



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 114803

(13) C2

(51) МПК

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61P 5/38 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

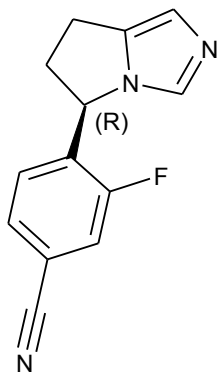
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2014 06492	(72) Винахідник(и):	Саттон Пол (US), Лоезер Ерік (US)
(22) Дата подання заявки:	15.01.2013	(73) Власник(и):	НОВАРТИС АГ, Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland (CH)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.08.2017	(74) Представник:	Ошарова Ірина Олександрівна, реєстр. №9
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/587,280	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2011088188 A1, 21.07.2011 WO 2007024945 A1, 01.03.2007 CAIRA M. R., "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, (19980101), vol. 198, doi:10.1007/3-540-69178-2_5, ISSN 0340-1022, ISBN 978-3-540-36760-4, pages 163-208
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	17.01.2012		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.09.2014, Бюл.№ 18		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.08.2017, Бюл.№ 15		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/US2013/021521, 15.01.2013		

(54) ФОРМИ І СОЛІ ДИГІДРОПІРОЛ[1,2-с]ІМІДАЗОЛІЛЬНОГО ІНГІБІТОРА АЛЬДОСТЕРОНСИНТАЗИ АБО АРОМАТАЗИ

(57) Реферат:

Даний винахід стосується фосфатної солі або нітратної солі 4-(R)-(6,7-дигідро-5H-пірол[1,2-с]імідазол-5-іл)-3-фторбензонітрилу, що має наступну формулу:



особливо у кристалічній формі, і конкретних форм даних солей, а також відповідних варіантів здійснення цього винаходу. Дані солі і сольові форми дозволяють проводити профілактичне

UA 114803 C2

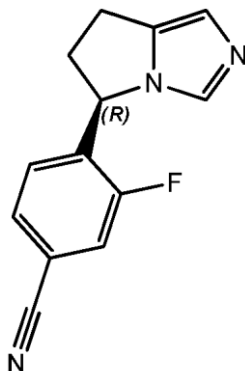
і/або терапевтичне лікування опосередкованих альдостеронсинтазою і/або ароматазою захворювань або порушень, таких як хвороба Кушинга.

Короткий опис винаходу

Даний винахід відноситься до певних солей і сольових форм 4-(R)-(6,7-дигідро-5H-пірол[1,2-с]імідазол-5-іл)-3-фторбензонітрилу (що також називається "сполука А" у даній заявці), даних солей і сольових форм для застосування у способах лікування захворювань і станів, застосування даних солей і сольових форм для одержання лікарських препаратів для лікування захворювань і станів, способів лікування, що включають введення зазначених солей або сольових форм ссавцеві, що потребує цього, у терапевтично ефективних кількостях для лікування захворювання і стану, що уразив зазначеного ссавця, фармацевтичним препаратом, що містять зазначені солі або сольові форми.

Попередній рівень техніки

Сполука 6,7-дигідро-5H-пірол[1,2-с]імідазол-5-іл-3-фторбензонітрил, його 4-(R)-енантіомер формули (I)



і її одержання описане в WO 2007/024945 A1, у числі багатьох інших сполук, описаних тут. Відомо, що вона активна як інгібітор альдостеронсинтази і ароматази.

Наприклад, при експериментальній перевірці концепції на пацієнтах з первинним альдостеронізмом могла б бути показана ефективність 4-(R)-(6,7-дигідро-5H-пірол[1,2-с]імідазол-5-іл)-3-фторбензонітрилу у вигляді вільної основи стосовно інгібування альдостеронсинтази (дивіться, наприклад, Amar L. et al., Hypertension 56(5), 831-838, листопад 2010 р. (європейська публікація - вересень 2010 р.).

У зазначеній патентній заявці не розкриті конкретні солі згаданих сполук.

Сполука А у вигляді вільної основи має досить низьку температуру плавлення, що становить приблизно 111,5°C, що представляє певний ризик відносно фізичної стабільності даної сполуки процесі виробництва, зберігання і переробки у фармацевтичні препарати. Таким чином, існувала необхідність знайти конкретні умови обробки або конкретні форми даної сполуки, що передбачають стабільну обробку.

Загальний опис цього винаходу

На диво, одержати сіль сполуки А виявилось складно. Відносно сполуки А провели оцінку приблизно 20 різних солеутворюючих засобів, але одержали тільки 3 солі: фосфатну сіль, нітратну сіль і гідрохлоридну сіль. Інші солеутворюючі засоби не утворювали тверді речовини взагалі або в якій-небудь застосовній кількості або якості.

Найкращі властивості проявляє фосфатна сіль. Вона краще виділяється і отримується, і це дає перевагу перед сполукою у вигляді вільної основи, при цьому є додаткові властивості, такі як більш висока температура плавлення у порівнянні з вільною основою та іншими солями, менша гігроскопічність і підвищена розчинність у воді. Нітратна сіль також проявляє порівнянні переваги.

Докладний опис винаходу

У першому аспекті цей винахід відноситься до фосфатної солі сполуки А, особливо в кристалічних формах, зокрема, у кристалічній формі А, описаній далі.

Термін "фосфатна сіль", що використовується у даній заявці, відноситься до кислотно-адитивної солі сполуки А з фосфорною кислотою. Більш конкретно, він відноситься до дигідрофосфату однократно протонованої сполуки А, тобто коли сполука А протонована один раз, і таким чином, кожна молекула несе одиничний позитивний заряд, тоді як протиіоном є H_2PO_4^- .

Другий аспект цього винаходу відноситься до нітратної солі сполуки А, особливо в кристалічних формах.

У наступних аспектах цей винахід відноситься до солей або сольових форм, згаданих у цьому описі, для одержання лікарських засобів для лікування захворювань і станів, до зазначених солей або сольових форм (особливо у вигляді фармацевтичних композицій) для

застосування при лікуванні захворювань і станів, до способів лікування, що включають введення зазначених солей або сольових форм ссавцеві, що потребує цього, в терапевтично ефективних кількостях для лікування захворювання і стану, від якого страждає зазначений ссавець, фармацевтичних препаратів, що містять зазначені солі або сольові форми.

Таким чином, в одному з наступних аспектів цей винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що включає (особливо профілактично або терапевтично ефективна кількість) фосфатної солі сполуки А і один або більше фармацевтично прийнятних ексципієнтів, зокрема, для застосування при лікуванні описаних тут станів або захворювань, особливо станів або захворювань, опосередковуваних альдостеронсинтазою або ароматазою. Фармацевтичні композиції даного аспекту винаходу можна скласти, наприклад, для перорального введення.

Згідно з ще одним наступним аспектом, у цьому винаході наданий спосіб одержання нітратної солі або фосфатної солі сполуки А, зокрема, у кристалічній формі, відповідно, при цьому даний спосіб включає:

(а) надання розчину сполуки А або в протонному, або в апротонному полярному розчиннику, зокрема, у водно-спиртовому або спиртовому розчині (спиртовому, що особливо відноситься до гідрокси- C_{1-7} алканів) (де температура зазначеного розчину може перебувати в інтервалі, наприклад, від 0°C до температури кипіння розчину, наприклад, до 90°C, наприклад, в інтервалі від 10 до 50°C);

(b) додавання азотної або фосфорної кислоти, і

(c) виділення отриманої кристалічної форми нітратної солі або фосфатної солі сполуки А; де, при бажанні, одну із солей, яку можна одержати (далі виділена речовина), можна перевести в іншу сіль додаванням відповідної кислоти, що вносить інший аніон у розчин солі виділеної речовини.

Надані і включені як варіанти здійснення цього винаходу варіанти даного способу, наприклад, у яких додають ініціюючі кристали відповідної нітратної солі або фосфатної солі сполуки А, розчинник щонайменше частково видаляють (наприклад, випарюванням), температуру знижують, щоб поліпшити кристалізацію, або в яких додають анти-розчинники, щоб поліпшити осадження, або в яких використовують будь-яку комбінацію подібних заходів для даних способів.

Даний спосіб може також являти собою стадію (наприклад, кінцеву стадію очищення) у процесі одержання відповідної солі, наприклад, в кінці способу, описаного для одержання вільної основи в WO 2007/024945 A1, а відповідний загальний спосіб одержання включений у цей опис посиланням і застосовується конкретно для одержання сполуки А.

Можна одержати форми В, С, D, E, F, G і Н фосфатної солі, наприклад, як описано в прикладах, де температура є кімнатною температурою ($23 \pm 10^\circ\text{C}$), а розчинники можна замінити відповідними розчинниками.

В одному з перших варіантів здійснення цей винахід відноситься до фосфатної солі сполуки А, зокрема, при молярному співвідношенні сполуки А до фосфату приблизно 1:1, зокрема, у кристалічній формі.

В одному з конкретних варіантів здійснення цей винахід відноситься до кристалічної фосфатної солі сполуки А, температура плавлення якої, щонайменше на 50°C, щонайменше на 55°C або щонайменше на 85°C вище температури плавлення вільної основи.

В одному з варіантів здійснення температура плавлення фосфатної солі сполуки А становить щонайменше 170°C або щонайменше 197°C.

В одному з варіантів здійснення температура плавлення фосфатної солі сполуки А перебуває в інтервалі від 205 до 214°C, від 206 до 213°C, від 208 до 213°C, від 209 до 212°C або від 209 до 211°C.

Якщо не описано інакше, температуру плавлення в цьому описі визначають з використанням термогравіметричного/диференційно-термічного аналізу (ТГ/ДТА). ТГ/ДТА проводять з використанням Seiko EXSTAR TG/DTA 6000, в інтервалі температур від кімнатної до 250°C, швидкості сканування 10°C/хв, потоку азоту 100 мл/хв.

В іншому конкретному варіанті здійснення цей винахід відноситься до "форми А" кристалічної фосфатної солі сполуки А, зокрема, у рентгенограмі XRPD якої є щонайменше один, ще краще два, три, чотири, п'ять, шість, сім, вісім, дев'ять, десять, 11, 12, 13, 14, 15, 16 або всі з наступних піків, представлених у вигляді значень кута відбиття 2-тета (θ), які можна одержати, як описано в прикладах, де кожний пік може змінюватися на величину ± 1 або $\pm 0,5$, зокрема, на $\pm 0,2$ градуси: 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, при цьому підкреслені піки означають кращий варіант здійснення, а всі піки означають більш кращий варіант здійснення.

В одному з варіантів здійснення температура плавлення "форми А" кристалічної фосфатної

солі сполуки А становить $210 \pm 5^\circ\text{C}$, $210 \pm 2^\circ\text{C}$, $210 \pm 1^\circ\text{C}$ або $210 \pm 0,5^\circ\text{C}$, або $210,2^\circ\text{C}$.

В одному з варіантів здійснення цей винахід відноситься до форми А, у рентгенограмі XRPD якої є щонайменше один, ще краще два, три, чотири, п'ять, шість, сім, вісім, або всі з наступних піків, представлених у вигляді значень кута відбиття 2-тета (θ), які можна одержати, як описано в прикладах, де кожний пік може змінюватися на величину ± 1 або $\pm 0,5$, зокрема, на $\pm 0,2$ градуса: 6,0, 12,9, 15,5, 16,0, 16,3, 19,7, 20,4, 22,1, 24,3, 29,2.

В одному з варіантів здійснення відносна інтенсивність двох найбільших піків форми А на діаграмі XRPD становить від 1 до 0,5 до 0,7, зокрема, від 1 до 0,55 до 0,65, більш конкретно, від 0,57 до 0,61, наприклад, від 1 до 0,59 (які можна одержати інтегруванням кожного з піків на діаграмах XRPD). У конкретному варіанті здійснення більший пік має значення 2-тета (θ), рівне $6,0 \pm 1$ або $\pm 0,5$, зокрема, $\pm 0,2$ градуса, а менший пік - значення 2-тета (θ), рівне $19,7 \pm 1$ або $\pm 0,5$, зокрема, $\pm 0,2$ градуса, відповідно.

Наступний варіант здійснення відноситься до форми А, у рентгенограмі XRPD якої є щонайменше один або всі з наступних піків, представлених у вигляді значень кута відбиття 2-тета (θ), які можна одержати як описано в прикладах, де кожний пік може змінюватися на величину ± 1 або $\pm 0,5$, зокрема, на $\pm 0,2$ градуса: 12,9, 16,3 і 20,4 градуса.

Кращою є фосфатна сіль, рентгенограма XRPD якої представлена на фіг.1-А.

Конкретний варіант здійснення цього винаходу відноситься до "форми А" кристалічної фосфатної солі сполуки А, температура плавлення якої перебуває в інтервалі від 209 до 212°C .

В одному з варіантів здійснення цей винахід відноситься до "форми В" кристалічної фосфатної солі сполуки А, у рентгенограмі XRPD якої є щонайменше один, ще краще два, три, чотири, п'ять, шість, сім, вісім, дев'ять, десять, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 або всі з наступних піків, представлених у вигляді значень кута відбиття 2-тета (θ), які можна одержати як описано в прикладах, де кожний пік може змінюватися на величину ± 1 або $\pm 0,5$, зокрема, на $\pm 0,2$ градуса: 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, при цьому підкреслені піки означають кращий варіант здійснення, усі піки визначають більш кращий варіант здійснення. Більш кращою є форма В кристалічної фосфатної солі, XRPD якої представлена на фіг.1-В.

Один з варіантів здійснення цього винаходу відноситься до "форми В" кристалічної фосфатної солі сполуки А, температура плавлення якої становить $209 \pm 5^\circ\text{C}$, наприклад, від 207°C до 211°C , наприклад, $209,0^\circ\text{C}$.

В одному з варіантів здійснення цей винахід відноситься до "форми С" кристалічної фосфатної солі сполуки А, у рентгенограмі XRPD якої є щонайменше один, ще краще два, три, чотири, п'ять, шість, сім, вісім, дев'ять, десять, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 або всі з наступних піків, представлених у вигляді значень кута відбиття 2-тета (θ), які можна одержати як описано в прикладах, де кожний пік може змінюватися на величину ± 1 або $\pm 0,5$, зокрема, на $\pm 0,2$ градуса: 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, при цьому підкреслені піки означають кращий варіант здійснення, всі піки визначають більш кращий варіант здійснення. Більш кращою є форма С кристалічної фосфатної солі, XRPD якої представлена на фіг.1-С.

Один з варіантів здійснення цього винаходу відноситься до "форми С" кристалічної фосфатної солі сполуки А, температура плавлення якої становить $191 \pm 5^\circ\text{C}$, наприклад, від 189°C до 193°C , наприклад, $190,7^\circ\text{C}$.

В одному з варіантів здійснення цей винахід відноситься до "форми D" кристалічної фосфатної солі сполуки А, у рентгенограмі XRPD якої є щонайменше один, ще краще два, три, чотири, п'ять, шість, сім, вісім, дев'ять, десять, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 або всі з наступних піків, представлених у вигляді значень кута відбиття 2-тета (θ), які можна одержати як описано в прикладах, де кожний пік може змінюватися на величину ± 1 або $\pm 0,5$, зокрема, на $\pm 0,2$ градуса: 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, при цьому підкреслені піки означають кращий варіант здійснення, усі піки визначають більш кращий варіант здійснення. Більш кращою є форма D кристалічної фосфатної солі, XRPD якої представлена на фіг.1-D.

Один з варіантів здійснення цього винаходу відноситься до "форми D" кристалічної фосфатної солі сполуки А, температура плавлення якої становить $211 \pm 5^\circ\text{C}$, наприклад, від 208°C до 213°C , наприклад, $210,8^\circ\text{C}$.

В одному з варіантів здійснення цей винахід відноситься до "форми Е" кристалічної фосфатної солі сполуки А, у рентгенограмі XRPD якої є щонайменше один, ще краще два, три, чотири, п'ять, шість, сім, вісім, дев'ять, десять, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 або всі з наступних піків, представлених у вигляді значень кута відбиття 2-тета (θ), які можна одержати як описано в прикладах, де кожний пік може змінюватися на величину ± 1 або $\pm 0,5$, зокрема, на $\pm 0,2$ градуса:

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, при цьому підкреслені піки означають кращий варіант здійснення, усі піки визначають більш кращий варіант здійснення. Більш кращою є форма Е кристалічної фосфатної солі, XRPD якої представлена на фіг.1-Е.

5 Один з варіантів здійснення цього винаходу відноситься до "форми Е" кристалічної фосфатної солі сполуки А, температура плавлення якої становить $214\pm 5^{\circ}\text{C}$, наприклад, від 211 до 216°C , наприклад, $213,6^{\circ}\text{C}$.

В одному з варіантів здійснення цей винахід відноситься до "форми F" кристалічної фосфатної солі сполуки А, у рентгенограмі XRPD якої є щонайменше один, ще краще два, три, 10 чотири, п'ять, шість, сім, вісім, дев'ять, десять, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 або всі з наступних піків, представлених у вигляді значень кута відбиття 2-тета (θ), які можна одержати як описано в прикладах, де кожний пік може змінюватися на величину ± 1 або $\pm 0,5$, зокрема, на $\pm 0,2$ градуса: 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, 15 при цьому підкреслені піки означають кращий варіант здійснення, усі піки визначають більш кращий варіант здійснення. Більш кращою є форма F кристалічної фосфатної солі, XRPD якої представлена на фіг.1-F.

Один з варіантів здійснення цього винаходу відноситься до "форми F" кристалічної фосфатної солі сполуки А, температура плавлення якої становить $201\pm 5^{\circ}\text{C}$, наприклад, від 199 до 203°C , наприклад, $201,1^{\circ}\text{C}$.

20 В одному з варіантів здійснення цей винахід відноситься до "форми G" кристалічної фосфатної солі сполуки А, у рентгенограмі XRPD якої є щонайменше один, ще краще два, три, чотири, п'ять, шість, сім, вісім, дев'ять, десять, 11, 12, 13, 14, 15, 16 або всі з наступних піків, представлених у вигляді значень кута відбиття 2-тета (θ), які можна одержати як описано в прикладах, де кожний пік може змінюватися на величину ± 1 або $\pm 0,5$, зокрема, на $\pm 0,2$ градуса: 25 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, при цьому підкреслені піки означають кращий варіант здійснення, усі піки визначають більш кращий варіант здійснення. Більш кращою є форма G кристалічної фосфатної солі, XRPD якої представлена на фіг.1-G.

Один з варіантів здійснення цього винаходу відноситься до "форми G" кристалічної фосфатної солі сполуки А, температура плавлення якої становить $180\pm 5^{\circ}\text{C}$, наприклад, від 177 до 183°C , наприклад, $179,8^{\circ}\text{C}$.

В одному з варіантів здійснення цей винахід відноситься до "форми H" кристалічної фосфатної солі сполуки А, у рентгенограмі XRPD якої є щонайменше один, ще краще два, три, 35 чотири, п'ять, шість, сім, вісім, дев'ять, десять, 11, 12, 13, 14, 15, 16 або всі з наступних піків, представлених у вигляді значень кута відбиття 2-тета (θ), які можна одержати як описано в прикладах, де кожний пік може змінюватися на величину ± 1 або $\pm 0,5$, зокрема, на $\pm 0,2$ градуса: 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, при цьому підкреслені піки означають кращий варіант здійснення, усі піки визначають більш кращий варіант здійснення. Більш кращою є форма H кристалічної фосфатної солі, XRPD якої 40 представлена на фіг.1-H.

Один з варіантів здійснення цього винаходу відноситься до "форми H" кристалічної фосфатної солі сполуки А, температура плавлення якої становить $108\pm 5^{\circ}\text{C}$, наприклад, від 206 до 210°C , наприклад, $208,0^{\circ}\text{C}$.

В одному з варіантів здійснення цей винахід відноситься до нітратної солі сполуки А, зокрема, з молярним співвідношенням сполуки А до нітрату приблизно 1:1, зокрема, у кристалічній формі.

В одному конкретному варіанті здійснення цей винахід відноситься до кристалічної нітратної солі сполуки А, температура плавлення якої щонайменше на 40°C вище, ніж температура плавлення вільної основи, зокрема (при використанні ТГ/ДТА, як описано вище), перебуває в 50 інтервалі від 160 до 163°C .

В іншому конкретному варіанті здійснення, цей винахід відноситься до кристалічної нітратної солі сполуки А, у рентгенограмі XRPD якої є щонайменше один, ще краще два, три, чотири, п'ять, шість, сім, вісім, дев'ять, десять, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 або всі з наступних піків, представлених у вигляді значень кута відбиття 2-тета (θ), які можна одержати, як описано в 55 прикладах, де кожний пік може змінюватися на величину ± 1 або $\pm 0,5$, зокрема, на $\pm 0,2$ градуса: 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, при цьому підкреслені піки означають кращий варіант здійснення, усі піки визначають більш кращий варіант здійснення. Кращою є нітратна сіль, XRPD якої представлена на фіг.2.

Конкретний варіант здійснення цього винаходу відноситься до кристалічної нітратної солі сполуки А, температура XRPD якої має зазначені вище характеристики, а температура 60

плавлення становить від 160 до 163°C при визначенні методом ТГ/ДТА.

Сполука 6,7-дигідро-5Н-пірол[1,2-с]імідазол-5-іл-3-фторбензонітрилу у вигляді вільної основи, а особливо, її енантиомерів, зокрема, 4-(R)-(6,7-дигідро-5Н-пірол[1,2-с]імідазол-5-іл)-3-фторбензонітрил, можна одержати, як описано в опублікованій міжнародній патентній заявці
5 WO 2007/024945, яка включена в цей опис посиланням (дивіться, зокрема, таблицю 2, і хіральний поділ на сторінці 87, F. 5).

Використовуваний термін "приблизно" означає, зокрема, $\pm 10\%$, $\pm 5\%$ або $\pm 3\%$ (у відношенні до даного чисельного значення, відповідно), якщо не зазначено інакше. У кожному з варіантів здійснення цього винаходу "приблизно" можна вилучити.

10 "Профілактично або терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки, якої, при введенні для лікування або попередження згаданого вище або нижче захворювання або порушення, досить для здійснення подібного лікування або попередження захворювання або порушення, при цьому "профілактично" особливо відноситься до попередження початку або рецидиву, або полегшенню початку або рецидиву подібного захворювання або порушення,
15 "терапевтично" особливо відноситься до полегшення або повного придушення одного або більше симптомів до лікування подібного захворювання або порушення. "Профілактично або терапевтично ефективна кількість" буде змінюватися залежно від використовуваної солі(солей) або сольової форми(форм), захворювання або порушення і його тяжкості, і віку, маси тіла і т.д. пацієнта, якому потрібне лікування.

20 Мається на увазі, що термін "фармацевтична композиція" включає продукт, що містить активний інгредієнт(и), необов'язково щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт. Фармацевтична композиція цього винаходу включає будь-яку композицію, отриману шляхом змішування активного інгредієнта, додаткового активного інгредієнта(ів) і фармацевтично прийнятних ексципієнтів.

25 Крім того, мається на увазі також, що термін "фармацевтична композиція" включає комбінований продукт, що містить сіль або сольову форму за кожним з пунктів 1-12, у комбінації з одним або більше терапевтичними засобами (фармацевтично активними сполуками) і, краще, щонайменше одним фармацевтично прийнятним ексципієнтом.

Інші терапевтичні засоби включають щонайменше один або два, або більше засобів,
30 обраних з наступних груп:

- (i) антагоніста рецептора ангіотензину II або його фармацевтично прийнятної солі,
- (ii) інгібітору ГМГ-Ко-А редуктази або його фармацевтично прийнятної солі,
- (iii) інгібітору ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) або його фармацевтично прийнятної солі,
- 35 (iv) блокатора кальцієвих каналів (БКК) або його фармацевтично прийнятної солі,
- (v) подвійного інгібітору ангіотензин-перетворюючого ферменту/нейтральної ендопептидази (АПФ/НЕП) або його фармацевтично прийнятної солі,
- (vi) антагоніста ендотеліну або його фармацевтично прийнятної солі,
- (vii) інгібітору реніну або його фармацевтично прийнятної солі,
- 40 (viii) діуретика або його фармацевтично прийнятної солі,
- (ix) міметика Аро-А-I,
- (x) антидіабетичного засобу,
- (xi) засобу, що знижує ожиріння,
- (xii) блокатора рецептора альдостерону,
- 45 (xiii) блокатора рецептора ендотеліну,
- (xiv) інгібітору СЕРТ,
- (xv) інгібітору мембранного насоса Na-K-АТФази,
- (xvi) блокатора бета-адренорецептора або блокатора альфа-адренорецептора,
- (xvii) інгібітору нейтральної ендопептидази (НЕП) і
- 50 (xviii) інотропного засобу.

Подібні сполуки визначені, наприклад, в WO 2007/024945 A1 і включені в цей опис посиланням.

Крім того, де не згадано конкретно, терапевтичний засіб(-и) може бути у вільній (несольовій) формі або у формі фармацевтично прийнятної солі, відповідно.

55 Сполуку цього винаходу можна вводити або одночасно, до або після іншого терапевтичного засобу (активного інгредієнта), або окремо від нього, таким же або іншим способом введення, або спільно в одному і тому самому фармацевтичному препараті.

Таким чином, комбінований продукт може включати сіль або сольову форму згідно з цим винаходом в одному, одному або більше інших терапевтичних засобах у вигляді роздільного
60 препарату, але у формі набору або частин для одночасного або відстроченого в часі введення,

або в одній фіксованій комбінації.

Таким чином, описані вище комбінації можна вводити суб'єктові шляхом одночасного, роздільного або послідовного введення (застосування). Одночасне введення (застосування) може відбуватися у формі однієї фіксованої комбінації з двома або трьома, або більше активними інгредієнтами, або шляхом одночасного введення двох або трьох, або більше сполук, з яких складені незалежні препарати. Послідовне введення (застосування) краще означає введення однієї (або більше) сполук або активних інгредієнтів комбінації в один момент часу, інших сполук або активних інгредієнтів в інший момент часу, тобто відстроченим у часі способом, краще так, щоб дана комбінація була більш ефективною, ніж окремі сполуки, що вводяться незалежно (особливо ті, що проявляють синергетичний ефект).

"Роздільне введення" (застосування) краще означає введення сполук або активних інгредієнтів комбінації незалежно один від одного в різні моменти часу, що краще означає, що дві або три, або більше сполук вводять таким чином, щоб не відбувалося перекривання вимірюваної концентрації обох сполук у крові способом, що перекривається (в один і той же час).

Крім того, можливі комбінації двох або трьох, або більше послідовних, роздільних і одночасних уведень, краще таким чином, щоб комбінація сполука-лікарські препарати проявляла спільний терапевтичний ефект, який перевершує ефект, що виявляється при незалежному застосуванні комбінації сполука-лікарські препарати з такими інтервалами часу, що не виявляється ніякого спільного впливу на їхню терапевтичну ефективність, при цьому особливо кращий синергетичний ефект.

Альтернативним чином, фармацевтичні композиції містять терапевтично ефективну кількість солі або сольової форми сполуки А цього винаходу, як визначено вище або нижче, або окремо, або в комбінації з одним або більше терапевтичними засобами, наприклад, кожного з них в ефективній терапевтичній дозі, як повідомляється в даній галузі техніки, обраного із групи, що включає антиестроген, антиандроен, агоніст гонадореліну, інгібітор топоізомерази I, інгібітор топоізомерази II, засіб, активний відносно мікротрубочок, алкілюючий засіб, протипухлинний антиметаболіт, сполуку платини, сполуку, націлену на/що знижує протеїн- або ліпідкіназну активність, або протеїн- або ліпідфосфатазну активність, антиангіогенну сполуку, сполуку, що знижує процеси диференціації клітин, моноклональні антитіла, інгібітор циклооксигенази, бісфосфонат, інгібітор гепаранази, модифікатор біологічної відповіді, інгібітор онкогенних ізоформ Ras, інгібітор теломерази, інгібітор протеази, інгібітор матричної металопротеїнази, інгібітор метіонін-амінопептидази, інгібітор протеасоми, засобу, що є мішенню, понижувальні або інгібіруючі активність Flt-3, інгібітор HPS90, антипроліферативні антитіла, інгібітор HDAC, сполука, що є мішенню, знижуючі або інгібуючі активність/діяльність серин-/треонінкінази mTOR, антагоніст рецептора соматостатину, антилейкемічна сполука, підходи, що ушкоджують пухлинні клітини, біндер EDG, інгібітор рибонуклеотидредуктази, інгібітор S-аденозилметіонін-декарбоксилази, моноклональне тіло до VEGF або VEGFR, фотодинамічну терапію, ангіостатичний стероїд, імплантат, що містить кортикостероїди, антагоніст рецептора AT1 і Акф-інгібітор.

Крім того, у цьому винаході представлена:

- фармацевтична композиція або комбінація цього винаходу для застосування як лікарського засобу;

- застосування фармацевтичної композиції або комбінації цього винаходу для вповільнення розвитку і/або лікування порушення або захворювання, опосередкованого альдостеронсинтазою, або чутливого до інгібування альдостеронсинтази, або такого, що характеризується аномальною активністю або експресією альдостеронсинтази;

- застосування фармацевтичної композиції або комбінації цього винаходу для вповільнення розвитку і/або лікування порушення або захворювання, опосередкованого ароматазою, або чутливого до інгібування ароматази, або такого, що характеризується аномальною активністю або експресією ароматази;

- застосування фармацевтичної композиції або комбінації цього винаходу для вповільнення розвитку і/або лікування порушення або захворювання, обраного з гіпокаліємії, гіпертензії, застійної серцевої недостатності, миготливий аритмії, ниркової недостатності, зокрема, хронічної ниркової недостатності, рестенозу, апное уві сні, атеросклерозу, синдрому Х, ожиріння, нефропатії, постінфарктного синдрому, коронарної хвороби серця, підвищеного утворення колагену, фіброзу, такого як кардіальний або міокардіальний фіброз, і ремоделювання після гіпертензії і ендотеліальної дисфункції.

Сіль (солі) або сольова форма(форми) цього винаходу застосовні як інгібітори альдостеронсинтази (дивіться, наприклад, WO 2007/024945, включений у цей опис посиланням,

у якому розглядаються захворювання і порушення, що відносяться до альдостеронсинтази). Зокрема, сіль(солі) або сольова форма(форми) цього винаходу як інгібітори альдостеронсинтази застосовні для лікування порушення або захворювання, що характеризується аномальною активністю альдостеронсинтази. Краще, сіль(солі) або сольова форма(форми) цього винаходу застосовні для лікування порушення або захворювання, обраного з гіпокаліємії, гіпертензії, застійної серцевої недостатності, миготливої аритмії, ниркової недостатності, зокрема, хронічної ниркової недостатності, рестенозу, апное уві сні, атеросклерозу, синдрому Х, ожиріння, нефропатії, постінфарктного синдрому, коронарної хвороби серця, підвищеного утворення колагену, фіброзу, такого як кардіальний або міокардіальний фіброз, і ремоделювання після гіпертензії та ендотеліальної дисфункції.

Порушення або захворювання, що підлягає лікуванню сіллю або сольовою формою згідно з цим винаходом, зокрема, вибирають із гіпертензії (первинної артеріальної або резистентної), первинного альдостеронізму, застійної серцевої недостатності і гострої серцевої недостатності.

Наступні захворювання або порушення, що представляють особливий інтерес, вибирають із групи, що включає серцеву недостатність, кахексію, гострий коронарний синдром, синдром хронічного стресу, хворобу Кушінга, синдром Кушінга, метаболічний синдром або гіперкортизолемію. У дуже кращому варіанті здійснення дане захворювання являє собою хворобу Кушінга.

"Протонні або апротонні розчинники" можна вибрати з водних або неводних розчинників або сумішей розчинників, наприклад, що містять один або більше розчинників, обраних з води, C₁₋₇-алканолів, C₁₋₈-кетонів, C₁₋₇-алкандіолів, C₁₋₇-алкілнітрилів, C₁₋₇-алкіл-C₂₋₇-алканоатів, при цьому особливо кращими є метанол, ацетон, пропіленгліколь, етилацетат або, зокрема, етанол.

"Антирозчинник" являє собою розчинник, що знижує розчинність даної речовини при додаванні до наявного розчину речовини. У випадку справжніх солей антирозчинники являють собою, зокрема, менш полярні (більш гідрофільні) розчинники, ніж розчинники, що застосовуються для розчинення сполуки А перед додаванням азотної кислоти або фосфорної кислоти, наприклад, органічні розчинники, які щонайменше в деякій мірі (наприклад, щонайменше до 10 об. %) змішуються з водою.

При використанні в даному описі множина "солей" або "сольових форм" включає також сіль в однині або сольову форму в однині.

Опис креслень

На фігурах представлені рентгенограми XRPD наступних солей і сольових форм сполуки А:

На фіг.1-А наведена порошкова рентгенограма форми А вихідної фосфатної солі.

На фіг.1-В наведена порошкова рентгенограма форми У вихідної фосфатної солі.

На фіг.1-С наведена порошкова рентгенограма форми З вихідної фосфатної солі.

На фіг.1-Д наведена порошкова рентгенограма форми Д вихідної фосфатної солі.

На фіг.1-Е наведена порошкова рентгенограма форми Е вихідної фосфатної солі.

На фіг.1-Ф наведена порошкова рентгенограма форми Ф вихідної фосфатної солі.

На фіг.1-Г наведена порошкова рентгенограма форми Г вихідної фосфатної солі.

На фіг.1-Н наведена порошкова рентгенограма форми Н вихідної фосфатної солі.

На фіг.2 наведена порошкова рентгенограма нітратної солі.

На фіг.3 наведена порошкова рентгенограма хлоридної солі.

ПРИКЛАДИ

Наступні приклади ілюструють цей винахід, не обмежуючи його обсягу, хоча вони також становлять конкретні варіанти здійснення цього винаходу.

Використовувані скорочення:

IPA Ізопропіловий спирт

ВВ Відносна вологість

XRPD Порошкова рентгенограма

Якщо не згадано інакше, усі реакції проводять при кімнатній температурі (від 21 до 24°C, наприклад, при 23°C).

Приклад 1: фосфатна сіль 4-(R)-(6,7-дигідро-5Н-пірол[1,2-с]імідазол-5-іл)-3-фторбензонітрилу (форма А)

В 40 мл етанолу розчиняли 2 г вільної основи і додавали 1 екв. фосфорної кислоти протягом декількох хвилин. Після додавання осад виділяли фільтруванням. Осад сушили при 22°C у струмені азоту. Виділяли приблизно 1,8 г.

Молярне співвідношення фосфату і 4-(R)-(6,7-дигідро-5Н-пірол[1,2-с]імідазол-5-іл)-3-фторбензонітрилу в отриманій солі становить 1:1.

У воді фосфатна сіль розчинялася при цільовій концентрації 0,1 % і була стабільна протягом 2 днів при 50°C. Вільна основа залишалася в значній мірі нерозчинною. Вона перетворювалася

з вільнотекучої твердої речовини в олієподібну речовину протягом короткого часу після контакту з водою, і залишалася такою протягом 2 днів при 50°C.

Гігроскопічність

Ізотерми сорбції/десорбції вимірювали з використанням воложностного мікробалансу VTI 100 (VTI Corporation, Hialeah, FL, США). Вимірювання проводили при 25°C. Зразки сушили в струмені N₂ при 25°C.

Було знайдено, що гігроскопічність фосфатної солі становила лише 0 % поглинання води при 5 % ВВ, і 0,9 % поглинання води при 75 % відносної вологості.

Визначення розчинності

Надлишкову тверду речовину приводили в стан рівноваги в кожному розчиннику протягом 24 годин при 25±0,1°C. Концентрацію в надосадовому розчині визначали гравіметриєю для органічних розчинників і методом ВЕРХ з водних розчинників і пропіленгліколю.

Для фосфатної солі у порівнянні з вільною основою були отримані наступні результати:

Таблиця 1-1

Профіль розчинення (мг/мл)

Розчинник	Вільна основа	Фосфатна сіль
pH 1	>50	>50
pH 6,8	28,6	>50
Вода	7,2	>50
Етанол	>50	5,8
Ацетон	>50	1,5
Пропіленгліколь	34,4	1,5
Етилацетат	>50	н.о.

З цих даних видно, що розчинність фосфатної солі порівнянно мала в неводних розчинниках, які, таким чином, є антирозчинниками для даної солі, що дозволяє добитися хорошого осадження і, відповідно, хороших виходів і хорошої чистоти. З іншого боку, розчинність у воді вище, ніж розчинність у випадку вільної основи, що краще для надання пероральних або парентеральних препаратів.

Температуру плавлення визначали методом ТГ/ДТА, як описано вище, і при визначенні вона склала 210,2°C.

Визначення XRDP

Таблиця 1-2

Використані параметри і прилад

Метод XRDP	
Прилад	D8; Bruker (Карлсруе, Німеччина)
Випромінювання	CuKα (40 кВ, 40 мА)
Час сканування	4 хвилини (2 хвилини на кадр)
Інтервал сканування	3-40° (величина 2-тета)

XRDP, отримана для даної першої фосфатної форми (форми А), представлена на фіг.1-А.

У наступній таблиці наведені значення відповідних кутів відбиття 2-тета (у градусах [°]) для важливих піків.

Таблиця 1-3

Форма А	Пік
Виміряна	
2-тета (градуси)	
6,0	1
10,0	2
12,1	3
12,9	4

Форма А	Пік
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

Приклад 2: нітратна сіль 4-(R)-(6,7-дигідро-5H-пірол[1,2-с]імідазол-5-іл)-3-фторбензонітрилу
 В 40 мл етанолу розчиняли 2 г вільної 4-(R)-(6,7-дигідро-5H-пірол[1,2-с]імідазол-5-іл)-3-фторбензонітрилу і додавали 1 екв. азотної кислоти (молярні кількості, аналогічні молярній кількості вільної основи) протягом декількох хвилин. Після додавання осад виділяли фільтруванням. Зразок сушили при температурі від 21 до 23°C струменем сухого азоту. Виділена кількість становила 1,7 г.

Молярне співвідношення основи і хлориду для отриманої нітратної солі 4-(R)-(6,7-дигідро-5H-пірол[1,2-с]імідазол-5-іл)-3-фторбензонітрилу становило 1:1. Отримана XRPD представлена на фіг.2.

Було знайдено, що гігроскопічність (визначена в умовах, зазначених у прикладі 1) нітратної солі 4-(R)-(6,7-дигідро-5H-пірол[1,2-с]імідазол-5-іл)-3-фторбензонітрилу становить 0 % поглинання води при 5 % ВВ і 0,2 % при 75 % ВВ.

У воді нітратна сіль розчинялася при цільовій концентрації 0,1 % і була стабільна протягом 2 днів при 50°C. Вільна основа залишалася в значній мірі нерозчинною. Воно перетворювалася з вільнотекучої твердої речовини в олієподібну речовину протягом короткого часу після контакту з водою, і залишалася такою протягом 2 днів при 50°C.

Розчинність визначали як показано в прикладі 1, і одержували наступні результати:

Таблиця 2-2

Профіль розчинення (мг/мл)

Розчинник	Вільна основа	Нітратна сіль
pH 1	>50	>50
pH 6,8	28,6	21,8
Вода	7,2	38,2
Етанол	>50	4,2
Ацетон	>50	2,8
Пропіленгліколь	34,4	13,0
Етилацетат	>50	1,5

При використанні описаного вище методу ТГ/ДТА було визначено, що температура плавлення даного нітрату становить від 160 до 163°C.

У результаті на XRPD визначені наступні кути піків відбиття (2-тета в градусах) (з використанням методу, описаного в прикладі 1), також наведена їхня приблизна інтенсивність.

Таблиця 2-2

№	2-тета	Інтенсивність	№	2-тета	Інтенсивність
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

Приклад 3: інші форми від В до Н фосфатної солі 4-(R)-(6,7-дигідро-5Н-пірол[1,2-с]імідазол-5-іл)-3-фторбензонітрилу

5 Наступні сольові форми від В до Н минулого отримані як описано далі.

Одержання форми В фосфатної солі

Форму А фосфатної солі 4-(R)-(6,7-дигідро-5Н-пірол[1,2-с]імідазол-5-іл)-3-фторбензонітрилу приводили в стан рівноваги в IPA протягом 72 годин при 50°C. Зразок виділяли фільтруванням і залишали сохнути на повітрі. Температуру плавлення форми В, що становила 209,0°C, визначали методом ТГ/ДТА.

Одержання форми С фосфатної солі

30 мг фосфатної солі 4-(R)-(6,7-дигідро-5Н-пірол[1,2-с]імідазол-5-іл)-3-фторбензонітрилу розчиняли у воді при високій концентрації, потім прохолоджували до 5°C. Для осадження форми С додавали етанол. Зразок виділяли фільтруванням і залишали сохнути на повітрі. Температуру плавлення форми С, що становила 206,4°C, визначали методом ТГ/ДТА.

Одержання форми D фосфатної солі

30 мг фосфатної солі 4-(R)-(6,7-дигідро-5Н-пірол[1,2-с]імідазол-5-іл)-3-фторбензонітрилу розчиняли в метанолі при 50°C, і осаджували форму D додаванням ацетону. Зразок виділяли фільтруванням і залишали сохнути на повітрі. Температуру плавлення форми D, що становила 210,8°C, визначали методом ТГ/ДТА.

Одержання форми Е фосфатної солі

20 мг 4-(R)-(6,7-дигідро-5Н-пірол[1,2-с]імідазол-5-іл)-3-фторбензонітрилу у вигляді вільної основи розчиняли в суміші 2-пропанол/вода (4:1) при кімнатній температурі. Для одержання форми Е додавали рівну молярну кількість фосфорної кислоти. Зразок виділяли фільтруванням і залишали сохнути на повітрі. Температуру плавлення форми Е, що становила 199,2°C, визначали методом ТГ/ДТА.

Одержання форми F фосфатної солі

20 мг 4-(R)-(6,7-дигідро-5Н-пірол[1,2-с]імідазол-5-іл)-3-фторбензонітрилу у вигляді вільної основи розчиняли в метил-ізобутилкетоні (4:1) при 50°C. Для одержання форми F додавали рівну молярну кількість фосфорної кислоти. Зразок виділяли фільтруванням і залишали сохнути на повітрі. Температуру плавлення форми F, що становила 201,1°C, визначали методом ТГ/ДТА.

Одержання форми G фосфатної солі

20 мг 4-(R)-(6,7-дигідро-5Н-пірол[1,2-с]імідазол-5-іл)-3-фторбензонітрилу у вигляді вільної основи розчиняли в метанолі (+20 % води) при 5°C. Для одержання форми G додавали рівну молярну кількість фосфорної кислоти. Зразок виділяли фільтруванням і залишали сохнути на повітрі. Температуру плавлення форми G, що становила 170,8°C, визначали методом ТГ/ДТА.

Одержання форми H фосфатної солі

20 мг 4-(R)-(6,7-дигідро-5Н-пірол[1,2-с]імідазол-5-іл)-3-фторбензонітрилу у вигляді вільної основи розчиняли в етанолі (+20 % води) при 50°C. Для одержання форми H додавали рівну молярну кількість фосфорної кислоти, після охолодження розчину до кімнатної температури. Зразок виділяли фільтруванням і залишали сохнути на повітрі. Температуру плавлення форми H, що становила 208,0°C, визначали методом ТГ/ДТА.

У наступній таблиці 3-1 наведені значення кутів відбиття 2-тета (у градусах) з XRPD фіг.1-A - 1-H для форм A-G у порівнянні зі значеннями кутів відбиття для форми А, при цьому характеристичні піки для кожної форми у порівнянні з формою А підкреслені:

Таблиця 3-1

A		B	F	C	D	E	G	H
Вимірний								
2-тета	Відносна інтенсивність (I %)							
6,0	100	6,0	6,0	6,0	6,2	6,4	6,0	6,0
10,0	11	9,8	10,0	10,0	10,0	10,3		10,2
12,1	14	11,8	12,1	11,9	12,4	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
			13,8		13,3			
14,0	10	14,0	14,0	14,0		13,3	14,0	14,0
14,5	12	14,3		14,5	14,8	14,5	14,5	14,5
15,5	18	15,2	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	16,6	16,3	16,6	16,8	16,3	16,5
17,5	10	17,5	17,5	17,8	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
		19,3	19,1	19,3	19,3	19,3	19,3	19,3
19,7	59	19,7	19,7	19,7	19,7	19,7	19,7	19,7
20,4	20	20,1	20,1	20,1	20,2	20,1	20,1	20,1
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

Таким чином, можна показати, що крім форми А (приклад 1), можна виявити інші поліморфи (форми) фосфатної солі сполуки А.

Порівняльний приклад: HCl сіль 4-(R)-(6,7-дигідро-5H-пірол[1,2-с]імідазол-5-іл)-3-фторбензонітрилу

В 40 мл етанолу розчиняли 2 г 4-(R)-(6,7-дигідро-5H-пірол[1,2-с]імідазол-5-іл)-3-фторбензонітрилу у вигляді вільної основи і додавали 1 екв. HCl (молярна кількість HCl, рівна молярній кількості вільної основи) протягом декількох хвилин. Оскільки в даній системі кристалізація не відбувалася, розчинник випарювали. Тверду речовину суспендували в метил-трет-бутиловому ефірі протягом 2 годин при кімнатній температурі. Осад виділяли фільтруванням. Тверду речовину сушили при 22°C у струмені азоту. Виділяли приблизно 1,6 г.

Молярне співвідношення основи і хлориду в отриманій HCl солі 4-(R)-(6,7-дигідро-5H-пірол[1,2-с]імідазол-5-іл)-3-фторбензонітрилу становило 1:1. Отримана XRPD представлена на фіг.3.

На XRPD (з використанням методу, описаного в прикладі 1) були знайдені наступні піки (в 2-тета).

Таблиця порівняння 1

№	Положення	Інтенсивність	№	Положення	Інтенсивність
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

На відміну від як фосфатної, так і від нітратної солі, HCl сіль проявляє надмірну гігроскопічність, наведену в наступній таблиці.

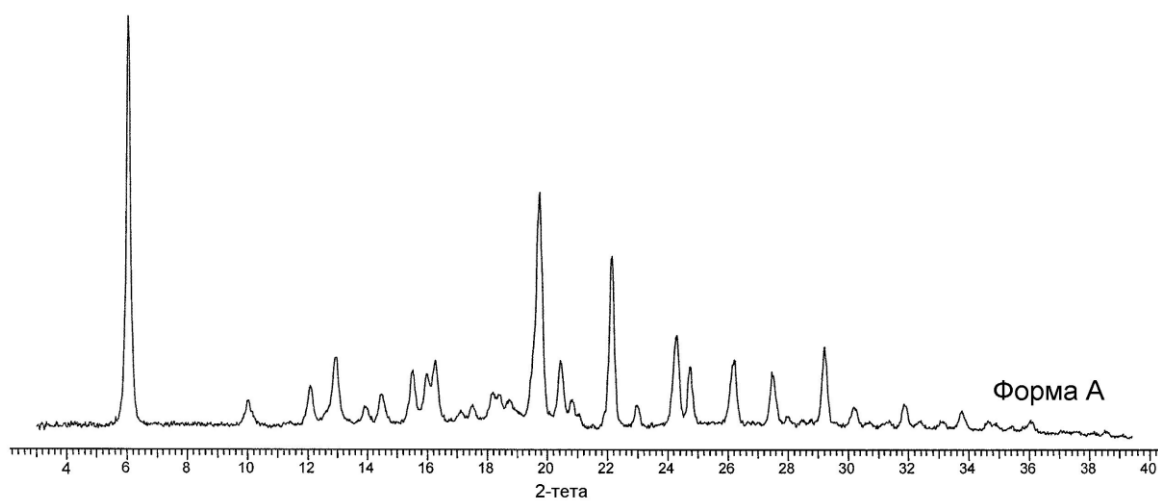
Збільшення вологості (%) при порівнянні форм (в.в.=відносна вологість)

В.в., %	Вільна основа	Нітрат	Фосфат	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

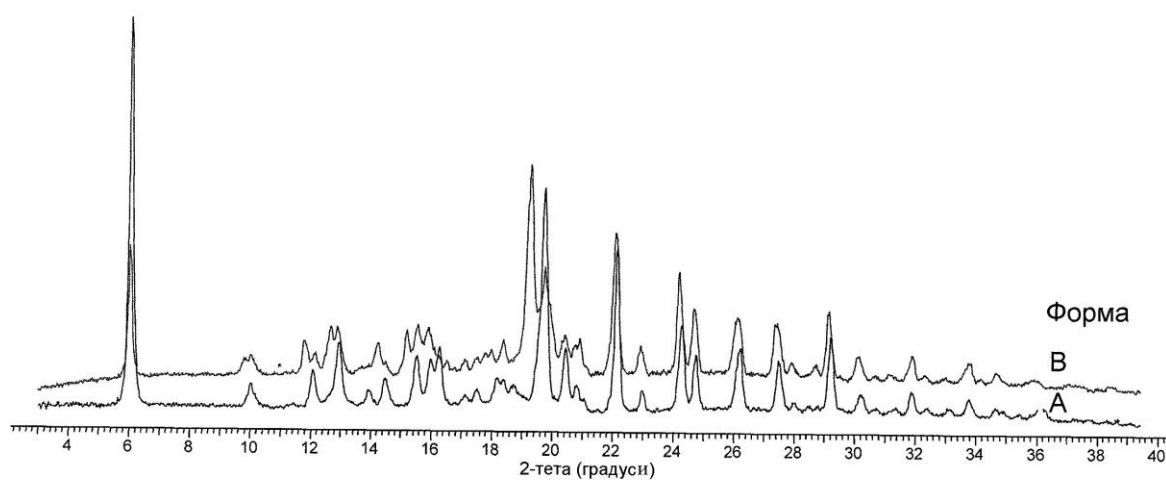
- 5 Фахівцям у даній галузі буде ясно, що на практиці можна здійснити багато змін відносно як речовин, так і способів, не виходячи за обсяг завдань та інтересів цього винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

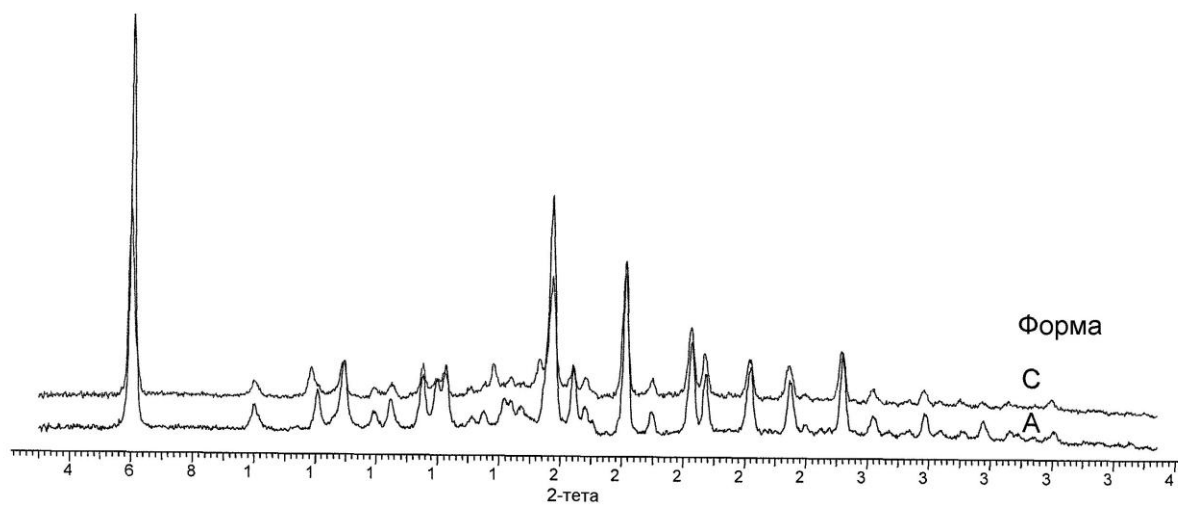
- 10 1. Фосфатна сіль 4-(R)-(6,7-дигідро-5H-пірол[1,2-с]імідазол-5-іл)-3-фторбензонітрилу в кристалічній формі А, рентгенограма XRPD якої показує наступні піки, де кожний пік може відрізнятися на $\pm 0,5$, зокрема на $\pm 0,2$ градуса: 6,0, 10,0, 12,1, 12,9, 14,0, 14,5, 15,5, 16,0, 16,3, 17,5, 18,2, 18,4, 19,7, 20,4, 22,1, 24,3, 29,2.
- 15 2. Фосфатна сіль у кристалічній формі А за п. 1, у якій молярне співвідношення 4-(R)-(6,7-дигідро-5H-пірол[1,2-с]імідазол-5-іл)-3-фторбензонітрилу і фосфату становить приблизно 1:1.
3. Фосфатна сіль у кристалічній формі А за п. 2, температура плавлення якої щонайменше на 50 °C вище, ніж температура плавлення вільної основи.
4. Фосфатна сіль у кристалічній формі А за п. 3, температура плавлення якої, за даними термогравіметричного/диференційно-термічного аналізу (ТГ/ДТА), становить від 209 до 212 °C.
- 20 5. Фосфатна сіль у кристалічній формі А за будь-яким з пп. 1-4, температура плавлення якої становить $210 \pm 0,5$ °C за даними ТГ/ДТА.
6. Фосфатна сіль у кристалічній формі А за будь-яким з пп. 1-5, де кожний пік може відрізнятися на $\pm 0,2$ градуса.
7. Фосфатна сіль у кристалічній формі А за будь-яким з пп. 1-6, де відносна інтенсивність двох найбільших піків на рентгенограмі XRPD становить від 1 до 0,5, до 0,7.
- 25 8. Фосфатна сіль у кристалічній формі А за будь-яким з пп. 1-7, яка характеризується рентгенограмою XRPD, що представлена на фіг. 1-А.
9. Фосфатна сіль у кристалічній формі А за будь-яким з пп. 1-8 для застосування при одержанні лікарського засобу для лікування хвороби Кушинга.
- 30 10. Спосіб лікування, який включає введення фосфатної солі у кристалічній формі А за будь-яким з пп. 1-8 ссавцю, який цього потребує, у терапевтично ефективній кількості для лікування хвороби Кушинга.
11. Фармацевтична композиція, що містить фосфатну сіль у кристалічній формі А за будь-яким з пп. 1-8 і один або більше фармацевтично прийнятних ексципієнтів.



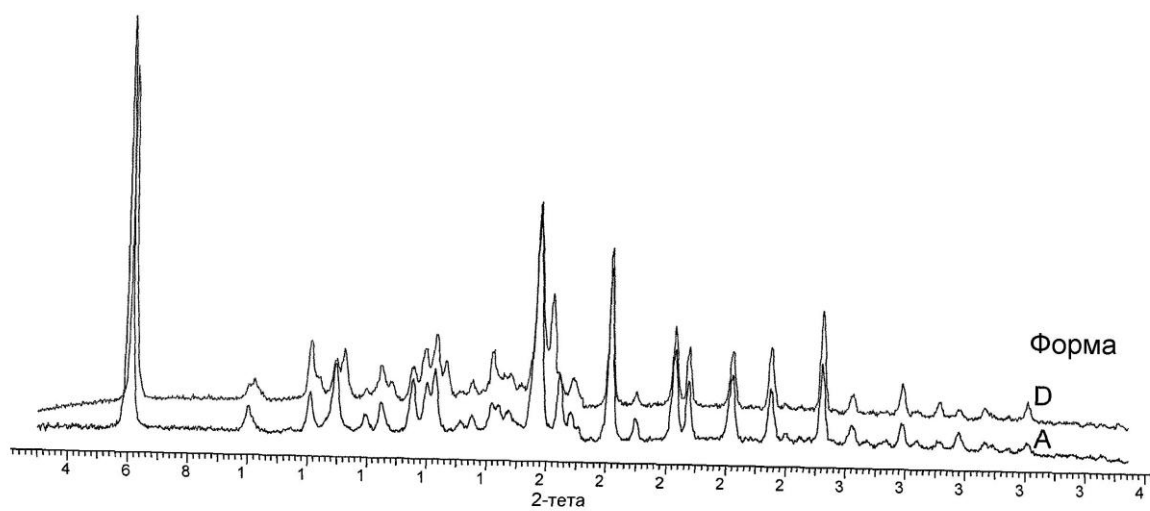
Фиг.1-А



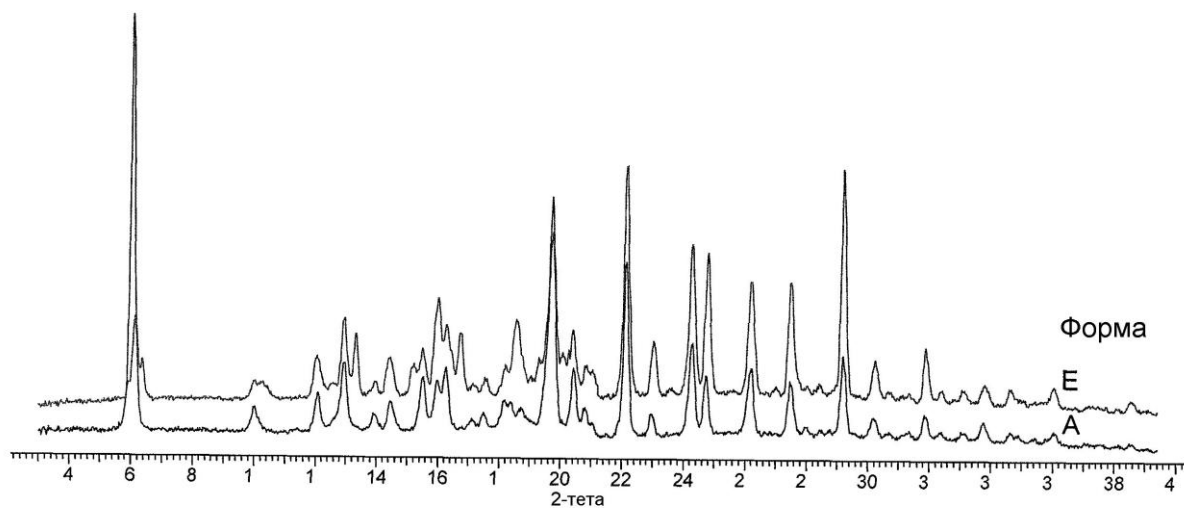
Фиг.1-В



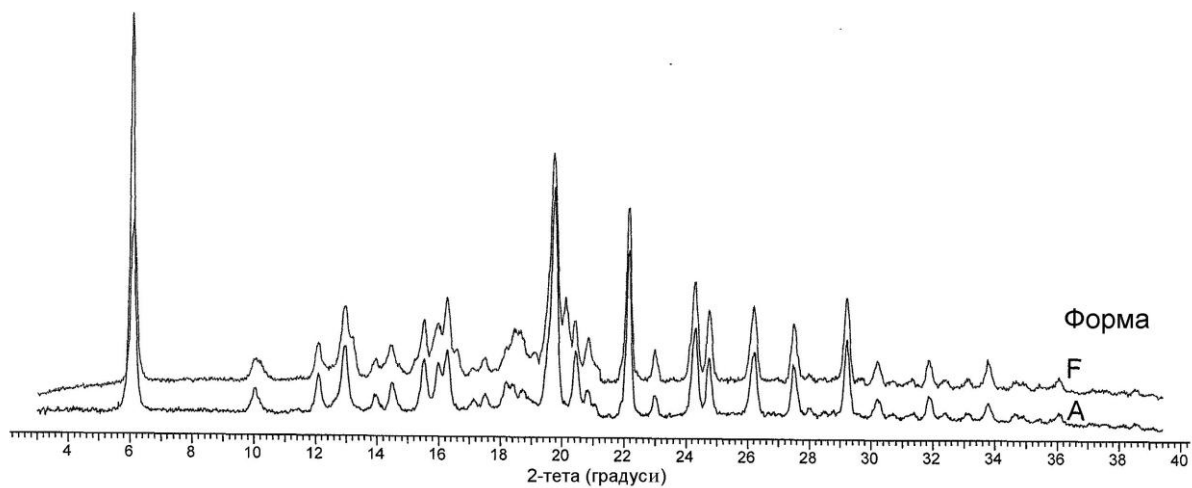
Фиг.1-С



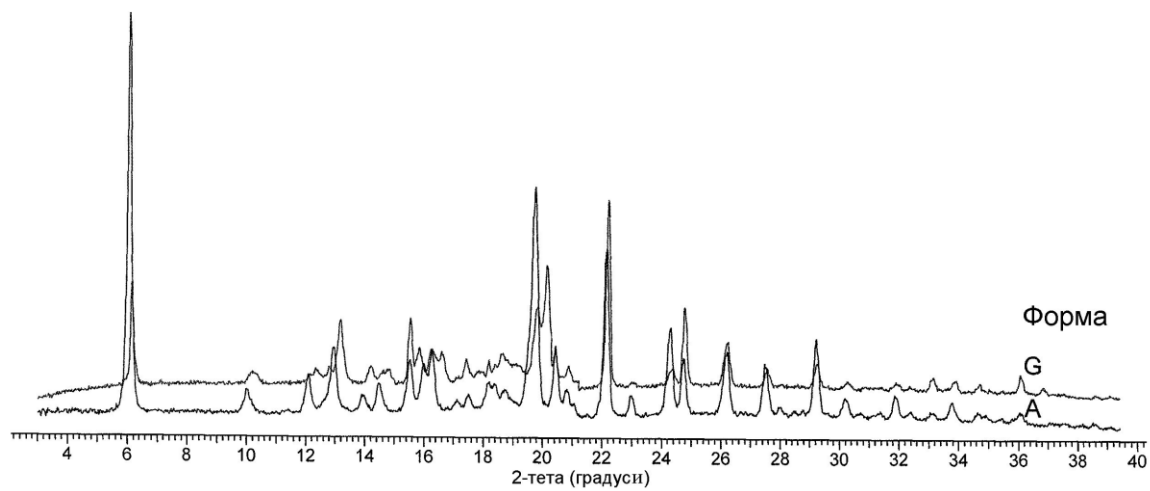
Фиг.1-Д



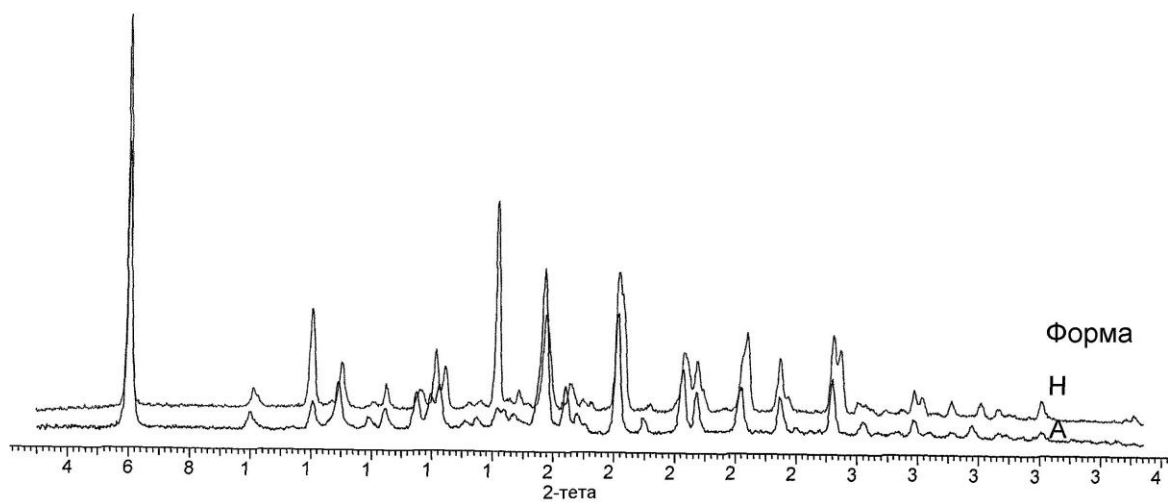
Фиг.1-Е



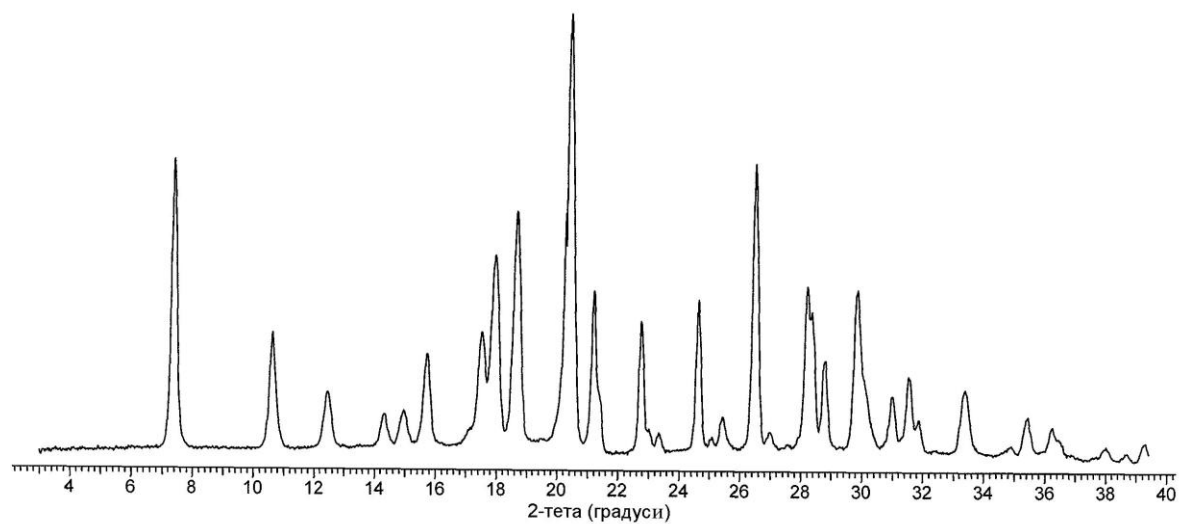
Фиг.1-Г



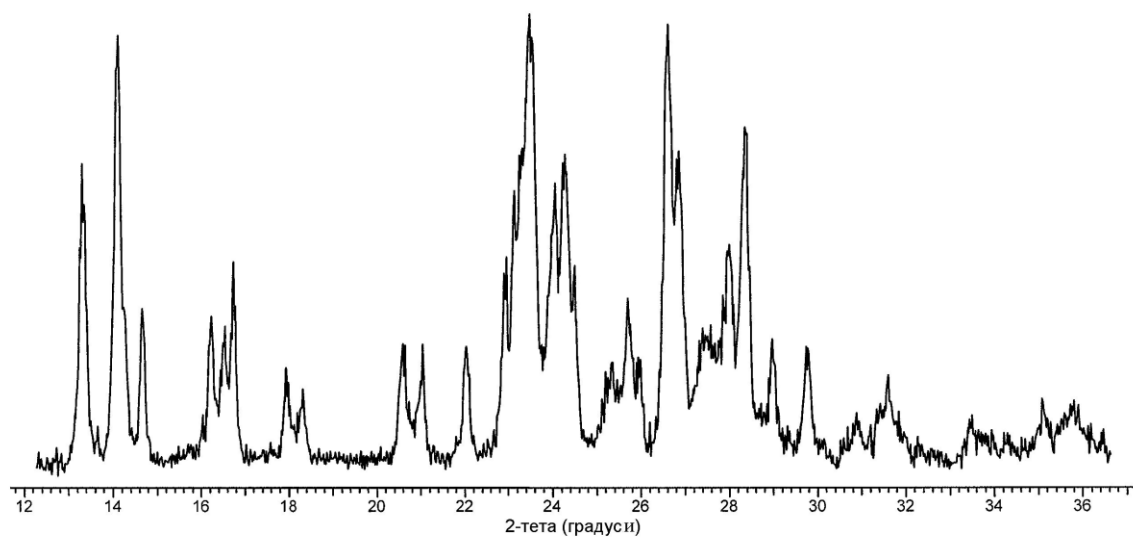
Фиг.1-Г



Фиг.1-Н



Фиг.2



Фиг.3

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601