

- 2.** La sal fosfato de 4-(R)-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo en forma cristalina según la reivindicación 1, con una proporción molar de 4-(R)-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo a fosfato de aproximadamente 1:1.
- 10 **3.** La sal fosfato en forma cristalina A según la reivindicación 2 que tiene un punto de fusión al menos 50°C mayor que el de la base libre.
- 4.** La sal fosfato en forma cristalina A según la reivindicación 3 que tiene un punto de fusión, usando termogravimetría/análisis térmico diferencial (TG/DTA), entre 209 y 212°C.
- 5.** La Forma cristalina A de la sal fosfato según la reivindicación 1 o una cualquiera de sus reivindicaciones dependientes que tiene una temperatura de fusión de 210 $\pm$ 0,5°C determinada por TG/DTA.
- 15 **6.** La Forma cristalina A de la sal fosfato según la reivindicación 1 o una cualquiera de sus reivindicaciones dependientes con un XRPD que muestra al menos uno o todos los picos siguientes, proporcionados como valores de ángulo de refracción 2-theta ( $\theta$ ), en el que cada pico puede variar por  $\pm 0,2$  grados: 12,9, 16,3 y 20,4 grados.
- 20 **7.** La Forma cristalina A de la sal fosfato según la reivindicación 1 o una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5 con un XRPD que muestra al menos 4, 5, 6, 7, 8, 9 o todos los picos siguientes, proporcionados como valores de ángulo de refracción 2-theta ( $\theta$ ), en el que cada pico puede variar por  $\pm 0,5$ , 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.
- 25 **8.** La Forma cristalina A de la sal fosfato según la reivindicación 1 o una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5 con un XRPD que muestra al menos 7, 9, 11, 13, 15, 17 o todos los picos siguientes, en el que cada pico puede variar por  $\pm 0,5$ , 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.
- 30 **9.** La Forma cristalina A de la sal fosfato según la reivindicación 1 o una cualquiera de sus reivindicaciones dependientes 2 a 5, 7 u 8, en la que los dos picos mayores en el diagrama 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 integración de cada uno de los picos en los diagramas XRPD), en particular estando el pico mayor a un valor 2-theta ( $\theta$ ) de 6,0  $\pm$  0,5, en particular  $\pm 0,2$  grados y el pico menor a un valor 2-theta ( $\theta$ ) de 19,7  $\pm$  0,5, en particular  $\pm 0,2$  grados, respectivamente.
- 10.** La Forma cristalina A de la sal fosfato según la reivindicación 1 o una cualquiera de sus reivindicaciones dependientes que muestra un XRPD como se muestra en la Fig. 1-A.
- 11.** Una sal nitrato de 4-(R)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-il-3-fluoro-benzonitrilo.
- 35 **12.** Un proceso para preparar una sal nitrato o fosfato en forma cristalina A como se define en la reivindicación 1 de 4-(R)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-il-3-fluoro-benzonitrilo, comprendiendo el proceso:
- (a) proporcionar una disolución de 4-(R)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-il-3-fluoro-benzonitrilo bien en un disolvente polar prótico o aprótico;
- (b) añadir ácido nítrico o especialmente ácido fosfórico; y
- 40 (c) aislar la forma cristalina formada de una sal nitrato o especialmente una sal fosfato de 4-(R)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-il-3-fluoro-benzonitrilo;



- 13.** Una sal o forma de sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del síndrome de Cushing.
- 14.** Una sal o forma de sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una composición farmacéutica que comprende dicha sal o forma de sal para uso en el tratamiento de la enfermedad de Cushing.
- 5 **15.** Una composición farmacéutica que comprende una sal fosfato de 4-(R)-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo en forma cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

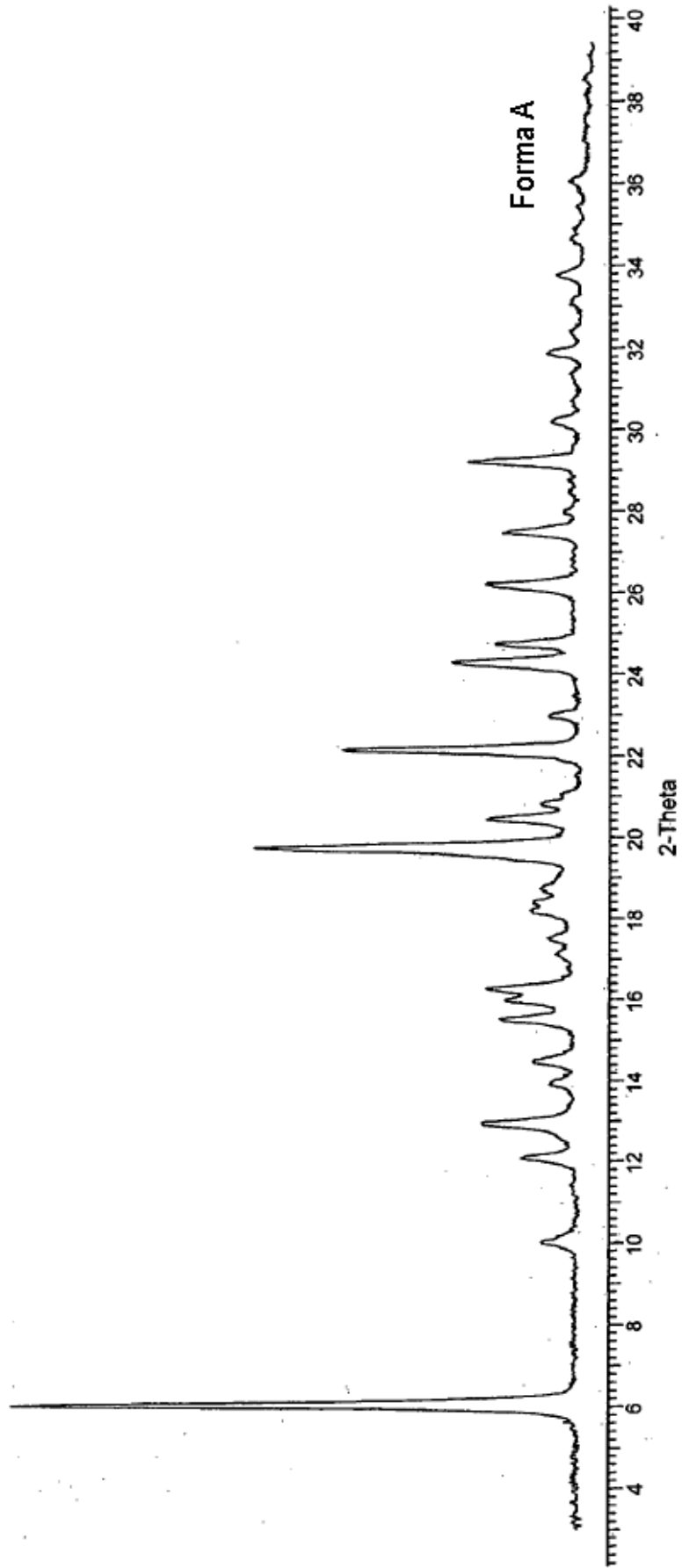


Fig. 1-A

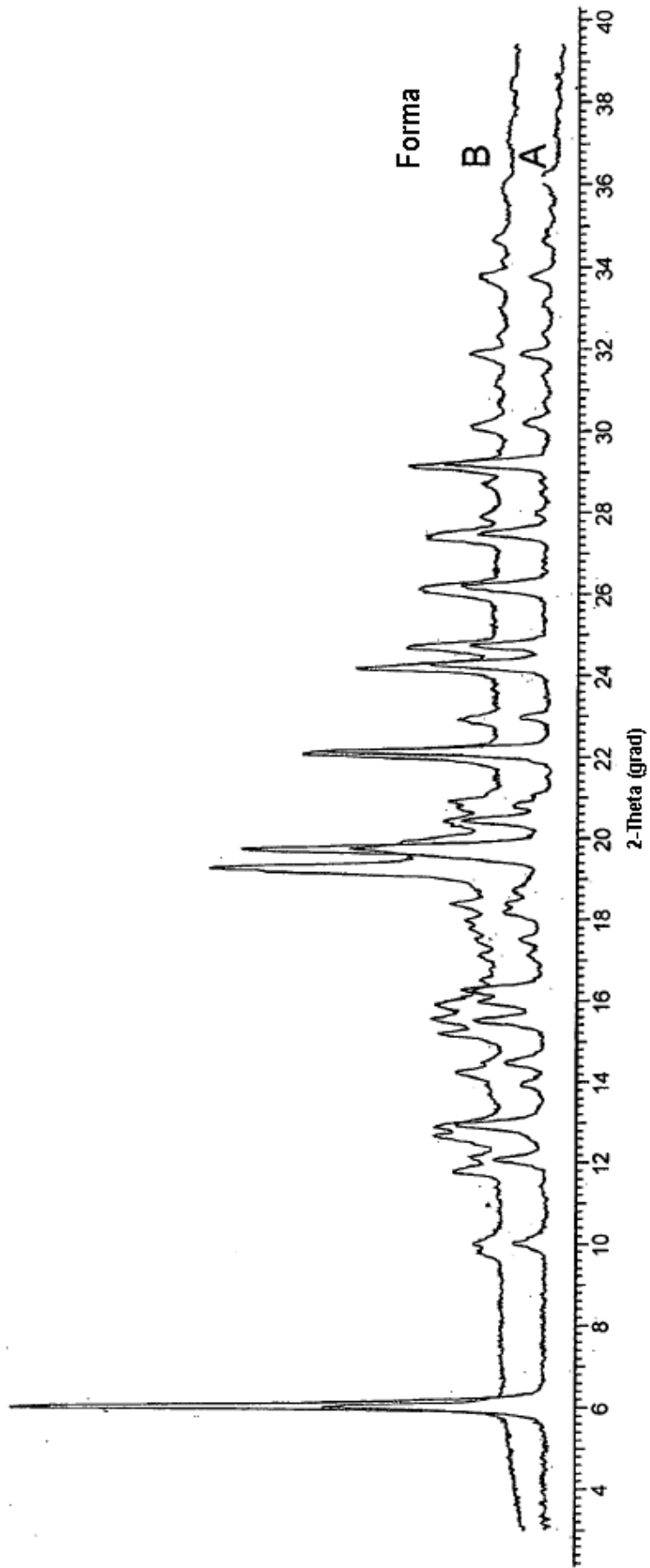


Fig. 1-B

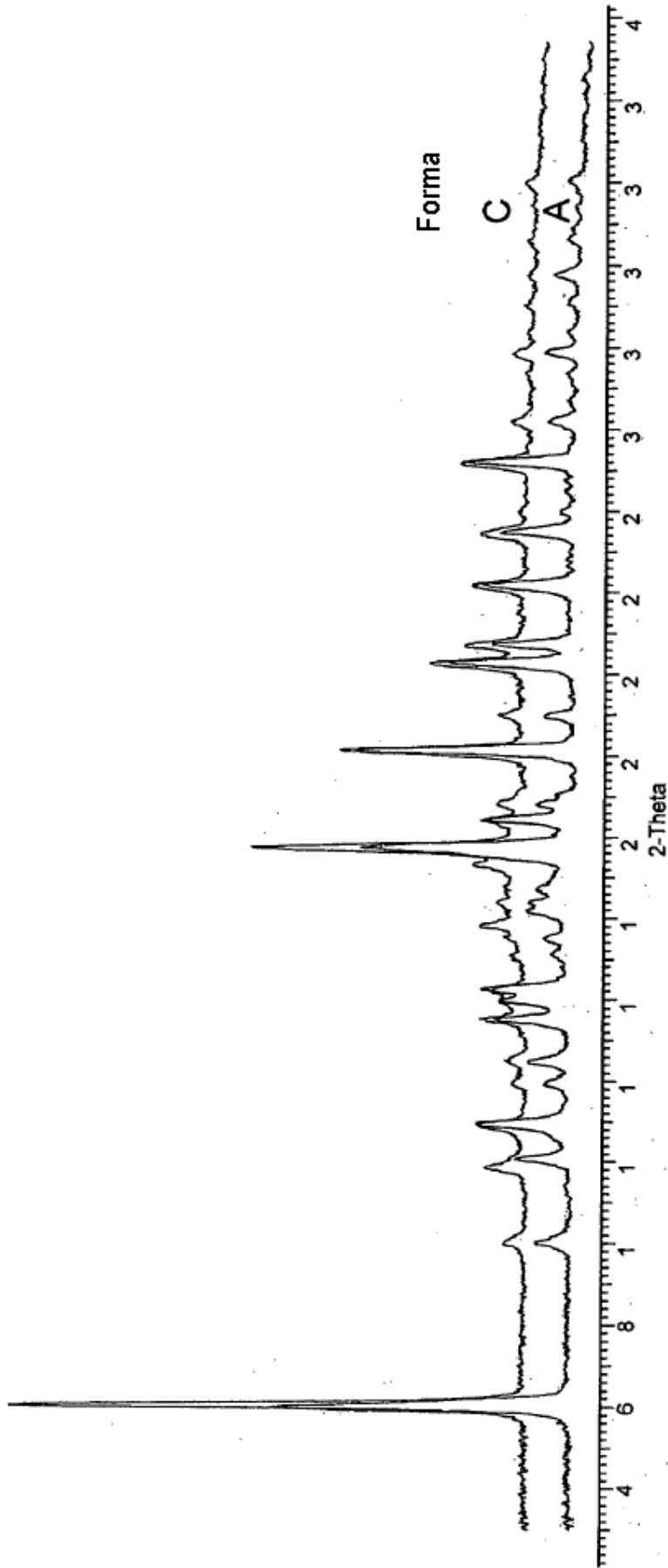


Fig. 1-C

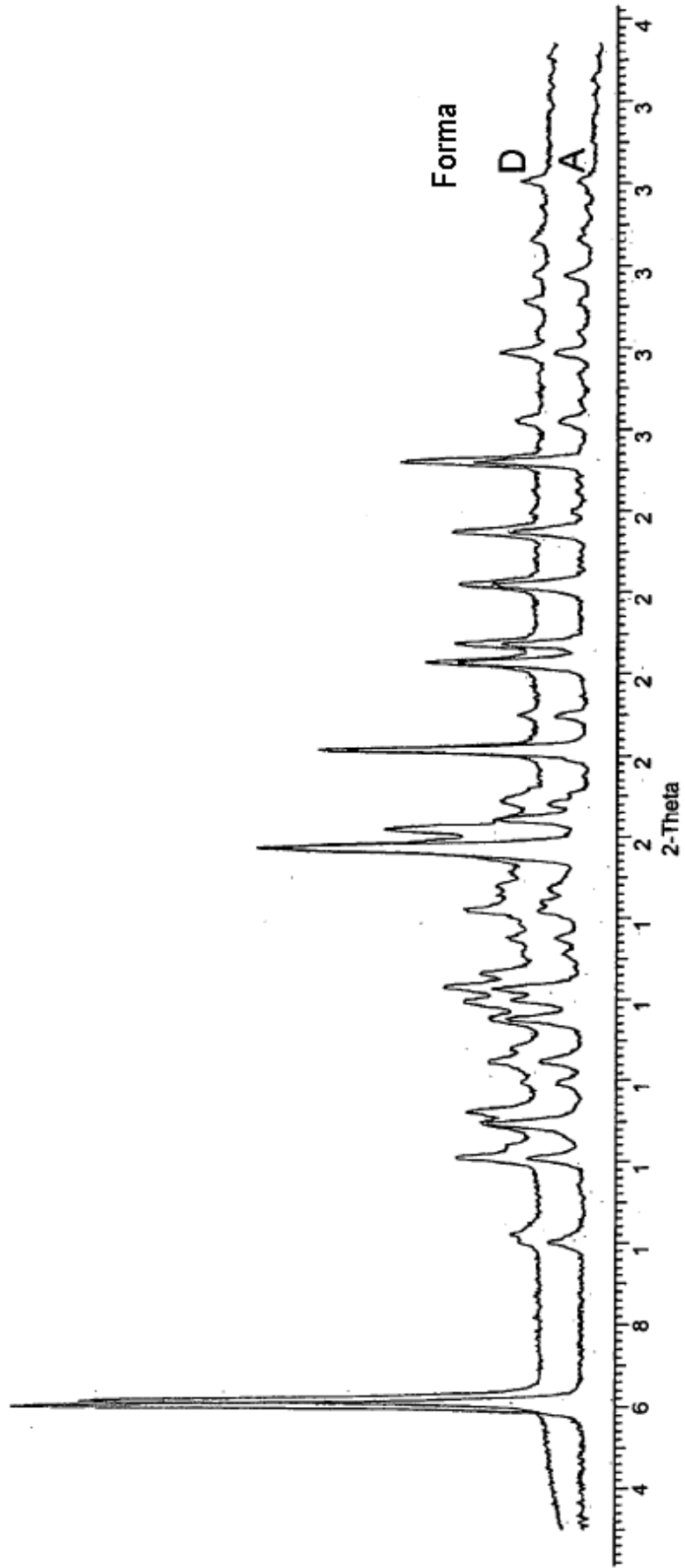


Fig. 1-D

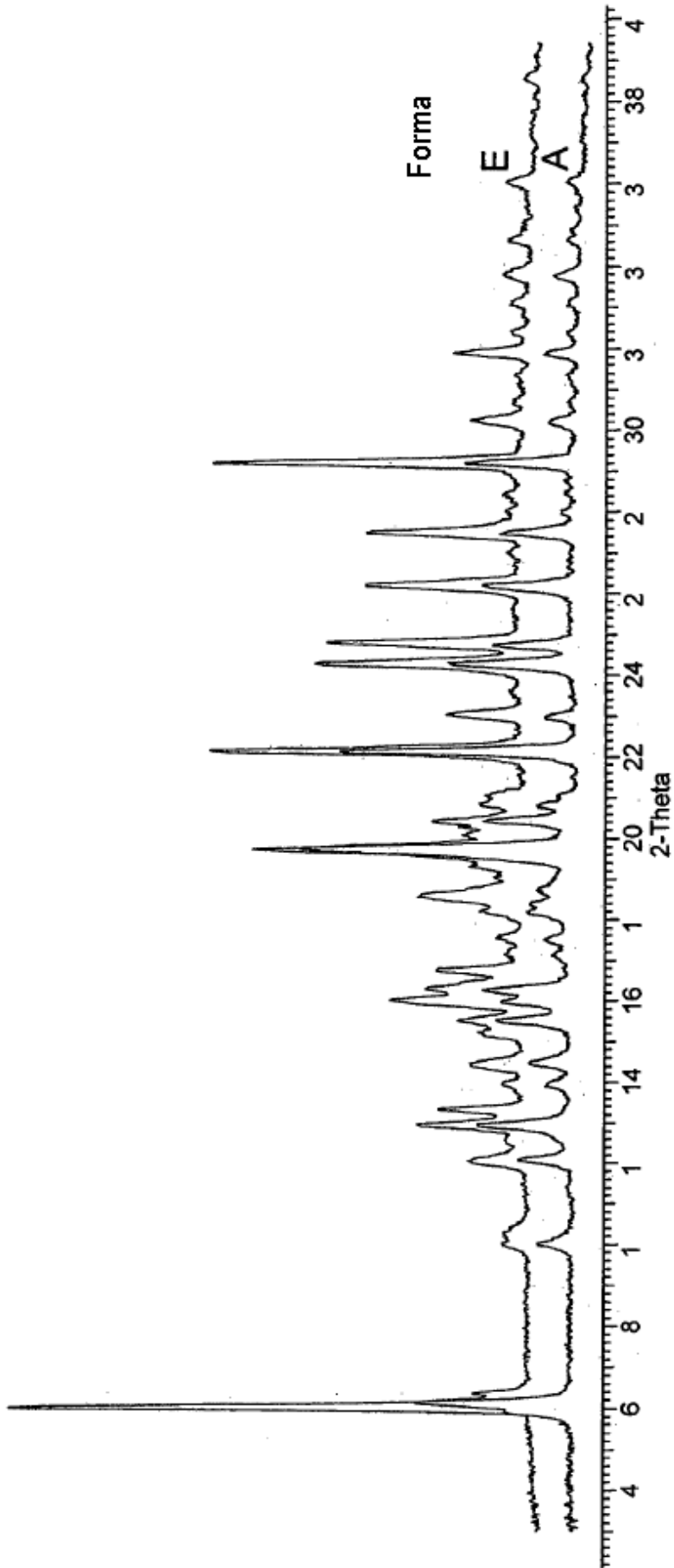


Fig. 1-E

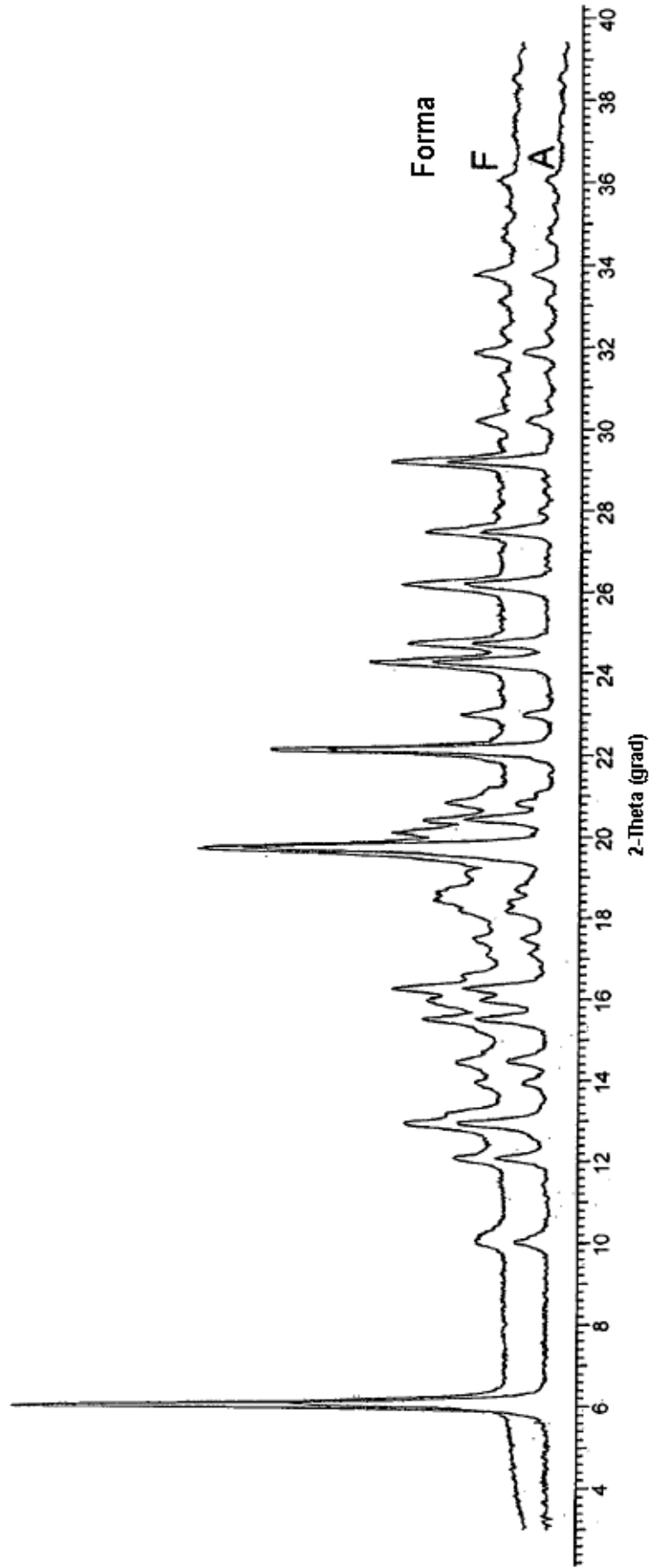


Fig. 1-F

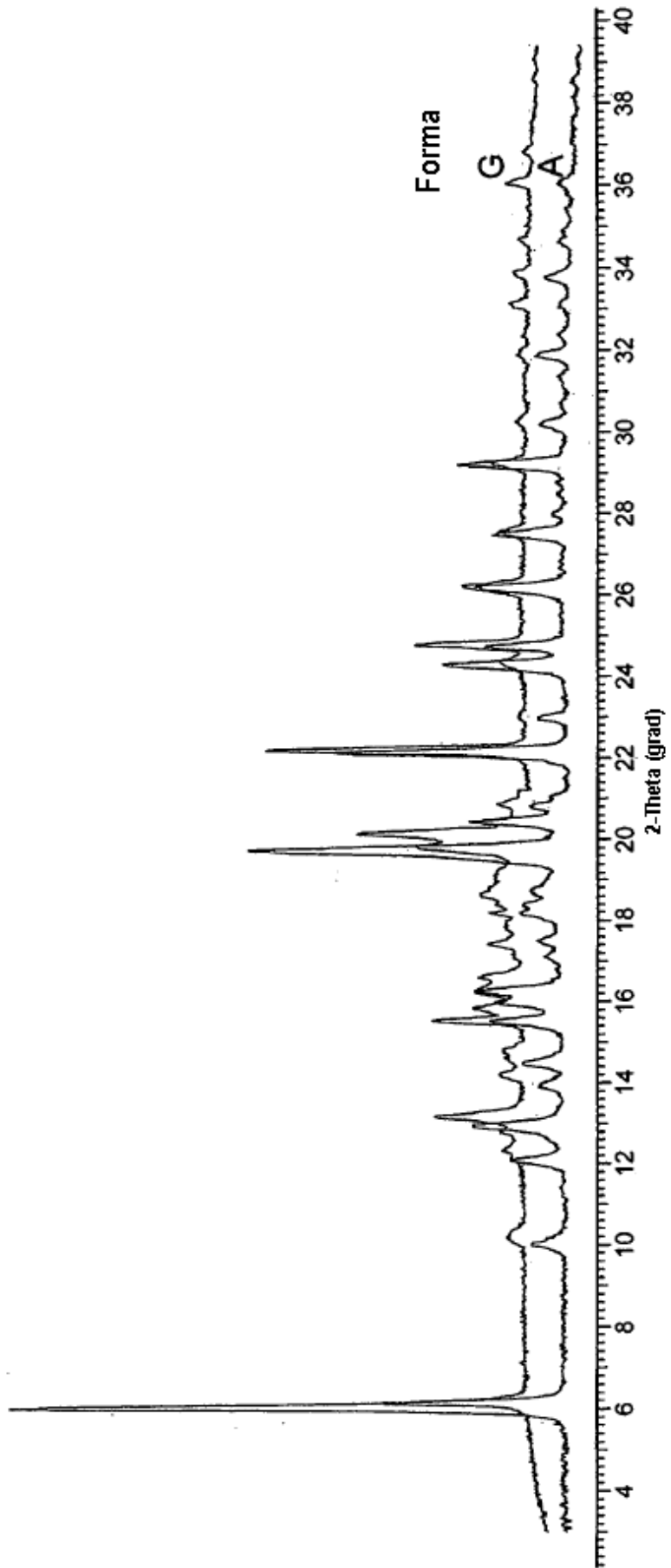


Fig. 1-G



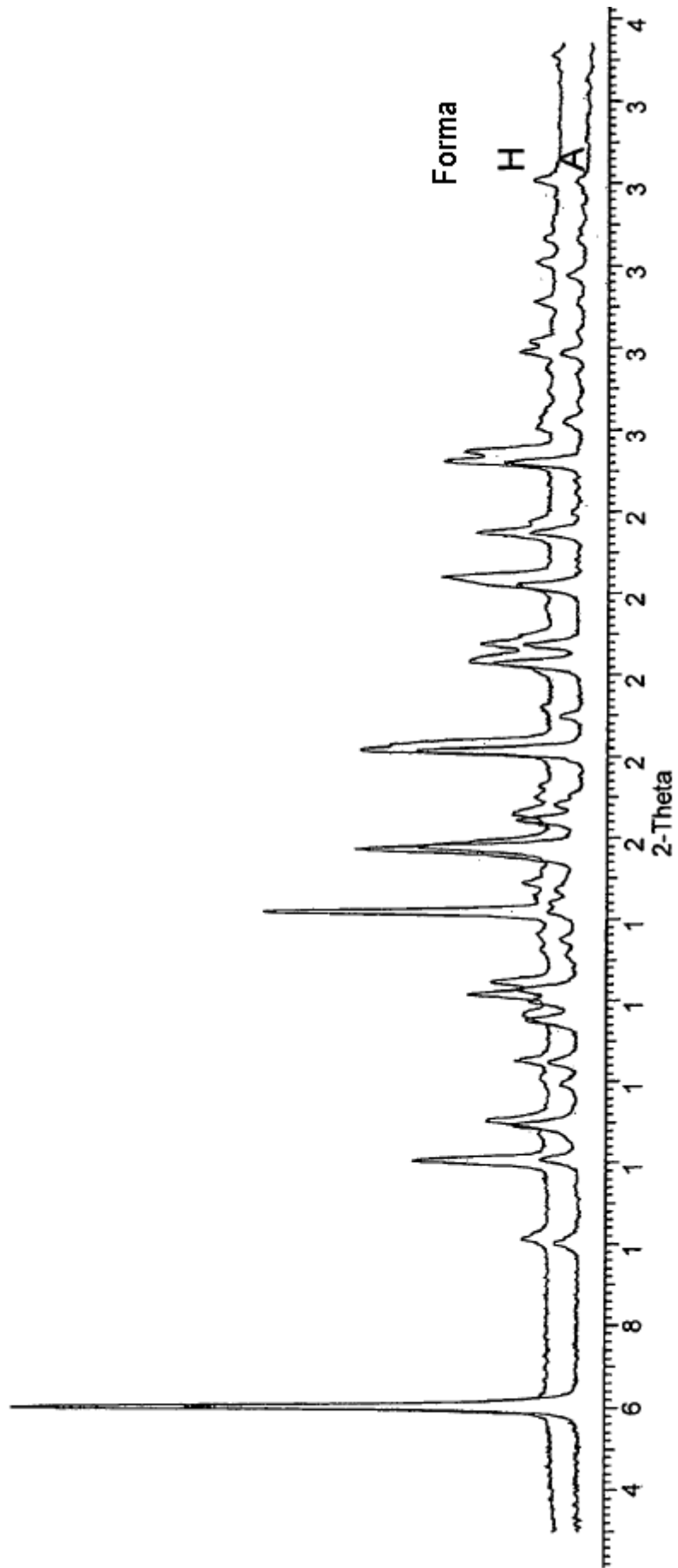


Fig. 1-H

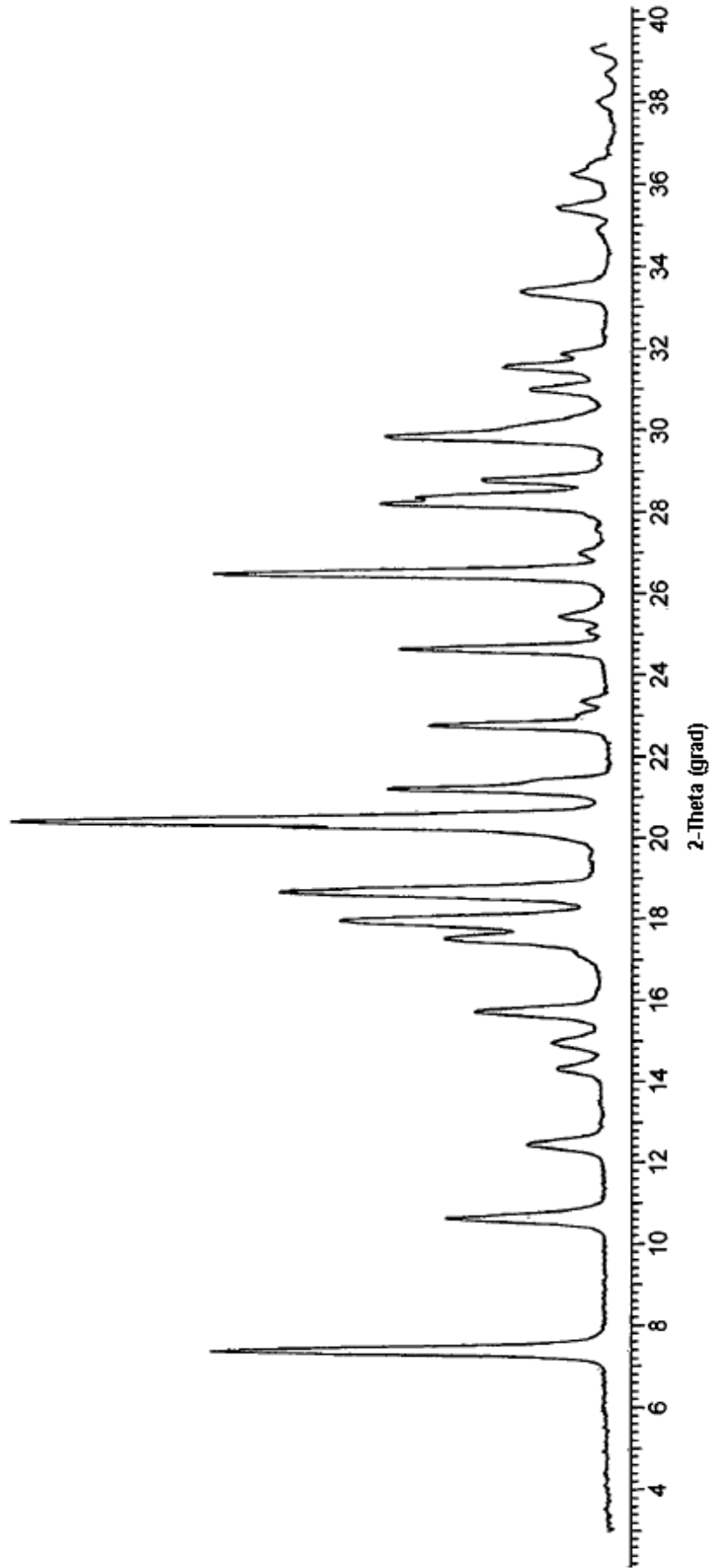


Fig. 2

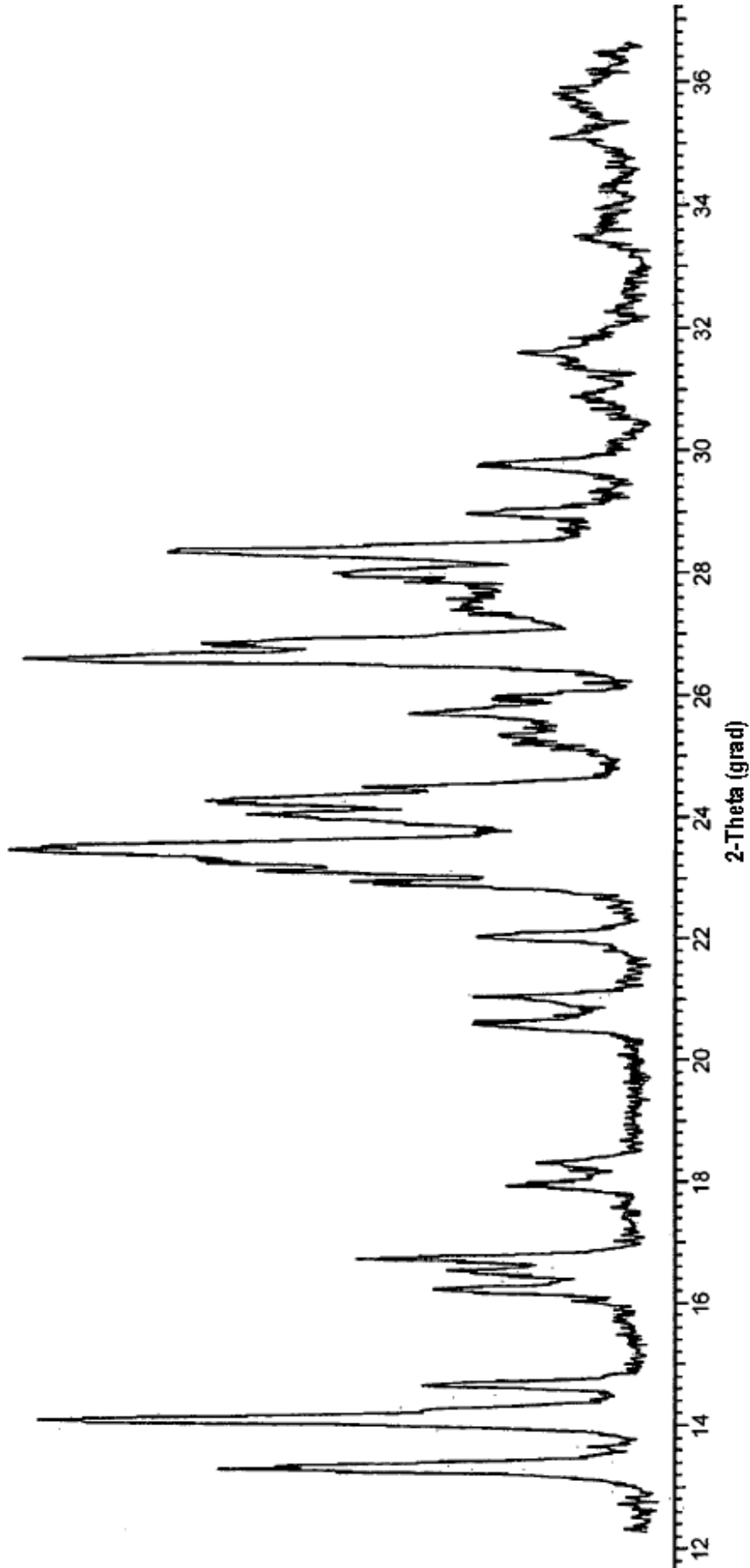


Fig. 3