



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2804863 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61P 5/38 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.04.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2015.12.02
(86)	European Application Nr.	13701194.6
(86)	European Filing Date	2013.01.15
(87)	The European Application's Publication Date	2014.11.26
(30)	Priority	2012.01.17, US, 201261587280 P
(84)	Designated Contracting States:	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
	Designated Extension States:	BA ME
(73)	Proprietor	Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH-Sveits
(72)	Inventor	SUTTON, Paul, c/o Novartis Pharmaceuticals Corporation, One Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936-1080, US-USA LOESER, Eric, c/o Novartis Pharmaceuticals Corporation, One Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936-1080, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Orsnes Patent ApS, Forskerparken 10, DK-5230 ODENSE, Danmark

(54)	Title	NEW FORMS AND SALTS OF A DIHYDROPYRROLO[1,2-C]IMIDAZOLYL ALDOSTERONE SYNTHASE OR AROMATASE INHIBITOR
(56)	References Cited:	WO-A1-2007/024945 WO-A1-2011/088188 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

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

1. Fosfatsalt av 4-(R)-(6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl)-3-fluor-benzonitril i en krystallinsk form A med en XRPD som viser minst én av eller alle de følgende toppene, gitt som 2-theta-(θ)-brytningsvinkelverdier, hvor hver topp kan variere med $\pm 0,5$ grader: 12,9, 16,3 og 20,4 grader; hvor XRPD-en kan bestemmes ved hjelp av følgende parametere og anordning:

XRPD-metode	
Instrument	D8; Bruker (Karlsruhe, Tyskland)
Stråling	CuK α (40 kV, 40 mA)
Skannetid	4 minutter (2 minutter per ramme)
Skannområde	3° - 40° (2 thetaverdi)

2. Fosfatsaltet av 4-(R)-(6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl)-3-fluor-benzonitril i krystallinsk form ifølge krav 1, med et molart forhold av 4-(R)-(6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl)-3-fluor-benzonitril til fosfat på rundt 1:1.
3. Fosfatsaltet i krystallinsk form A ifølge krav 2, som har et smeltepunkt på minst 50 °C høyere enn det til den frie basen.
4. Fosfatsaltet i krystallinsk form A ifølge krav 3 som har et smeltepunkt, ved hjelp av termogravimetri/differenstermo-analyse (TG/DTA), mellom 209 og 212 °C.
5. Krystallinsk form A av fosfatsaltet ifølge krav 1 eller hvilket som helst av dets uselvstendige krav som har en smeltetemperatur på $210 \pm 0,5$ °C fastsatt av TG/DTA.
6. Krystallinsk form A av fosfatsaltet ifølge krav 1 eller hvilket som helst av dets uselvstendige krav med en XRPD som viser minst én eller alle de følgende toppene, gitt som 2-theta-(θ)-vinkelbrytningsverdier, hvor hver topp kan variere med $\pm 0,2$ grader: 12,9, 16,3 og 20,4 grader.
7. Krystallinsk form A av fosfatsaltet ifølge krav 1 eller ett av kravene 2 til 5 med et XRPD som viser minst 4, 5, 6, 7, 8, 9 eller alle de følgende toppene, gitt som 2-theta-(θ)-vinkelbrytningsverdier, hvor hver topp kan variere med $\pm 0,5$, særlig $\pm 0,2$ grader: 6,0, 12,9, 15,5, 16,0, 16,3, 19,7, 20,4, 22,1, 24,3 og 29,2 grader.

8. Krystallinsk form A av fosfatsaltet ifølge krav 1 eller hvilket som helst av kravene 2 til 5 med en XRPD som viser minst 7, 9, 11, 13, 15, 17 eller alle de følgende toppene, hvor hver topp kan variere med $\pm 0,5$, særlig $\pm 0,2$ grader: 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.
9. Krystallinsk form A av fosfatsaltet ifølge krav 1 eller hvilket som helst av dets uselvstendige krav 2 til 5, 7 eller 8, hvori de to største toppene i XRPD-diagrammet har en relativ intensitet på 1 til 0,5 til 0,7, spesielt på 1 til 0,55 til 0,65, mer spesielt på 0,57 til 0,61, f.eks. på 1 til 0,59 (som kan oppnås ved integrering av hver av toppene i XRPD-diagrammene), og særlig den større toppen som er ved en 2-theta-(θ)-verdi på $6,0 \pm 0,5$, særlig $\pm 0,2$ grader og den mindre toppen ved henholdsvis en 2-theta-(θ)-verdi på $19,7 \pm 0,5$, særlig $\pm 0,2$ grader.
10. Krystallinsk form A av fosfatsaltet ifølge krav 1 eller hvilket som helst av dets uselvstendige krav som viser en XRPD som vist i fig. 1-A.
11. Nitratsalt av 4-(R)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl-3-fluor-benzonitril.
12. Prosess for fremstilling av et nitrat- eller fosfatsalt i krystallinsk form A som definert i krav 1 av 4-(R)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl-3-fluor-benzonitril, idet prosessen er omfattende:
 - (a) å tilveiebringe en løsning av 4-(R)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl-3-fluor-benzonitril i enten et protisk eller et aprotisk polart løsningsmiddel;
 - (b) å tilsette salpetersyre eller spesielt fosforsyre; og
 - (c) å isolere den dannede krystallinske formen av et nitratsalt eller spesielt et fosfatsalt av 4-(R)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl-3-fluor-benzonitril;
13. Salt eller en saltform ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 11 for anvendelse i fremstillingen av et medikament for behandling av Cushings syndrom.
14. Salt eller saltform ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 11 eller en farmasøytisk sammensetning omfattende saltet av saltformen for anvendelse ved behandling av Cushings sykdom.

15. Farmasøytisk sammensetning omfattende et fosfatsalt av 4-(R)-(6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl)-3-fluor-benzonitril i krystallinsk form ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 10 og én eller flere farmasøytisk akseptable eksipienser.