

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 514 517**

51 Int. Cl.:

C07D 403/06 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.08.2008 E 08792346 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.10.2014 EP 2184282**

54 Título: **Nueva sal de compuesto de isoquinolina y cristal de la misma**

30 Prioridad:

10.08.2007 JP 2007208693

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

28.10.2014

73 Titular/es:

**MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION
(100.0%)
2-6-18, KITAHAMA, CHUO-KU
OSAKA 541-8505, JP**

72 Inventor/es:

**FUJIO, MASAKAZU;
TANAKA, TOSHIHIKO;
TAKAYANAGI, HISAO;
SATO, HIROYUKI y
ITO, TAKANORI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 514 517 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

Nueva sal de compuesto de isoquinolina y cristal de la misma

Campo de la técnica

5 La presente invención se refiere a monofosfato de (R)-3-[2-(2-hidroxi metilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona y un cristal del mismo, y un uso farmacéutico del mismo.

Antecedentes de la técnica

10 La (R)-3-[2-(2-hidroxi metilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona y el hidrocloreto dihidratado de la misma es un compuesto descrito en el Ejemplo 36 del documento WO 2004/031171 (Documento de patente 1). Este compuesto posee una potente acción inhibitoria de la poli(ADP-ribosa)polimerasa (poli(ADP-ribosa)polimerasa; en lo sucesivo, se abreviará como "PARP"), y es útil para el tratamiento o la profilaxis del infarto cerebral.

Si bien una forma libre y el hidrocloreto dihidratado del compuesto mencionado anteriormente se describen en el Ejemplo 36 del documento de patente 1, otras formas de sal no se describen específicamente.

Documento de patente 1: WO 2004/031171

Descripción de la invención

15 Problemas que se resolverán mediante la invención

El problema de la presente invención es proporcionar una nueva forma de sal de la (R)-3-[2-(2-hidroxi metilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona.

Medios para resolver los problemas

20 En vista del problema mencionado anteriormente, los autores de la presente invención han realizado profundos estudios y han encontrado que, de entre los compuestos de la presente invención, el monofosfato de la (R)-3-[2-(2-hidroxi metilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (en lo sucesivo, a veces se indicará simplemente monofosfato) es particularmente superior en estabilidad química y tiene una alta solubilidad en comparación con su forma libre, así como también muestra una baja higroscopicidad y tiene una alta solubilidad en comparación con el hidrocloreto dihidratado de la (R)-3-[2-(2-hidroxi metilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona que dio como resultado la realización de la presente invención.

25 Por consiguiente, la presente invención se refiere a monofosfato de la (R)-3-[2-(2-hidroxi metilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona, a un cristal anhidro del mismo, y a un medicamento y una composición farmacéutica que comprende dichos compuestos.

30 Además, la invención se refiere a dichos compuestos para uso en la inhibición de una poli(ADP-ribosa)polimerasa, para uso en la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad causada por la hiperactividad de una poli(ADP-ribosa)polimerasa, para uso en la profilaxis y/o el tratamiento del infarto cerebral, y para uso en mejorar los síntomas neurológicos asociados con el infarto cerebral.

Las realizaciones preferidas son evidentes de las reivindicaciones dependientes.

Efecto de la invención

35 Es posible proporcionar una nueva forma de sal de (R)-3-[2-(2-hidroxi metilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra un modelo de difracción de rayos X del polvo de monohidrocloreto dihidratado (forma cristalina I).

La Fig. 2 muestra una curva de TG/ATD de monohidrocloreto dihidratado (forma cristalina I).

40 La Fig. 3 muestra un modelo de difracción de rayos X del polvo de monofosfato anhidro.

La Fig. 4 muestra una curva de TG/ATD de monofosfato anhidro.

La Fig. 5 muestra un modelo de difracción de rayos X del polvo de hemifosfato monohidratado.

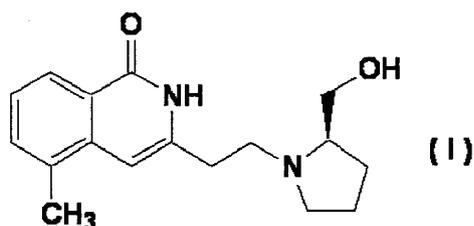
La Fig. 6 muestra una curva de TG/ATD de hemifosfato monohidratado.

45 La Fig. 7 muestra un modelo de difracción de rayos X del polvo de solvato con 0,5 de etanol de difosfato monohidratado.

- La Fig. 8 muestra una curva de TG/ATD de solvato con 0,5 de etanol de difosfato monohidratado.
- La Fig. 9 muestra un modelo de difracción de rayos X del polvo de monohidrocloruro anhidro (forma cristalina II).
- La Fig. 10 muestra un modelo de difracción de rayos X del polvo de monohidrocloruro anhidro (forma cristalina III).
- La Fig. 11 muestra un modelo de difracción de rayos X del polvo de monohidrocloruro anhidro (forma cristalina IV).
- 5 La Fig. 12 muestra una curva de TG/ATD de monohidrocloruro anhidro (forma cristalina IV).
- La Fig. 13 muestra una curva isoterma de adsorción de monofosfato.
- La Fig. 14 muestra una curva isoterma de adsorción de monohidrocloruro dihidratado.
- La Fig. 15 muestra un modelo de difracción de rayos X del polvo de monohidrobromuro anhidro (forma cristalina I).
- La Fig. 16 muestra una curva de TG/ATD de monohidrobromuro anhidro (forma cristalina I).
- 10 La Fig. 17 muestra un modelo de difracción de rayos X del polvo de monohidrobromuro anhidro (forma cristalina II).
- La Fig. 18 muestra una curva de TG/ATD de monohidrobromuro anhidro (forma cristalina II).
- La Fig. 19 muestra un modelo de difracción de rayos X del polvo de monohidrobromuro dihidratado.
- La Fig. 20 muestra una curva de TG/ATD de monohidrobromuro dihidratado.
- La Fig. 21 muestra un modelo de difracción de rayos X del polvo de monomesilato anhidro.
- 15 La Fig. 22 muestra una curva de TG/ATD de monomesilato anhidro.
- La Fig. 23 muestra un modelo de difracción de rayos X del polvo de hemisulfato anhidro.
- La Fig. 24 muestra una curva de TG/ATD de hemisulfato anhidro.
- La Fig. 25 muestra un modelo de difracción de rayos X del polvo de hemisulfato sesquihidratado.
- La Fig. 26 muestra una curva de TG/ATD de hemisulfato sesquihidratado.
- 20 La Fig. 27 muestra un modelo de difracción de rayos X del polvo de monosulfato anhidro.
- La Fig. 28 muestra una curva de TG/ATD de monosulfato anhidro.
- La Fig. 29 muestra un modelo de difracción de rayos X del polvo de monosulfato monohidratado.
- La Fig. 30 muestra una curva de TG/ATD de monosulfato monohidratado.
- La Fig. 31 muestra un modelo de difracción de rayos X del polvo de mono-D-tartrato monohidratado.
- 25 La Fig. 32 muestra una curva de TG/ATD de mono-D-tartrato monohidratado.
- La Fig. 33 muestra un modelo de difracción de rayos X del polvo de mono-L-tartrato monohidratado.
- La Fig. 34 muestra una curva de TG/ATD de mono-L-tartrato monohidratado.

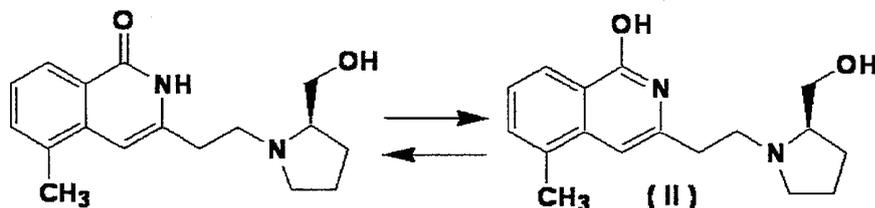
Mejor modo de llevar a cabo la invención

- 30 La presente invención proporciona una nueva forma de sal de (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona representada por el siguiente compuesto (I):



El compuesto (I) incluye tautómeros tales como el siguiente compuesto (II). En la presente memoria descriptiva, los nombres de los compuestos se indican por la forma de cetona (compuesto (I)), que se considera que es

generalmente estable, como un ejemplo representativo de tales tautómeros. Es decir, mientras los nombres de los compuestos se indican usando la forma cetona en la presente invención, no se pretende la exclusión de aquellos presentes en forma enol (compuesto (II)), y los compuestos en forma enol también están abarcados por la presente invención.



10 Una realización preferible de monofosfato es la forma anhidra, y la realización más preferible es el cristal. De los cristales de monofosfato anhidro, un cristal de una realización preferible tiene un modelo de difracción de rayos X del polvo mostrado en la Fig. 3 y/o una curva de termogravimetría-análisis térmico diferencial (en adelante a veces se indicará TG/ATD) mostrada en la Fig. 4. Aquí, los picos característicos en un espectro de difracción de rayos X del polvo se encuentran en ángulos de difracción representados por 2θ de alrededor de $12,0^\circ$, $15,0^\circ$, $17,8^\circ$, $19,6^\circ$, $22,8^\circ$ y/o $25,8^\circ$ ($\pm 0,2^\circ$ cada uno). Además, la temperatura de fusión (temperatura de inicio extrapolada) por TG/ATD es de 216°C a 217°C , preferiblemente de 216°C .

15 El monofosfato se puede obtener haciendo reaccionar, por ejemplo, más de 0,5 mol y menos de 2 mol, preferiblemente no menos de 0,67 mol y no más de 1,1 mol, más preferiblemente 1 mol de ácido fosfórico por 1 mol de (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (en adelante a veces se indicará como forma libre) que puede ser producida según el procedimiento de síntesis descrito en el Ejemplo 36 de WO 2004/031171. Además, también se puede obtener según los procedimientos de los Ejemplos descritos más adelante y similares.

20 Además, el monofosfato se puede obtener también mediante el uso de hemifosfato de la (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (en lo sucesivo a veces se indicará simplemente como hemifosfato), difosfato de la (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (en adelante a veces se indicará simplemente como difosfato) o monohidrocloreto anhidro de la (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (en adelante a veces se indicará simplemente como monohidrocloreto anhidro) como un intermedio de la fabricación o como material de partida.

25 Los ejemplos del procedimiento para la obtención de monofosfato a partir de hemifosfato incluyen un procedimiento que comprende hacer reaccionar más de 0 mol y menos de 1,5 mol, preferiblemente no menos de 0,17 mol y no más de 0,6 mol, más preferiblemente 0,5 mol, de ácido fosfórico con 1 mol de hemifosfato. Además, el hemifosfato se puede transformar en una forma libre y luego en monofosfato, según un procedimiento que se mencionará más adelante que comprende la transformación de monohidrocloreto anhidro en una forma libre y luego en el monofosfato.

30 Los ejemplos del procedimiento para la obtención de monofosfato a partir de difosfato incluyen hacer reaccionar más de 0 mol y menos de 3 mol, preferiblemente no menos que 0,8 mol y no más de 2 mol, más preferiblemente 1 mol, de una forma libre con 1 mol de difosfato. Además, el difosfato se puede transformar en una forma libre y luego en monofosfato, según un procedimiento que se menciona más adelante que comprende transformar monohidrocloreto anhidro hasta una forma libre y luego hasta monofosfato.

35 Los ejemplos del procedimiento para la obtención de monofosfato a partir de monohidrocloreto anhidro, monohidrobromuro anhidro, monohidrobromuro dihidratado, monomesilato anhidro, hemisulfato anhidro, hemisulfato sesquihidratado, monosulfato anhidro, monosulfato monohidratado, mono-D-tartrato monohidratado o mono-L-tartrato monohidratado incluyen la adición de monohidrocloreto anhidro a un disolvente bifásico que consiste en un disolvente orgánico adecuado tal como diclorometano, cloroformo, acetato de etilo y similares, y una solución acuosa alcalina adecuada, tal como solución acuosa de hidróxido de sodio, solución acuosa de carbonato de potasio, solución acuosa de carbonato de sodio, solución de hidrogenocarbonato de sodio y similares, agitando la mezcla, obteniendo una forma libre a partir de una capa de disolvente orgánico, y haciendo reaccionar 1 mol de la forma libre obtenida con más de 0,5 mol y menos de 2 mol, preferiblemente no menos de 0,67 mol y no más de 1,1 mol, más preferiblemente 1 mol, de ácido fosfórico.

45 Cuando se obtiene monofosfato, una forma libre se purifica una vez en bruto como monohidrocloreto de (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona y después se transforma en monofosfato, con lo que se puede obtener un monofosfato con mayor pureza.

50 El hemifosfato se puede obtener como un cristal monohidratado. De los cristales de hemifosfato monohidratado, un cristal de una realización preferible tiene un modelo de difracción de rayos X del polvo mostrado en la Fig. 5 y/o una curva de TG/ATD mostrada en la Fig. 6. Aquí, los picos característicos en un espectro de difracción de rayos X del polvo se encuentran en ángulos de difracción representados por 2θ de alrededor de $8,8^\circ$, $11,8^\circ$, $14,4^\circ$, $21,4^\circ$, $23,7^\circ$,

24,6° y 26,6° ($\pm 0,2^\circ$ cada uno). Además, la temperatura de fusión (temperatura de inicio extrapolada) por TG/ATD es de aproximadamente 199 °C. El hemifosfato se puede obtener según un procedimiento de fabricación de monofosfato y el uso de una forma libre como material de partida, o también se puede obtener según los procedimientos de los Ejemplos descritos más adelante.

5 El difosfato se puede obtener como un cristal de solvato monohidratado y con 0,5 de etanol. De los cristales de solvato con 0,5 de etanol de difosfato monohidratado, un cristal de una realización preferible tiene un modelo de difracción de rayos X del polvo mostrado en la Fig. 7 y/o una curva de TG/ATD mostrada en la Fig. 8. Aquí, los picos característicos en un espectro de difracción de rayos X del polvo se encuentran en ángulos de difracción representados por 2θ de alrededor de 6,6°, 13,1°, 23,1° y 26,4° ($\pm 0,2^\circ$ cada uno). Además, la temperatura de fusión (temperatura de inicio extrapolada) por TG/ATD es de aproximadamente 196 °C. El difosfato se puede obtener según un procedimiento de fabricación de monofosfato y el uso de una forma libre como material de partida, y también se puede obtener según los procedimientos de los Ejemplos descritos más adelante.

15 El monohidrocloruro anhidro se puede obtener como un cristal. De los cristales de monohidrocloruro anhidro, un cristal de una realización preferible es un cristal (forma II) que tiene un modelo de difracción de rayos X del polvo mostrado en la Fig. 9 y/o una temperatura de fusión (temperatura de inicio extrapolada) por TG/ATD de 110 °C. Aquí, los picos característicos en un espectro de difracción de rayos X del polvo se encuentran en ángulos de difracción representados por 2θ de alrededor de 6,7°, 21,8° y 30,2° ($\pm 0,2^\circ$ cada uno). Un cristal de otra realización preferible es un cristal (forma III) que tiene un modelo de difracción de rayos X del polvo mostrado en la Fig. 10 y/o una temperatura de fusión (temperatura de inicio extrapolada) por TG/ATD de 231 °C. Aquí, los picos característicos en un espectro de difracción de rayos X del polvo se encuentran en ángulos de difracción representados por 2θ de alrededor de 15,5°, 29,4°, 31,4°, 31,9° y 34,3° ($\pm 0,2^\circ$ cada uno). Un cristal de todavía otra realización preferida es un cristal (forma IV) que tiene un modelo de difracción de rayos X del polvo mostrado en la Fig. 11 y/o una curva de TG/ATD mostrada en la Fig. 12. Aquí, los picos característicos en un espectro de difracción de rayos X del polvo se encuentran en ángulos de difracción representados por 2θ de alrededor de 9,1°, 19,8°, 20,9° y 28,6° ($\pm 0,2^\circ$ cada uno). Además, la temperatura de fusión (temperatura de inicio extrapolada) por TG/ATD es de 208 °C. El monohidrocloruro anhidro se puede obtener por reacción de 1 a 10 mol, preferiblemente de 1 a 2 mol, más preferiblemente de 1 mol, de ácido hidroclicórico con 1 mol de una forma libre. Además, también se puede obtener según los procedimientos de los Ejemplos descritos más adelante.

30 El monohidrobromuro anhidro se puede obtener como un cristal. De los cristales de monohidrobromuro anhidro, un cristal de una realización preferible es un cristal (forma I) que tiene un modelo de difracción de rayos X del polvo mostrado en la Fig. 15 y/o una temperatura de fusión (temperatura de inicio extrapolada) por TG/ATD de 173 °C. Aquí, los picos característicos en un espectro de difracción de rayos X del polvo se encuentran en ángulos de difracción representados por 2θ de alrededor de 11,0°, 12,8° y 20,3° ($\pm 0,2^\circ$ cada uno). Un cristal de otra realización preferible es un cristal (forma II) que tiene un modelo de difracción de rayos X del polvo mostrado en la Fig. 17 y/o una temperatura de fusión (temperatura de inicio extrapolada) por TG/ATD de 235 °C. Aquí, los picos característicos en un espectro de difracción de rayos X del polvo se encuentran en ángulos de difracción representados por 2θ de alrededor de 8,3°, 9,2° y 14,0° ($\pm 0,2^\circ$ cada uno). El monohidrobromuro anhidro se puede obtener por reacción de 1 a 10 mol, preferiblemente 1 a 2 mol, más preferiblemente 1 mol, de ácido hidrobromico con 1 mol de una forma libre, y el secado a baja temperatura para dar la forma cristalina I, o el secado a alta temperatura para dar la forma cristalina II. Además, también se puede obtener según los procedimientos de los Ejemplos descritos más adelante.

45 El monohidrobromuro dihidratado se puede obtener como un cristal. De los cristales de monohidrobromuro dihidratado, un cristal de una realización preferible es un cristal que tiene un modelo de difracción de rayos X del polvo mostrado en la Fig. 19 y/o una curva de TG/ATD mostrada en la Fig. 20. Aquí, los picos característicos en un espectro de difracción de rayos X del polvo se encuentran en ángulos de difracción representados por 2θ de alrededor de 11,7°, 17,4°, 21,1° y 26,0° ($\pm 0,2^\circ$ cada uno). El monohidrobromuro dihidratado se puede obtener por reacción de 1 a 10 mol, preferiblemente 1 a 2 mol, más preferiblemente 1 mol, de ácido hidrobromico con 1 mol de una forma libre, y el ajuste de la humedad. Además, también se puede obtener según los procedimientos de los Ejemplos descritos más adelante.

50 El monomesilato anhidro se puede obtener como un cristal. De los cristales de monomesilato anhidro, un cristal de una realización preferible es un cristal que tiene un modelo de difracción de rayos X del polvo mostrado en la Fig. 21 y/o una temperatura de fusión (temperatura de inicio extrapolada) por TG/ATD de 176 °C. Aquí, los picos característicos en un espectro de difracción de rayos X del polvo se encuentran en ángulos de difracción representados por 2θ de alrededor de 15,6° y 20,7° ($\pm 0,2^\circ$ cada uno). El monomesilato anhidro se puede obtener por reacción de 1 a 10 mol, preferiblemente de 1 a 2 mol, más preferiblemente 1 mol, de ácido mesilico con 1 mol de una forma libre. Además, también se puede obtener según los procedimientos de los Ejemplos descritos más adelante.

60 El hemisulfato anhidro se puede obtener como un cristal. De los cristales de hemisulfato anhidro, un cristal de una realización preferible es un cristal que tiene un modelo de difracción de rayos X del polvo mostrado en la Fig. 23 y/o una temperatura de fusión (temperatura de inicio extrapolada) por TG/ATD de 166 °C. Aquí, los picos característicos en un espectro de difracción de rayos X del polvo se encuentran en ángulos de difracción representados por 2θ de alrededor de 7,2°, 13,1° y 25,2° ($\pm 0,2^\circ$ cada uno). El hemisulfato anhidro se puede obtener por reacción de 0,3 a 0,6

mol, preferiblemente de 0,5 mol de ácido sulfúrico con 1 mol de una forma libre. Además, también se puede obtener según los procedimientos de los Ejemplos descritos más adelante.

5 El hemisulfato sesquihidrato se puede obtener como un cristal. De los cristales de hemisulfato sesquihidratado, un cristal de una realización preferible es un cristal que tiene un modelo de difracción de rayos X del polvo mostrado en la Fig. 25 y/o una temperatura de fusión (temperatura de inicio extrapolada) por TG/ATD de 106 °C. Aquí, los picos característicos en un espectro de difracción de rayos X del polvo se encuentran en ángulos de difracción representados por 2θ de alrededor de 5,3°, 8,1°, 10,6° y 22,9° ($\pm 0,2^\circ$ cada uno). El hemisulfato sesquihidratado se puede obtener por reacción de 0,3 a 0,6 mol, preferentemente de 0,5 mol de ácido sulfúrico por 1 mol de una forma libre, y el ajuste de la humedad. Además, también se puede obtener según los procedimientos de los Ejemplos descritos más adelante.

10 El monosulfato anhidro se puede obtener como un cristal. De los cristales de monosulfato anhidro, un cristal de una realización preferible es un cristal que tiene un modelo de difracción de rayos X del polvo mostrado en la Fig. 27 y/o una temperatura de fusión (temperatura de inicio extrapolada) por TG/ATD de 176 °C. Aquí, los picos característicos en un espectro de difracción de rayos X del polvo se encuentran en ángulos de difracción representados por 2θ de alrededor de 12,2° y 21,7° ($\pm 0,2^\circ$ cada uno). El monosulfato anhidro se puede obtener por reacción de 1 a 10 mol, preferiblemente de 1 a 2 mol, más preferiblemente de 1 mol, de ácido sulfúrico con 1 mol de una forma libre. Además, también se puede obtener según los procedimientos de los Ejemplos descritos más adelante.

15 El monosulfato monohidratado se puede obtener como un cristal. De los cristales de monosulfato monohidratado, un cristal de una realización preferible es un cristal que tiene un modelo de difracción de rayos X del polvo mostrado en la Fig. 29 y/o una curva de TG/ATD mostrada en la Fig. 30. Aquí, los picos característicos en un espectro de difracción de rayos X del polvo se encuentran en ángulos de difracción representados por 2θ de alrededor de 11,7°, 15,2° y 19,7° ($\pm 0,2^\circ$ cada uno). El monosulfato monohidratado se puede obtener por reacción de 1 a 10 mol, preferiblemente de 1 a 2 mol, más preferiblemente de 1 mol, de ácido sulfúrico con 1 mol de una forma libre, y el ajuste de la humedad. Además, también se puede obtener según los procedimientos de los Ejemplos descritos más adelante.

20 El mono-D-tartrato monohidratado se puede obtener como un cristal. De los cristales de mono-D-tartrato monohidratado, un cristal de una realización preferible es un cristal que tiene un modelo de difracción de rayos X del polvo mostrado en la Fig. 31 y/o una temperatura de fusión (temperatura de inicio extrapolada) por TG/ATD de 169 °C. Aquí, los picos característicos en un espectro de difracción de rayos X del polvo se encuentran en ángulos de difracción representados por 2θ de alrededor de 8,5°, 21,1° y 22,1° ($\pm 0,2^\circ$ cada uno). El mono-D-tartrato monohidratado se puede obtener por reacción de 1 a 10 mol, preferiblemente de 1 a 2 mol, más preferiblemente de 1 mol, de ácido D-tartárico con 1 mol de una forma libre. Además, también se puede obtener según los procedimientos de los Ejemplos descritos más adelante.

25 El mono-L-tartrato monohidratado se puede obtener como un cristal. De los cristales de mono-L-tartrato monohidratado, un cristal de una realización preferible es un cristal que tiene un modelo de difracción de rayos X del polvo mostrado en la Fig. 33 y/o una temperatura de fusión (temperatura de inicio extrapolada) por TG/ATD de 148 °C. Aquí, los picos característicos en un espectro de difracción de rayos X del polvo se encuentran en ángulos de difracción representados por 2θ de alrededor de 7,2°, 16,2° y 22,0° ($\pm 0,2^\circ$ cada uno). El mono-L-tartrato monohidratado se puede obtener por reacción de 1 a 10 mol, preferiblemente de 1 a 2 mol, más preferiblemente de 1 mol, de ácido L-tartárico con 1 mol de una forma libre. Además, también se puede obtener según los procedimientos de los Ejemplos descritos más adelante.

30 El monofosfato está presente como (R)-3-[2-(2-hidroxi-metilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona en estado en solución, y se sabe que este compuesto posee una potente acción inhibidora de PARP (WO 2004/031171, Ejemplo Experimental, Tabla 1 (pág. 82-83)). Por ello, el monofosfato es útil como un inhibidor de la PARP, y útil como un fármaco para la profilaxis y/o el tratamiento del infarto cerebral (más preferiblemente en la etapa aguda del infarto cerebral) o la mejora de los síntomas neurológicos asociados con el infarto cerebral (más preferiblemente en la etapa aguda del infarto cerebral).

35 Cuando el monofosfato se utiliza como el fármaco profiláctico y/o terapéutico mencionado, se puede administrar generalmente por vía oral o parenteral en la forma de una composición o preparación farmacéutica (por ejemplo, pastilla, líquido, etc.) obtenida por mezcla de monofosfato con un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede formular en una preparación según un procedimiento convencional.

40 La dosis se determina según la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, dieta, tiempo de administración, procedimiento de administración, tasa de eliminación, combinación de fármacos, y el nivel de enfermedad para el que los pacientes son sometidos a tratamientos en ese momento, o además en consideración a otros factores. El monofosfato tiene baja toxicidad y se puede utilizar de forma segura. Mientras que la dosis diaria del mismo varía dependiendo del estado y peso corporal del paciente, el tipo de compuesto, la vía de administración y similares, son preferiblemente, por ejemplo, de 0,01 a 150 mg/paciente/día para administración oral, y de 0,01 a 50 mg/paciente/día para administración parenteral.

En la presente memoria, el "fármaco profiláctico" es un fármaco que se administrará a una persona sana que no ha desarrollado una enfermedad y es, por ejemplo, un fármaco que se administra con el propósito de prevenir la aparición de una enfermedad. El "fármaco terapéutico" es un fármaco que se administra por un médico a una persona diagnosticada por un médico de que ha desarrollado la enfermedad (paciente) y es, por ejemplo, un fármaco que se administra con el fin de aliviar una enfermedad o síntoma, o recuperar la salud. Incluso cuando el objeto de la administración es la prevención del agravamiento de una enfermedad o síntoma, o la prevención de un ataque, siempre y cuando se administre a un paciente, es un fármaco terapéutico.

Ejemplos

La presente invención se explica en detalle a continuación como referencia a los Ejemplos y similares, que no deben interpretarse como limitativos.

El valor del desplazamiento químico de RMN ¹H se midió usando tetrametilsilano (TMS) como patrón interno y el valor de la delta relativa (δ) se muestra en partes por millón (ppm). En cuanto a la constante de acoplamiento, la multiplicidad obvia se muestra en hertzios (Hz), utilizando s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), sept (septete), m (multiplete), dd (doble doblete), br s (singlete ancho) y similares.

Ejemplo de Producción 1 (no según la invención) de monohidrocloreto dihidratado de la (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (forma cristalina I; en lo sucesivo a veces se indicará simplemente como monohidrocloreto dihidratado).

A una solución de una forma libre obtenida según el procedimiento descrito en el documento WO 2004/031171 se añadió ácido hidrocórico y la mezcla se agitó para dar el monohidrocloreto de la (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona. El compuesto obtenido se acondicionó con humedad durante 7 días en un desecador con 75% de humedad relativa (sal acondicionada con humedad de cloruro de sodio) para dar el compuesto del título.

Análisis elemental

$C_{17}H_{22}N_2O_2 \cdot 1 HCl \cdot 2 H_2O$

Calculado; C: 56,90, H: 7,58, N: 7,81, Cl: 9,88

Encontrado; C: 56,98, H: 7,33, N: 7,57, Cl: 9,74

Procedimiento de medida y resultados del examen del polvo mediante rayos X

aparato: RINT2200/Ultima+ (Rigaku Corporation)

rayos X: K-alfa de Cu/40 kV/40 mA

goniómetro: goniómetro Ultima+horizon TIPO I

accesorio: portamuestras estándar

filtro: no se utiliza

monocromador contador: monocromador fijo

rendija de divergencia: 0,5°/rendija de dispersión: 0,73 mm/rendija receptora: 0,3 mm

modalidad de barrido: continua

velocidad de barrido: 4°/min

período de muestreo: 0,02°

eje de barrido: $2\theta/\theta$

intervalo de barrido: 2-40°

número acumulado: 1

modo de medición: Una muestra del polvo se introdujo en un portamuestras de placa plana (placa de muestra no reflejante; monocristal de Si) y se ajustó mediante la formación de una superficie lisa para dar una muestra de medida. El portamuestras se fijó correctamente en una posición predeterminada de un aparato de difracción de rayos X del polvo, y se midió el modelo de difracción de rayos X del polvo. El modelo de difracción de rayos X del polvo del compuesto se muestra en la Fig. 1. Los picos característicos del cristal estaban en ángulos de difracción representados por 2θ de 11,7°, 23,1°, 28,0° y 33,6° ($\pm 0,2^\circ$).

Procedimiento de medida y resultados de la temperatura de fusión (TG/ATD)

aparato: TG/SDTA 851e (Mettler-Toledo Inc.)

condiciones de la medición: intervalo de medida de 25 °C-300 °C

velocidad de aumento de la temperatura 10 K/min

5 nitrógeno atmosférico 40 ml/min

modo de medición: Una muestra (4,2 mg) se introdujo en un recipiente para muestra (de aluminio, 40 µl, con tapa y foraminula). Esto se fijó correctamente en una posición predeterminada en el aparato, y se midieron los cambios de peso (TG) de la muestra durante el proceso de aumento de temperatura y la diferencia de la temperatura (ATD) con la de la sustancia patrón, mientras se calienta el recipiente según un programa de temperatura predeterminada. Los resultados se muestran en la Fig. 2.

10

Ejemplo 1 (según la invención) de monofosfato anhidro de la (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona

Se midió una forma libre (1 g) de la (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona, se añadió etanol (40 ml) y la mezcla se disolvió completamente calentando a reflujo. A ello se añadió ácido fosfórico del 85% (200 µl) comercialmente disponible y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado se recogió por filtración y se disolvió de nuevo en agua (1 ml) a 80 °C. Se añadió etanol (8 ml) y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó bajo presión reducida a 50 °C durante 9 horas para dar el compuesto del título (838 mg).

15

RMN 1H

20

δ: 1,56-1,94 (4H, m), 2,46 (3H, s), 2,50-2,87 (5H, m), 3,22-3,54 (4H, m), 6,47 (1H, s), 7,30 (1H, t, J = 8 Hz), 7,50 (1H, d, J = 7 Hz), 8,00 (1H, d, J = 8 Hz)

Análisis elemental

C₁₇H₂₂N₂O₂ · 1 H₃O₄P

Calculado; C: 53,12, H: 6,56, N: 7,29, P: 8,06

25

Encontrado; C: 52,87, H: 6,63, N: 7,27, P: 7,87

Procedimiento de medida y resultados de rayos X del polvo

Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Producción 1, se midió el modelo de difracción de rayos X del polvo. Los resultados se muestran en la Fig. 3. Los picos característicos del cristal estaban en ángulos de difracción representados por 2θ de 12,0°, 15,0°, 17,8°, 19,6°, 20,0°, 22,8° y 25,8° (± 0,2°).

30

Procedimiento de medida y resultados de la temperatura de fusión (TG/ATD)

Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Producción 1, se midieron los cambios de peso (TG) de la muestra y la diferencia de temperatura (ATD) con la de la sustancia patrón. Los resultados se muestran en la Fig. 4. La temperatura de fusión (temperatura de inicio extrapolada) fue de 216 °C.

35

Ejemplo 2 (no según la invención) de hemifosfato monohidratado de la (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona

Una forma libre (502 mg) de (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona se midió en un tubo de ensayo de reacción, se añadió etanol acuoso (5,8 ml, etanol: agua = 8:1) y la mezcla se disolvió completamente mediante calentamiento a reflujo. A ello se añadió solución acuosa de ácido fosfórico (501 µl, solución preparada diluyendo ácido fosfórico del 85% (2,02 g) disponible comercialmente con el etanol acuoso anteriormente mencionado para ampliar hasta 10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una día y se dejó reposar. El precipitado se recogió por filtración. El precipitado (301 mg) se midió en un tubo de ensayo de reacción, y se añadió etanol acuoso (2,6 ml, etanol:agua = 4:1). La mezcla se disolvió completamente mediante calentamiento a reflujo, se agitó a temperatura ambiente durante un día y se dejó reposar. El precipitado se recogió por filtración y se secó bajo presión reducida a 50 °C durante 5 horas para dar el compuesto del título (264 mg).

40

45

Análisis elemental

C₁₇H₂₂N₂O₂ · 0,5 H₃O₄P · 1 H₂O

Calculado; C: 57,78, H: 7,27, N: 7,93, P: 4,38

Encontrado; C: 57,80, H: 7,30, N: 7,84, P: 4,08

Procedimiento de medida y resultados de rayos X del polvo

5 Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Producción 1, se midió el modelo de difracción de rayos X del polvo. Los resultados se muestran en la Fig. 5. Los picos característicos del cristal estaban en ángulos de difracción representados por 2θ de 8,8°, 11,8°, 14,4°, 21,4°, 23,7°, 24,6° y 26,6° ($\pm 0,2^\circ$).

Procedimiento de medida y resultados de la temperatura de fusión (TG/ATD)

Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Producción 1, se midieron los cambios de peso (TG) de la muestra y la diferencia de temperatura (ATD) con la de la sustancia patrón. Los resultados se muestran en la Fig. 6. La temperatura de fusión (temperatura de inicio extrapolada) fue de 199 °C.

10 Ejemplo 3 (no según la invención) de solvato con 0,5 etanol y difosfato monohidratado de la (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona

15 Una forma libre (501 mg) de (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona se midió en un tubo de ensayo de reacción, se añadió etanol acuoso (4,3 ml, etanol: agua = 8:1) y la mezcla se disolvió completamente mediante calentamiento a reflujo. A ello se añadió una solución acuosa de ácido fosfórico (2 ml, solución preparada diluyendo ácido fosfórico del 85% (2,02 g) disponible comercialmente con el etanol acuoso anteriormente mencionado para aumentar hasta 10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día y se dejó reposar. El precipitado se recogió por filtración. El precipitado obtenido (302 mg) se midió en un tubo de ensayo de reacción, se añadió etanol acuoso (2,4 ml, etanol:agua = 6:1), y la mezcla se disolvió completamente mediante calentamiento a reflujo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día y se dejó reposar. El precipitado se recogió por filtración y se secó bajo presión reducida a 50 °C durante 5 horas para dar el compuesto del título (260 mg).

Análisis elemental

$C_{17}H_{22}N_2O_2 \cdot 2 H_3O_4P \cdot 1 H_2O \cdot 0,5 C_2H_6O$

Calculado; C: 41,36, H: 6,28, N: 5,41, P: 11,97

25 Encontrado; C: 41,30, H: 6,35, N: 5,35, P: 11,84

Procedimiento de medida y resultados de rayos X del polvo

Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Producción 1, se midió el modelo de difracción de rayos X del polvo. Los resultados se muestran en la Fig. 7. Los picos característicos del cristal estaban en ángulos de difracción representados por 2θ de 6,6°, 13,1°, 23,1° y 26,4° ($\pm 0,2^\circ$).

30 Procedimiento de medida y resultados de la temperatura de fusión (TG/ATD)

Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Producción 1, se midieron los cambios de peso (TG) de la muestra y la diferencia de temperatura (ATD) con la de la sustancia patrón. Los resultados se muestran en la Fig. 8. La temperatura de fusión (temperatura de inicio extrapolada) fue de 196 °C.

35 Ejemplo 4 (no según la invención) de un monohidrocloruro anhidro de la (R)-3-[2 (2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (forma cristalina II)

El cristal de monohidrocloruro dihidratado (6,9 mg) se secó a 30 °C, y 5% de humedad relativa o por debajo durante 7 horas para dar el compuesto del título (forma cristalina II) como cristales de forma casi cuantitativa.

Procedimiento de medida y resultados de rayos X del polvo

40 Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Producción 1, se midió el modelo de difracción de rayos X del polvo. Los resultados se muestran en la Fig. 9. Los picos característicos del cristal estaban en ángulos de difracción representados por 2θ de 6,7°, 21,8° y 30,2° ($\pm 0,2^\circ$).

La temperatura de fusión (temperatura de inicio extrapolada) de la Fig. 2 fue de 110 °C.

Ejemplo 5 (no según la invención) de monohidrocloruro anhidro de la (R)-3-[2 (2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (forma cristalina III)

45 El compuesto (6 mg) obtenido en el Ejemplo 4 se calentó a 200 °C en 5% de humedad relativa o por debajo para dar el compuesto del título (forma cristalina III) como cristales de forma casi cuantitativa.

Procedimiento de medida y resultados de rayos X del polvo

5 Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Producción 1, se midió el modelo de difracción del polvo de rayos X. Los resultados se muestran en la Fig. 10. Los picos característicos del cristal estaban en ángulos de difracción representados por 2θ de 15,5°, 29,4°, 31,4°, 31,9° y 34,3° ($\pm 0,2^\circ$). La temperatura de fusión (temperatura de inicio extrapolada) de la Fig. 2 fue de 231 °C.

Ejemplo 6 (no según la invención) del monohidrocloruro anhidro de la (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (forma cristalina IV)

10 El monohidrocloruro de la (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (4,65 g) se disolvió en un disolvente mixto etanol/agua mientras se agitaba con calentamiento, y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó bajo presión reducida a 80 °C para dar el compuesto del título (2,3 g, forma cristalina IV).

Análisis elemental

15 $C_{17}H_{22}N_2O_2 \cdot 1 HCl \cdot 0,54 H_2O$ (como un resultado de la medida de TG/ATD que se menciona más adelante, se observó una disminución de peso desde aproximadamente la temperatura ambiente, y por lo tanto, 0,54 H₂O no es agua de cristalización pero se consideró que era agua unida, por lo que se considera que el compuesto del título es anhidro)

Calculado; C: 61,40, H: 7,30, N: 8,42

Encontrado; C: 61,10, H: 7,07, N: 8,25

Procedimiento de medida y resultados de rayos X del polvo

20 Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Producción 1, se midió el modelo de difracción de rayos del polvo X. Los resultados se muestran en la Fig. 11. Los picos característicos del cristal estaban en ángulos de difracción representados por 2θ de 9,1°, 19,8°, 20,9°, 28,6° y 28,8° ($\pm 0,2^\circ$).

Procedimiento de medida y resultados de la temperatura de fusión (TG/ATD)

25 Por un procedimiento similar a la del Ejemplo de Producción 1, excepto que el intervalo de medida se cambió a 25 °C-250 °C, se midieron los cambios de peso (TG) de la muestra y la diferencia de temperatura (ATD) con la de la sustancia patrón. Los resultados se muestran en la Fig. 12. La temperatura de fusión (temperatura de inicio extrapolada) fue de 208 °C. Asimismo, a partir del comportamiento de la disminución en peso de la humedad, se confirmó que el compuesto era anhidro.

30 Ejemplo 7 (no según la invención) de monohidrobromuro anhidro de la (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (forma cristalina I)

35 A una solución (12 ml) de una forma libre (750 mg) de (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona en etanol añadió gota a gota una solución etanólica de HBr 2 M (1,5 ml) con agitación en un baño de aceite a 50 °C. El baño se retiró, se añadieron cristales de siembra y la mezcla se agitó para permitir la precipitación de cristales. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente seguido bajo enfriamiento con hielo durante 30 min, los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con etanol y se secaron para dar 885 mg de sal. Se añadió agua (2 ml) a la sal, y la mezcla se agitó hasta disolverse completamente bajo calentamiento. En la misma manera que anteriormente, se retiró el baño y se añadieron cristales de siembra. Después de agitar a temperatura ambiente seguido por enfriamiento con hielo, los cristales se recogieron por filtración, y se lavaron con agua fría. Los cristales se secaron bajo presión reducida a 50 °C durante 18 h para dar el compuesto del título (707 mg).

40 RMN 1H

δ : 1,74-2,13 (4H, m), 2,49 (3H, s), 2,95-3,43 (4H, m), 3,56-3,81 (5H, m), 5,51 (1H, t, J = 5 Hz), 6,55 (1H, s), 7,34 (1H, t, J = 8 Hz), 7,54 (1H, d, J = 7 Hz), 8,02 (1H, d, J = 8 Hz), 9,24 (1H, s ancho), 11,43 (1H, s ancho)

Análisis elemental

45 $C_{17}H_{22}N_2O_2 \cdot 1 HBr \cdot 0,5 H_2O$ (como resultado de la medida de TG/ATD que se menciona más adelante, se observó disminución de peso desde aproximadamente la temperatura ambiente, y por lo tanto, 0,54 H₂O no es agua de cristalización, pero se considera que es agua unida, por lo que se considera que el compuesto del título es anhidro)

Calculado; C: 54,26, H: 6,43, N: 7,44, Br: 21,20

Encontrado; C: 54,50, H: 6,24, N: 7,38, Br: 21,07

Procedimiento de medida y resultados de rayos X del polvo

Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Producción 1, se midió el modelo de difracción de rayos X del polvo. Los resultados se muestran en la Fig. 15. Los picos característicos del cristal estaban en ángulos de difracción representados por 2θ de $11,0^\circ$, $12,8^\circ$ y $20,3^\circ$ ($\pm 0,2^\circ$).

5 Procedimiento de medida y resultados de la temperatura de fusión (TG/ATD)

Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Producción 1, se midieron los cambios de peso (TG) de la muestra y la diferencia de temperatura (ATD) con la de la sustancia patrón. Los resultados se muestran en la Fig. 16. La temperatura de fusión (temperatura de inicio extrapolada) fue de 173°C .

10 Ejemplo 8 (no según la invención) de monohidrobromuro anhidro de la (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (forma cristalina II)

El monohidrobromuro anhidro de la (R)-3-[2-(2-Hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (forma cristalina I) se calentó bajo presión normal a 190°C durante 4 h para dar el compuesto del título.

Procedimiento de medida y resultados de rayos X del polvo

15 Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Producción 1, se midió el modelo de difracción de rayos X del polvo. Los resultados se muestran en la Fig. 17. Los picos característicos del cristal estaban en ángulos de difracción representados por 2θ de $8,3^\circ$, $9,2^\circ$ y $14,0^\circ$ ($\pm 0,2^\circ$).

Procedimiento de medida y resultados de la temperatura de fusión (TG/ATD)

20 Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Producción 1, se midieron los cambios de peso (TG) de la muestra y la diferencia de temperatura (ATD) con la de la sustancia patrón. Los resultados se muestran en la Fig. 18. La temperatura de fusión (temperatura de inicio extrapolada) fue de 235°C .

Ejemplo 9 (no según la invención) de monohidrobromuro dihidratado de la (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona

25 El monohidrobromuro anhidro de (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (forma cristalina I) se conservó en un desecador a temperatura ambiente, 75% de humedad relativa durante 6 días para dar el compuesto del título.

Análisis elemental

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HBr} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Calculado; C: 50,63, H: 6,75, N: 6,95

Encontrado; C: 50,73, H: 6,68, N: 6,86

30 Procedimiento de medida y resultados de rayos X del polvo

Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Producción 1, se midió el modelo de difracción de rayos X del polvo. Los resultados se muestran en la Fig. 19. Los picos característicos del cristal estaban en ángulos de difracción representados por 2θ de $11,7^\circ$, $17,4^\circ$, $21,1^\circ$ y $26,0^\circ$ ($\pm 0,2^\circ$).

Procedimiento de medida y resultados de la temperatura de fusión (TG/ATD)

35 Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Producción 1, se midieron los cambios de peso (TG) de la muestra y la diferencia de temperatura (ATD) con la de la sustancia patrón. Los resultados se muestran en la Fig. 20.

Ejemplo 10 (no según la invención) de monomesilato anhidro de la (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona

40 A una solución (4 ml) de una forma libre (500 mg) de (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona en etanol se añadió gota a gota una solución etanólica de ácido metanosulfónico 2 M (1 ml) con agitación en un baño de aceite a 50°C . El baño se retiró, se añadieron acetato de etilo (8 ml) y cristales de siembra y la mezcla se agitó para permitir la precipitación de los cristales. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo, los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con acetato de etilo/etanol (2:1), y se secaron bajo presión reducida a 50°C durante 18 h para dar el compuesto del título (507 mg).

45 RMN ^1H

δ : 1,75-2,09 (4H, m), 2,30 (3H, s), 2,49 (3H, s), 2,95-3,38 (4H, m), 3,58-3,81 (5H, m), 5,52 (1H, t, J = 5 Hz), 6,55 (1H, s), 7,34 (1H, t, J = 8 Hz), 7,54 (1H, d, J = 7 Hz), 8,02 (1H, d, J = 8 Hz), 9,23 (1H, s ancho), 11,42 (1H, s ancho)

Análisis elemental

C₁₇H₂₂N₂O₂ · 1MsOH

Calculado; C: 56,52, H: 6,85, N: 7,32, S: 8,38

Encontrado; C: 56,38, H: 6,81, N: 7,24, S: 8,26

5 Procedimiento de medida y resultados de rayos X del polvo

Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Producción 1, se midió el modelo de difracción de rayos X del polvo. Los resultados se muestran en la Fig. 21. Los picos característicos del cristal estaban en ángulos de difracción representados por 2θ de 15,6°, y 20,7° (± 0,2°).

Procedimiento de medida y resultados de la temperatura de fusión (TG/ATD)

10 Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Producción 1, se midieron los cambios de peso (TG) de la muestra y la diferencia de temperatura (ATD) con la de la sustancia patrón. Los resultados se muestran en la Fig. 22. La temperatura de fusión (temperatura de inicio extrapolada) fue de 176 °C.

Ejemplo 11 (no según la invención) de hemisulfato anhidro de la (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona

15 A una solución (7 ml) de una forma libre (700 mg) de la (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona en etanol se añadió gota a gota solución etanólica de ácido sulfúrico 2 M (612 µl) con agitación en un baño de aceite a 50 °C. Se retiró el baño, se añadieron acetato de etilo (11,5 ml) y cristales de siembra con agitación a temperatura ambiente para permitir la precipitación de los cristales. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo, los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con acetato de etilo/etanol (2:1), y se secaron bajo presión reducida a 50 °C durante 28 h para dar el compuesto del título (714 mg)

20

RMN 1H

δ: 1,64-1,98 (4H, m), 2,47 (3H, s), 2,81-3,52 (9H, m), 4,97 (1H, s ancho), 6,49 (1H, s), 7,31 (1H, t, J = 8 Hz), 7,51 (1H, d, J = 7 Hz), 8,00 (1H, d, J = 8 Hz), 9,47 (1H, s ancho), 11,39 (1H, s ancho)

Análisis elemental

25 C₁₇H₂₂N₂O₂ · 0,5 H₂SO₄ · 0,3 H₂O (por medida de la adsorción de humedad, quedó claro que el agua unida estaba presente en aproximadamente 60% de la humedad relativa o por encima, y de ello se considera que el agua unida correspondiente a 0,3 H₂O estaba presente en la medida del análisis elemental y el compuesto del título es anhidro).

Calculado; C: 60,39, H: 6,95, N: 8,29, S: 4,74

30 Encontrado; C: 60,40, H: 6,85, N: 8,21, S: 4,67

Procedimiento de medida y resultados de rayos X del polvo

Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Producción 1, se midió el modelo de difracción de rayos X del polvo. Los resultados se muestran en la Fig. 23. Los picos característicos del cristal estaban en ángulos de difracción representados por 2θ de 7,2°, 13,1° y 25,2° (± 0,2°).

35 Procedimiento de medida y resultados de la temperatura de fusión (TG/ATD)

Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Producción 1, se midieron los cambios de peso (TG) de la muestra y la diferencia de temperatura (ATD) con la de la sustancia patrón. Los resultados se muestran en la Fig. 24. La temperatura de fusión (temperatura de inicio extrapolada) fue de 166 °C.

40 Ejemplo 12 (no según la invención) de hemisulfato sesquihidratado de la (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona

El hemisulfato anhidro de la (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona se conserva en un desecador a temperatura ambiente, 75% de humedad relativa durante 2 días para dar el compuesto del título.

Análisis elemental

45 C₁₇H₂₂N₂O₂ · 0,5 H₂SO₄ · 1,6 H₂O (por medida de la adsorción de humedad, quedó claro que el compuesto alcanzaba el estado de equilibrio del peso correspondiente a 1,5 H₂O en 10 a 90% de humedad relativa, y contenía una pequeña cantidad de agua unida, de la misma se considera que el agua unida correspondiente a 0,1 H₂O estaba presente en la medida del análisis elemental y el compuesto del título es sesquihidratado).

Calculado; C: 56,06, H: 7,25, N: 7,69

Encontrado; C: 55,78, H: 7,21, N: 7,52

Procedimiento de medida y resultados de rayos X del polvo

- 5 Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Producción 1, se midió el modelo de difracción del polvo de rayos X. Los resultados se muestran en la Fig. 25. Los picos característicos del cristal estaban en ángulos de difracción representados por 2θ de 5,3°, 8,1°, 10,6° y 22,9° ($\pm 0,2^\circ$).

Procedimiento de medida y resultados de la temperatura de fusión (TG/ATD)

- 10 Por un procedimiento similar a la de Ejemplo de Producción 1, se midieron los cambios de peso (TG) de la muestra y la diferencia de temperatura (ATD) con la de la sustancia patrón. Los resultados se muestran en la Fig. 26. La temperatura de fusión (temperatura de inicio extrapolada) fue de 106 °C.

Ejemplo 13 (no según la invención) de monosulfato anhidro de la (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona

- 15 A una solución (4,8 ml) de una forma libre (600 mg) de (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona en etanol se añadió gota a gota una solución etanólica de ácido sulfúrico 2 M (1,2 ml) con agitación en un baño de aceite a 50 °C. Se retiró el baño, se añadieron acetato de etilo (2,4 ml) y cristales de siembra con agitación a temperatura ambiente para permitir la precipitación de los cristales. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo, los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con acetato de etilo/etanol (2:1), y se secaron bajo presión reducida a 50 °C durante 18 horas para dar el compuesto del título (722 mg)

RMN 1H

- 20 δ : 1,74-2,12 (4H, m), 2,49 (3H, s), 2,95-3,33 (4H, m), 3,58-3,80 (5H, m), 5,50 (1H, s ancho), 6,55 (1H, s), 7,34 (1H, t, J = 8 Hz), 7,54 (1H, d, J = 7 Hz), 8,02 (1H, d, J = 8 Hz), 9,23 (1H, s ancho), 11,42 (1H, s ancho)

Análisis elemental

C₁₇H₂₂N₂O₂ · 1 H₂SO₄

Calculado; C: 53,11, H: 6,29, N: 7,29, S: 8,34

- 25 Encontrado; C: 53,04, H: 6,19, N: 7,17, S: 8,21

Procedimiento de medida y resultados de rayos X del polvo

Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Producción 1, se midió el modelo de difracción de rayos X del polvo. Los resultados se muestran en la Fig. 27. Los picos característicos del cristal estaban en ángulos de difracción representados por 2θ de 12,2° y 21,7° ($\pm 0,2^\circ$).

- 30 Procedimiento de medida y resultados de la temperatura de fusión (TG/ATD)

Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Producción 1, se midieron cambios de peso (TG) de la muestra y la diferencia de temperatura (ATD) con la de la sustancia patrón. Los resultados se muestran en la Fig. 28. La temperatura de fusión (temperatura de inicio extrapolada) fue de 176 °C.

- 35 Ejemplo 14 (no según la invención) de monosulfato monohidratado de la (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona

El monosulfato anhidro de la (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona se conserva en un desecador a temperatura ambiente, 75% de humedad relativa durante 2 días para dar el compuesto del título.

Análisis elemental

C₁₇H₂₂N₂O₂ · 1 H₂SO₄ · 1 H₂O

- 40 Calculado; C: 50,73, H: 6,51, N: 6,96

Encontrado; C: 50,72, H: 6,56, N: 6,85

Procedimiento de medida y resultados de rayos X del polvo

- 45 Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Producción 1, se midió el modelo de difracción del polvo de rayos X. Los resultados se muestran en la Fig. 29. Los picos característicos del cristal estaban en ángulos de difracción representados por 2θ de 11,7°, 15,2° y 19,7° ($\pm 0,2^\circ$).

Procedimiento de medida y resultados de la temperatura de fusión (TG/ATD)

Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Producción 1, se midieron los cambios de peso (TG) de la muestra y la diferencia de temperatura (ATD) con la de la sustancia patrón. Los resultados se muestran en la Fig. 30.

5 Ejemplo 15 (no según la invención) de mono-D-tartrato monohidratado de la (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona

10 A una solución (500 ml) de una forma libre (51 mg) de (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona en etanol se añadió gota a gota 100 mg/ml de solución etanólica de ácido D-tartárico (272 μ l) bajo enfriamiento con hielo con agitación y la mezcla se dejó reposar durante 1 hora. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con etanol frío (2 ml) y se secó bajo presión reducida a 40 °C durante 4 horas para dar el compuesto del título (74 mg).

RMN 1H

δ : 1,59-1,94 (4H, m), 2,46 (3H, s), 2,62-2,94 (4H, m), 3,26-3,54 (5H, m), 4,11 (2H, s), 6,48 (1H, s), 7,30 (1H, t, J = 8 Hz), 7,50 (1H, d, J = 7 Hz), 8,00 (1H, d, J = 8 Hz), 11,38 (1H, s ancho)

Análisis elemental

15 $C_{17}H_{22}N_2O_2 \cdot 1 C_4H_6O_6 \cdot 1 H_2O$

Calculado; C: 55,50, H: 6,65, N: 6,16

Encontrado; C: 55,59, H: 6,51, N: 6,03

Procedimiento de medida y resultados de rayos X del polvo

20 Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Producción 1, se midió el modelo de difracción de rayos X del polvo. Los resultados se muestran en la Fig. 31. Los picos característicos del cristal estaban en ángulos de difracción representados por 2θ de 8,5°, 21,1° y 22,1° ($\pm 0,2^\circ$).

Procedimiento de medida y resultados de la temperatura de fusión (TG/ATD)

25 Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Producción 1, se midieron los cambios de peso (TG) de la muestra y la diferencia de temperatura (ATD) con la de la sustancia patrón. Los resultados se muestran en la Fig. 32. La temperatura de fusión (temperatura de inicio extrapolada) fue de 169 °C.

Ejemplo 16 (no según la invención) de mono-L-tartrato monohidratado de la (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona

30 A una solución (500 μ l) de una forma libre (52 mg) de (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona en etanol se añadieron gota a gota 100 mg/ml de solución etanólica de ácido L-tartárico (272 μ l) bajo enfriamiento con hielo con agitación y la mezcla se dejó reposar durante 1 hora. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con etanol frío (2 ml) y se secó bajo presión reducida a 50 °C durante 10 horas para dar el compuesto del título (44 mg).

RMN 1H

35 δ : 1,61-1,93 (4H, m), 2,46 (3H, s), 2,60-2,89 (4H, m), 3,17-3,53 (5H, m), 4,10 (2H, s), 6,48 (1H, s), 7,30 (1H, t, J = 8 Hz), 7,50 (1H, d, J = 7 Hz), 8,00 (1H, d, J = 8 Hz), 11,38 (1H, s ancho)

Análisis elemental

40 $C_{17}H_{22}N_2O_2 \cdot 1 C_4H_6O_6 \cdot 1,3 H_2O$ (por medida de la adsorción de humedad, quedó claro que el compuesto alcanzaba el estado de equilibrio del peso correspondiente a 1,0 H₂O de 5 a 95% de humedad relativa, y contenía una pequeña cantidad de agua unida, de allí se consideraba que el agua unida correspondiente a 0,3 H₂O estaba presente en la medida del análisis elemental y el compuesto del título es de un monohidrato).

Calculado; C: 54,85, H: 6,71, N: 6,09

Encontrado; C: 54,66, H: 6,43, N: 5,98

Procedimiento de medida y resultados de rayos X del polvo

45 Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Producción 1, se midió el modelo de difracción del polvo de rayos X. Los resultados se muestran en la Fig. 33. Los picos característicos del cristal estaban en ángulos de difracción representados por 2θ de 7,2°, 16,2° y 22,0° ($\pm 0,2^\circ$).

Procedimiento de medida y resultados de la temperatura de fusión (TG/ATD)

Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Producción 1, se midieron los cambios de peso (TG) de la muestra y la diferencia de temperatura (ATD) con la de la sustancia patrón. Los resultados se muestran en la Fig. 34. La temperatura de fusión (temperatura de inicio extrapolada) fue de 148 °C.

5 Ejemplo Experimental 1 del ensayo de comparación de la estabilidad química del monofosfato y de la forma libre

Procedimiento de evaluación de la estabilidad química: El compuesto (monofosfato) descrito en el Ejemplo 1 y una forma libre obtenida según el procedimiento descrito en WO 2004/031171 se midieron con 20 mg cada uno en un frasco de pesadas, y se conservó durante un mes a 30 °C, 40 °C, 50 °C y 40 °C a un 75% de humedad relativa. Después de la conservación se midió la pureza química de la muestra por HPLC. Las condiciones de HPLC se muestran a continuación.

aparato: SHIMADZU Corporation

columna: Inertsil ODS-3V (GL Sciences Inc.) diámetro interior 4,6 mm y 150 mm de longitud

horno para la columna: 40 °C

longitud de onda de detección: 234 nm

15 modo de medición: una muestra (1 mg) se midió en un recipiente vial para HPLC, se disolvió en una mezcla (1 ml) de agua/acetronitrilo = 1:1, y se analizó bajo las siguientes condiciones.

composición del eluyente: SOLUCIÓN A 0,1% de ácido trifluoroacético/agua

SOLUCIÓN B 0,1% de ácido trifluoroacético/acetronitrilo

gradiente: concentración de la SOLUCIÓN B: 5 → 100% (60 min)

20 caudal de la fase móvil: 1,0 ml/min

volumen de inyección: 5 µl

A partir del área del pico en el cromatograma de HPLC se determinó una tasa de incremento de sustancias relacionadas después de un mes de conservación. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

	Tasa de incremento de sustancias relacionadas (%)	
	monofosfato	forma libre
30 °C	-0,01	+0,16
40 °C	-0,01	+0,18
50 °C	-0,01	+1,30
40 °C, 75% de HR	-0,02	+0,28

25 De los resultados anteriores, quedó claro que el monofosfato tiene una mayor estabilidad química, en comparación con la forma libre, y es adecuado como fármaco a granel para productos farmacéuticos.

Ejemplo Experimental 2 del ensayo de comparación de la solubilidad del monofosfato y de la forma libre

Procedimiento de medida de la solubilidad de monofosfato en agua a temperatura ambiente: se midieron 100 mg del compuesto (monofosfato) descrito en el Ejemplo 1 en un tubo Eppendorf, y se añadió agua (100 µl). Esto se sometió a ultrasonidos en un baño de agua durante 10 min, y se agitó suavemente en un mezclador de doble eje (TM-282, AS ONE Corporation) a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de agitar, la mezcla se centrifugó en una ultracentrífuga portátil (10.000 rpm x 10 min., MC-150, TOMY SEIKO CO., LTD.) y el sobrenadante se filtró (Millex-LH, Millipore Corporation). El filtrado se diluyó 100 veces dos veces con disolvente HPLC (agua:acetronitrilo = 8:2, conteniendo 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar una solución diluida 10.000 veces, que se cuantificó por HPLC para encontrar la solubilidad de 469 mg/ml. Las condiciones de HPLC se muestran a continuación.

aparato: SHIMADZU Corporation

columna: Inertsil ODS-3V (GL Sciences Inc.) diámetro interno de 4,6 mm y 150 mm de longitud

horno para la columna: 40 °C

longitud de onda de detección: 234 nm

composición del eluyente: SOLUCIÓN A 0,1% de ácido trifluoroacético/agua

SOLUCIÓN B 0,1% ácido trifluoroacético/acetonitrilo

5 isocrático: concentración de la SOLUCIÓN B: 20% (10 min)

caudal de la fase móvil: 1,0 ml/min

volumen de inyección: 5 µl

10 Procedimiento de medida de la solubilidad de la forma libre en agua a temperatura ambiente: una forma libre (1 mg) obtenida según el procedimiento descrito en el documento WO 2004/031171 se midió en un tubo de muestra, y se añadió agua (1 ml) a temperatura ambiente. Esto se sometió a ultrasonidos y visualmente se confirmó que se encontraba un material transparente no disuelto. De allí se demostró que la solubilidad de la forma libre era de 1 mg/ml o inferior.

15 De los resultados anteriores, quedó claro que el monofosfato (solubilidad: 469 mg/ml) tenía mayor solubilidad en agua que la forma libre (solubilidad: 1 mg/ml o inferior). Una mayor solubilidad en agua es la ventaja para la preparación sencilla de la formulación farmacéutica líquida (por ejemplo, inyección, etc.). Al mismo tiempo, además, se considera que contribuye a una mejora de la capacidad de absorción oral. De esto, quedó claro que el monofosfato tenía propiedades adecuadas como fármaco a granel para productos farmacéuticos en comparación con la forma libre.

20 Ejemplo Experimental 3 del ensayo de comparación de la higroscopicidad del monofosfato y del monohidrócloruro dihidratado

Se realizó una medida de la curva isoterma de adsorción bajo las siguientes condiciones:

aparato: DVS-1 (sms Ltd., Reino Unido)

temperatura de medida: 25 °C

25 modo de medición: se midió una muestra en una copa de muestra, el peso de la muestra se midió cambiando sucesivamente la humedad relativa de 50 → 0 → 95 → 0 → 50% de HR.

30 La absorción de humedad del compuesto (monofosfato) descrito en el Ejemplo 1 a 0-95% de HR (humedad relativa) fue de 0,5% (peso/peso) (correspondiente a 0,1 de agua de hidratación, véase la Fig. 13). Por otro lado, la absorción de humedad del compuesto (monohidrócloruro dihidratado) descrito en el Ejemplo de Producción 1 a 0-95% de HR fue del 11% (peso/peso) (correspondiente a 2 de agua hidratada, véase la Fig. 14), y el anhidrato y el dihidrato estaban presentes en mezcla a 20% de HR o menos. Preocupa que la presencia de anhidrato a 20% de humedad relativa o inferior pueda provocar el error de pesaje cuando se pesa la forma de monohidrócloruro dihidratado. Por otro lado, ya que el monofosfato tiene una baja higroscopicidad, se considera que un error de medida debido a la humedad es menor que el del monohidrócloruro dihidratado. El cambio de peso menor debido a la humedad es un factor importante para la gestión de la cantidad de carga del fármaco a granel para productos farmacéuticos. Por

35 ello, quedó claro que el monofosfato tenía propiedades adecuadas como fármaco a granel para los productos farmacéuticos en comparación con el monohidrócloruro dihidratado.

Ejemplo Experimental 4 del ensayo de comparación de la solubilidad del monofosfato y del monohidrócloruro dihidratado

40 La solubilidad de monofosfato en agua a temperatura ambiente era de 469 mg/ml como se ha indicado en el Ejemplo Experimental 2. Por otro lado, la solubilidad del monohidrócloruro dihidratado en agua a temperatura ambiente era de 45 mg/ml cuando se mide en las mismas condiciones que en el procedimiento de medida de la solubilidad para monofosfato en el Ejemplo Experimental 2.

45 De los resultados anteriores, quedó claro que el monofosfato posee una mayor solubilidad en agua que el monohidrócloruro dihidratado. Por las razones mencionadas en el Ejemplo Experimental 2, quedó claro que el monofosfato tenía propiedades adecuadas como fármaco a granel para la nueva sal, en particular un producto farmacéutico, de la presente invención en comparación con el monohidrócloruro dihidratado.

Aplicabilidad industrial

50 El monofosfato es un compuesto que es químicamente estable, tiene una alta solubilidad, y muestra menos cambio de peso debido a la humedad en comparación con la forma libre convencionalmente conocida y el monohidrócloruro dihidratado, y es superior como fármaco a granel para productos farmacéuticos.

REIVINDICACIONES

1. Monofosfato de (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona.
2. El monofosfato de la (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona según la reivindicación 1, que es un anhidrato.
- 5 3. El monofosfato de la (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona según la reivindicación 1 ó 2, que es un cristal.
4. Un cristal anhidro de monofosfato de la (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona.
5. El cristal según la reivindicación 4, que muestra un espectro de difracción de rayos X del polvo que tiene un pico en un ángulo de difracción representado por 2θ de alrededor de $12,0^\circ (\pm 0,2^\circ)$,
- 10 en donde espectro de difracción de rayos X del polvo se mide bajo las siguientes condiciones:
 - rayos X: K-alfa del Cu/40 kV/40 mA,
 - rendija de divergencia: $0,5^\circ$ /rendija de dispersión: 0,73 mm/rendija receptora: 0,3 mm,
 - modalidad de barrido: continua,
 - velocidad de barrido: $4^\circ/\text{min}$,
 - 15 período de muestreo: $0,02^\circ$,
 - eje de barrido: $2\theta/\theta$,
 - intervalo de barrido: $2-40^\circ$,
 - número acumulado: 1.
- 20 6. El cristal según la reivindicación 4 ó 5, que muestra un espectro de difracción de rayos X del polvo que tiene un pico en un ángulo de difracción representado por 2θ de alrededor de $22,8^\circ (\pm 0,2^\circ)$,
- en donde espectro de difracción de rayos X del polvo se mide bajo las siguientes condiciones:
 - rayos X: K-alfa del Cu/40 kV/40 mA,
 - rendija de divergencia: $0,5^\circ$ /rendija de dispersión: 0,73 mm/rendija receptora: 0,3 mm,
 - modalidad de barrido: continua,
 - 25 velocidad de barrido: $4^\circ/\text{min}$,
 - período de muestreo: $0,02^\circ$,
 - eje de barrido: $2\theta/\theta$,
 - intervalo de barrido: $2-40^\circ$,
 - número acumulado: 1.
- 30 7. El cristal según la reivindicación 4 ó 6, que muestra un espectro de difracción de rayos X del polvo que tiene un pico en un ángulo de difracción representado por 2θ de alrededor de $15,0^\circ (\pm 0,2^\circ)$,
- en donde espectro de difracción de rayos X del polvo se mide bajo las siguientes condiciones:
 - rayos X: K-alfa del Cu/40 kV/40 mA,
 - rendija de divergencia: $0,5^\circ$ /rendija de dispersión: 0,73 mm/rendija receptora: 0,3 mm,
 - 35 modalidad de barrido: continua,
 - velocidad de barrido: $4^\circ/\text{min}$,
 - período de muestreo: $0,02^\circ$,
 - eje de barrido: $2\theta/\theta$,
 - intervalo de barrido: $2-40^\circ$,

número acumulado: 1.

8. El cristal según la reivindicación 4 ó 6, que muestra un espectro de difracción de rayos X del polvo que tiene un pico en un ángulo de difracción representado por 2θ de alrededor de $19,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$,

en donde espectro de difracción de rayos X del polvo se mide bajo las siguientes condiciones:

- 5 rayos X: K-alfa del Cu/40 kV/40 mA,
rendija de divergencia: $0,5^\circ$ /rendija de dispersión: 0,73 mm/rendija receptora: 0,3 mm,
modalidad de barrido: continua,
velocidad de barrido: $4^\circ/\text{min}$,
período de muestreo: $0,02^\circ$,
- 10 eje de barrido: $2\theta/\theta$,
intervalo de barrido: $2-40^\circ$,
número acumulado: 1.

9. El cristal según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, que muestra un espectro de difracción de rayos X del polvo que tiene un pico en un ángulo de difracción representado por 2θ de alrededor de $25,8^\circ (\pm 0,2^\circ)$,

15 en donde espectro de difracción de rayos X del polvo se mide bajo las siguientes condiciones:

- rayos X: K-alfa del Cu/40 kV/40 mA,
rendija de divergencia: $0,5^\circ$ /rendija de dispersión: 0,73 mm/rendija receptora: 0,3 mm,
modalidad de barrido: continua,
velocidad de barrido: $4^\circ/\text{min}$,
- 20 período de muestreo: $0,02^\circ$,
eje de barrido: $2\theta/\theta$,
intervalo de barrido: $2-40^\circ$,
número acumulado: 1.

25 10. El cristal según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9, que muestra un espectro de difracción de rayos X del polvo que tiene un pico en un ángulo de difracción representado por 2θ de alrededor de $17,8^\circ (\pm 0,2^\circ)$,

en donde espectro de difracción de rayos X del polvo se mide bajo las siguientes condiciones:

- rayos X: K-alfa del Cu/40 kV/40 mA,
rendija de divergencia: $0,5^\circ$ /rendija de dispersión: 0,73 mm/rendija receptora: 0,3 mm,
modalidad de barrido: continua,
- 30 velocidad de barrido: $4^\circ/\text{min}$,
período de muestreo: $0,02^\circ$,
eje de barrido: $2\theta/\theta$,
intervalo de barrido: $2-40^\circ$,
número acumulado: 1.

35 11. El cristal según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 10, que muestra un espectro de difracción de rayos X del polvo que tiene un pico en un ángulo de difracción representado por 2θ de alrededor de $12,0^\circ$, $15,0^\circ$, $17,8^\circ$, $19,6^\circ$, $20,0^\circ$, $22,8^\circ$ y $25,8^\circ (\pm 0,2^\circ)$,

en donde espectro de difracción de rayos X del polvo se mide bajo las siguientes condiciones:

rayos X: K-alfa del Cu/40 kV/40 mA,

rendija de divergencia: 0,5°/rendija de dispersión: 0,73 mm/rendija receptora: 0,3 mm,

modalidad de barrido: continua,

velocidad de barrido: 4°/min,

período de muestreo: 0,02°,

5 eje de barrido: $2\theta/\theta$,

intervalo de barrido: 2-40°,

número acumulado: 1.

12. El cristal según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 11, que tiene una temperatura de fusión (temperatura de inicio extrapolada) mediante termogravimetría - análisis térmico diferencial de 216 °C a 217 °C.

10 13. El cristal según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 12, que tiene una temperatura de fusión (temperatura de inicio extrapolada) mediante termogravimetría - análisis térmico diferencial de 216 °C.

14. Un medicamento que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

15. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un aditivo farmacéuticamente aceptable.

15 16. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para uso en la inhibición de una poli(ADP-ribosa)polimerasa.

17 El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para uso en la profilaxis y/o tratamiento de una enfermedad causada por hiperactividad de una poli(ADP-ribosa)polimerasa.

20 18. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para uso en la profilaxis y/o tratamiento del infarto cerebral.

19. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para uso en mejorar los síntomas neurológicos asociados con el infarto cerebral.

20. El compuesto para uso según las reivindicaciones 18 ó 19, que se usa en una etapa aguda del infarto cerebral.

FIG. 1

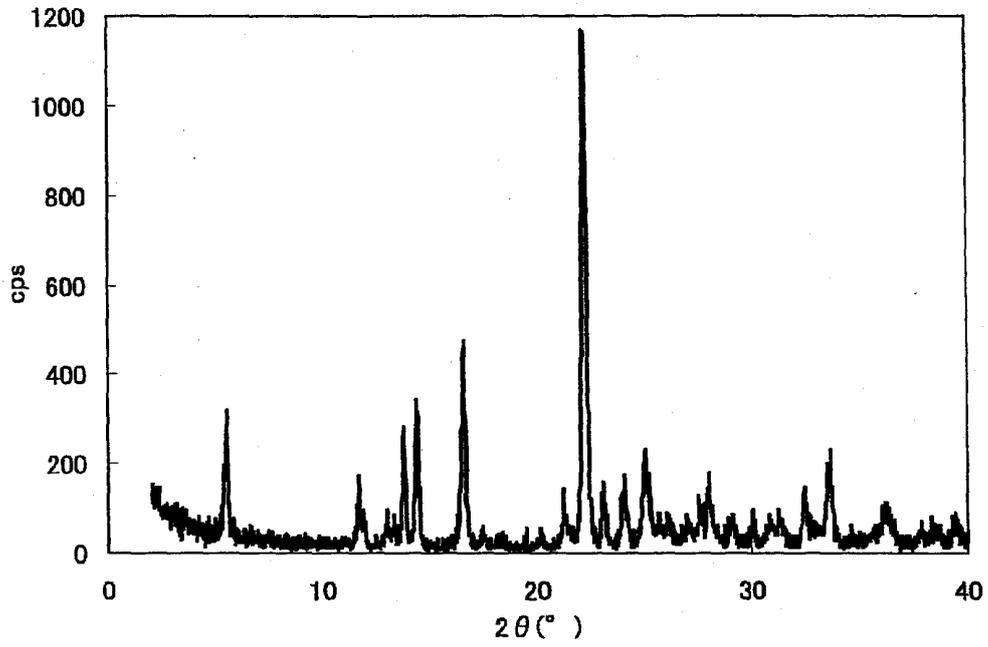


FIG. 2

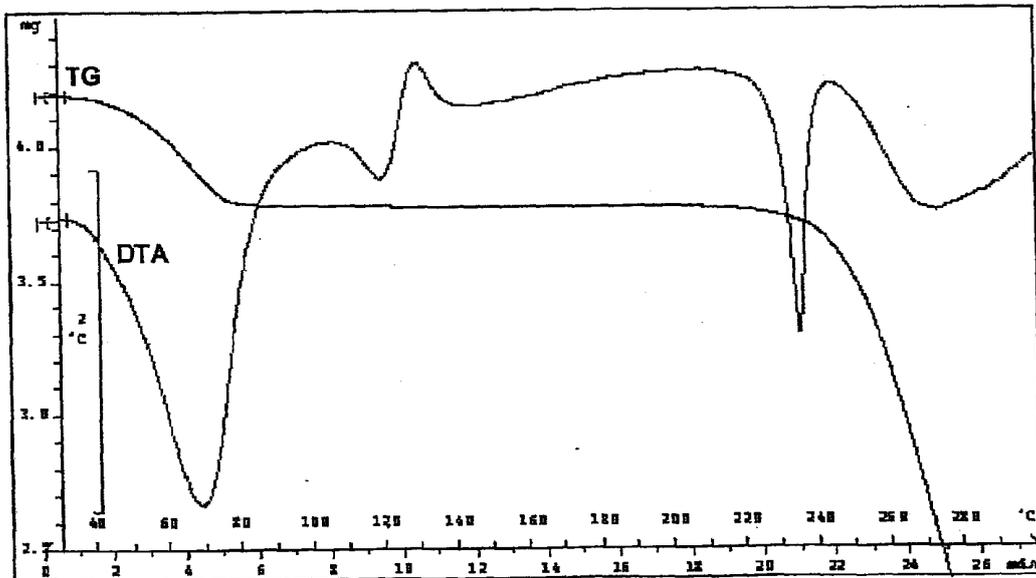


FIG. 3

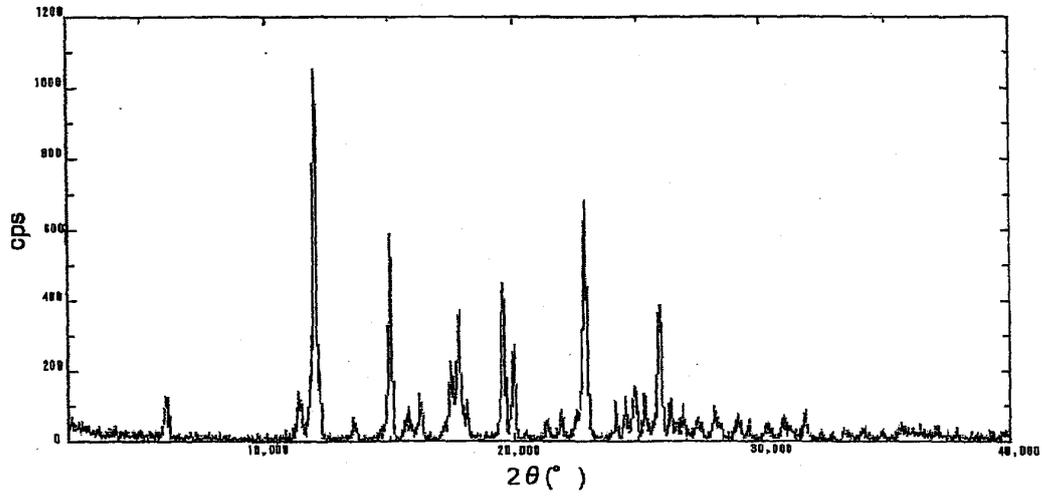


FIG. 4

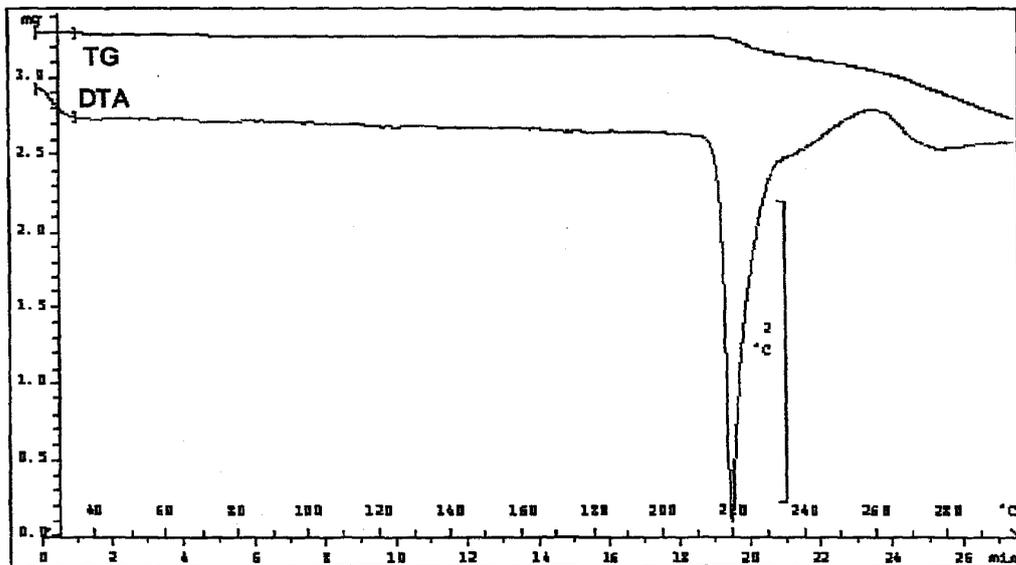


FIG. 5

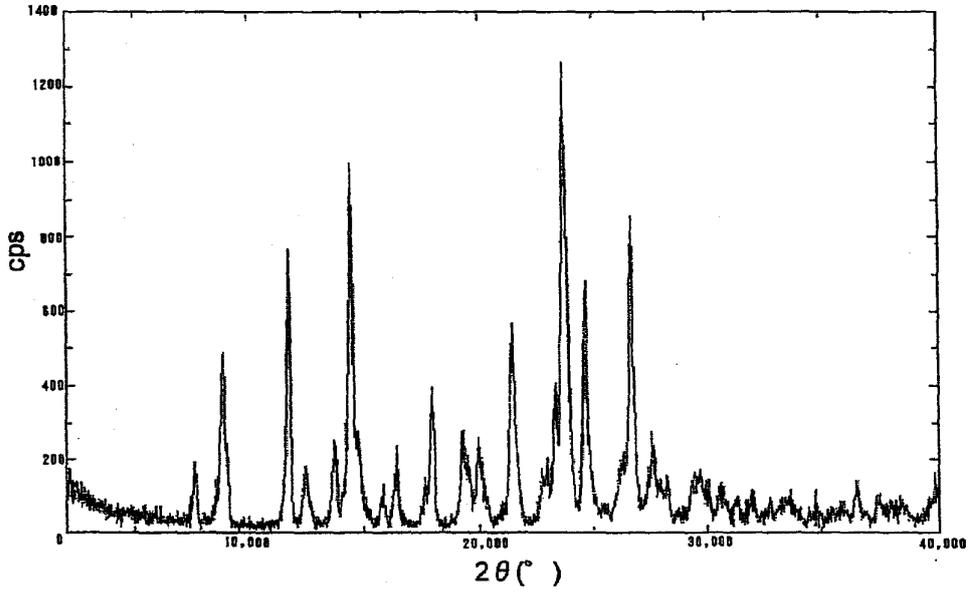


FIG. 6

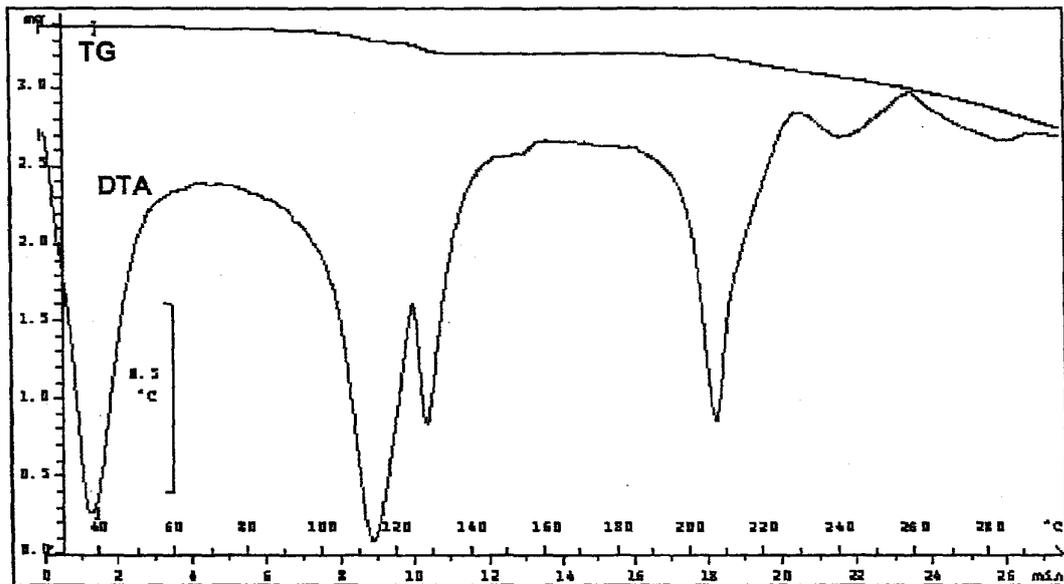


FIG. 7

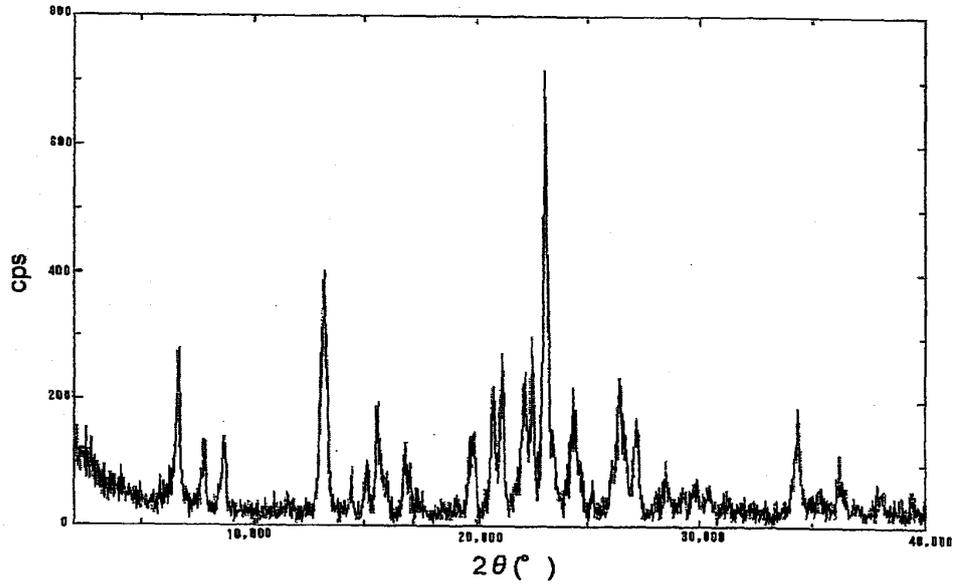


FIG. 8

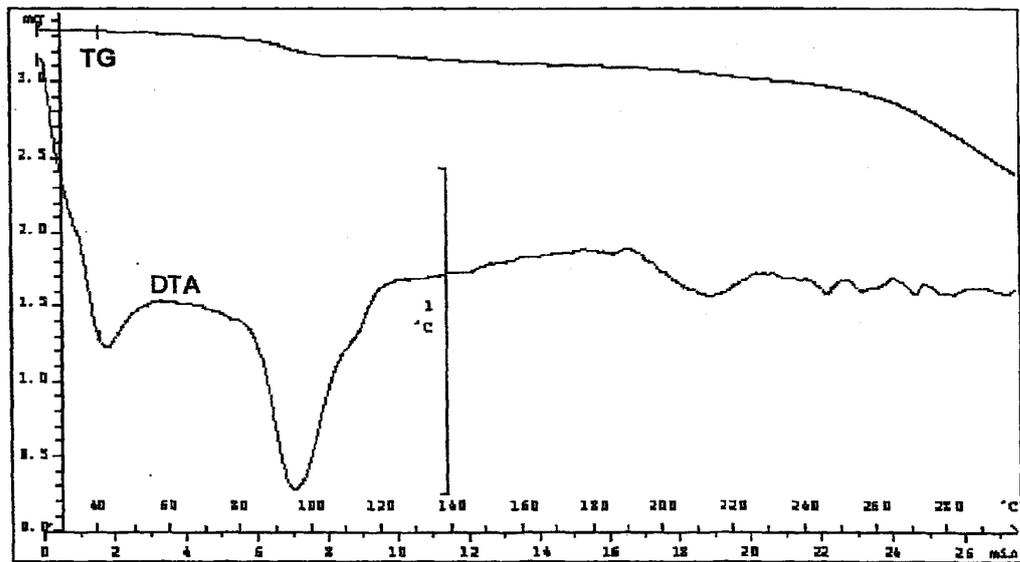


FIG. 9

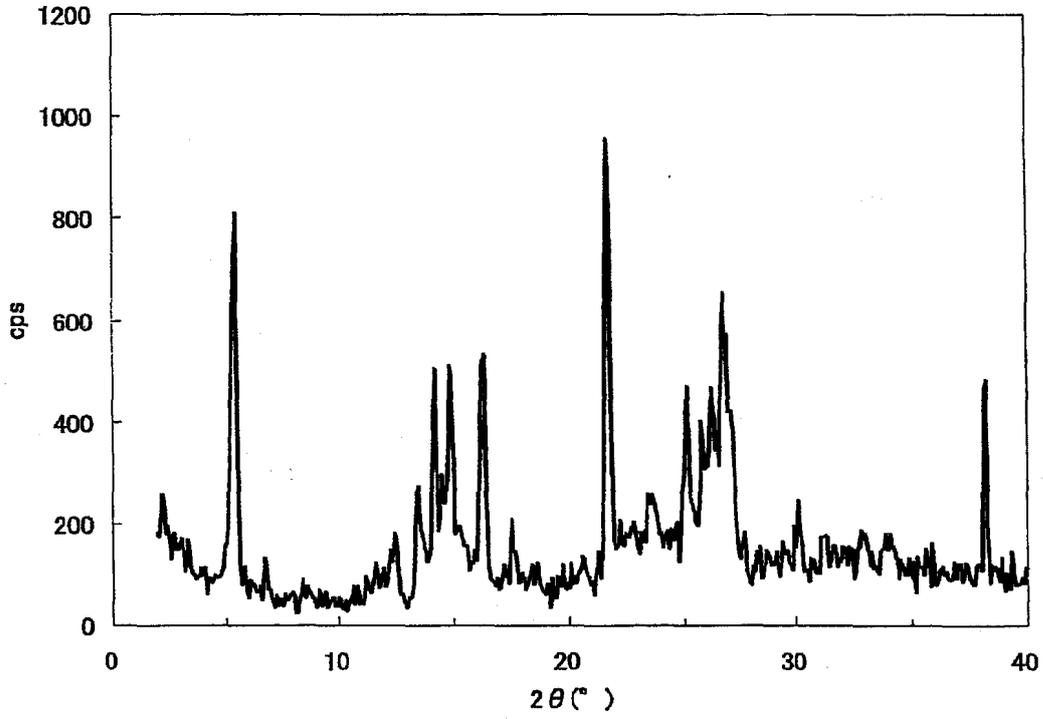


FIG. 10

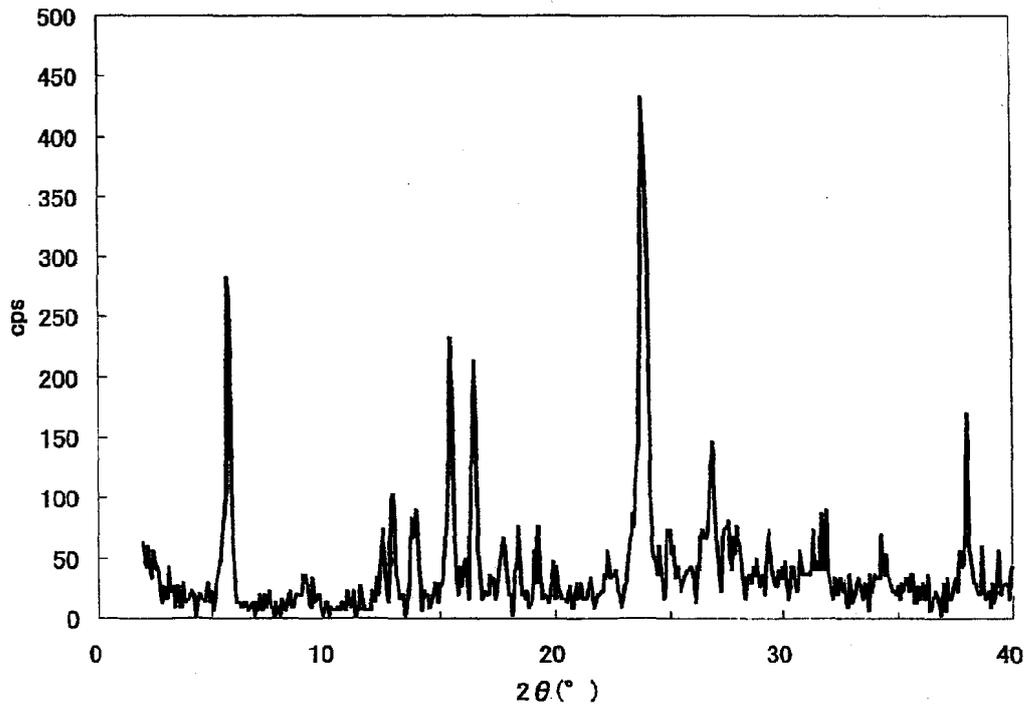


FIG. 11

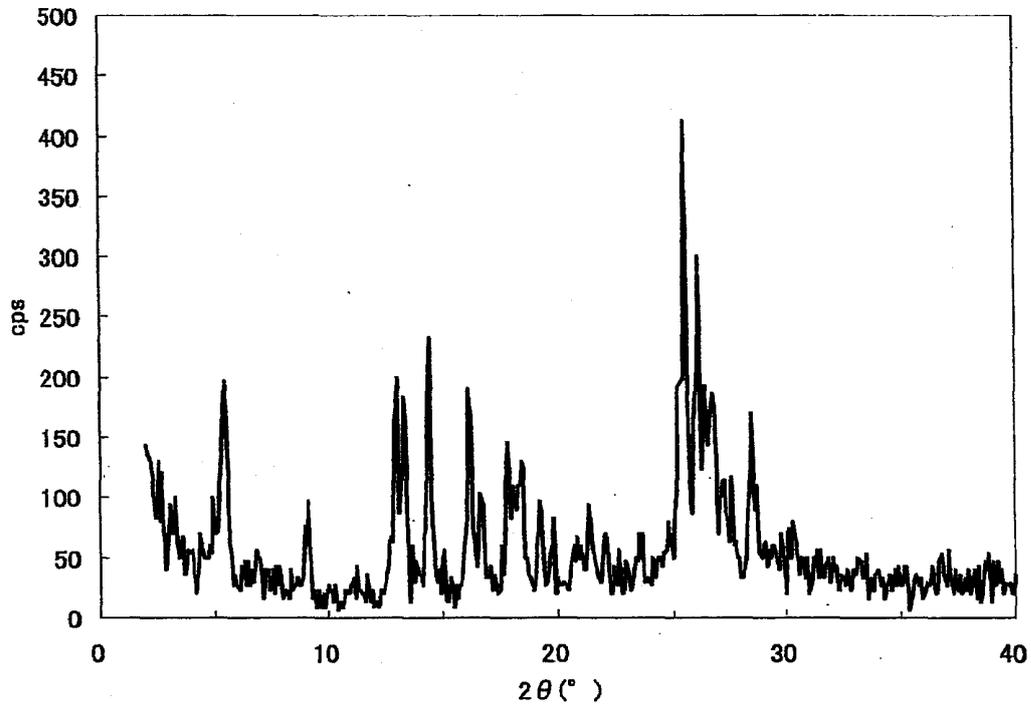


FIG. 12

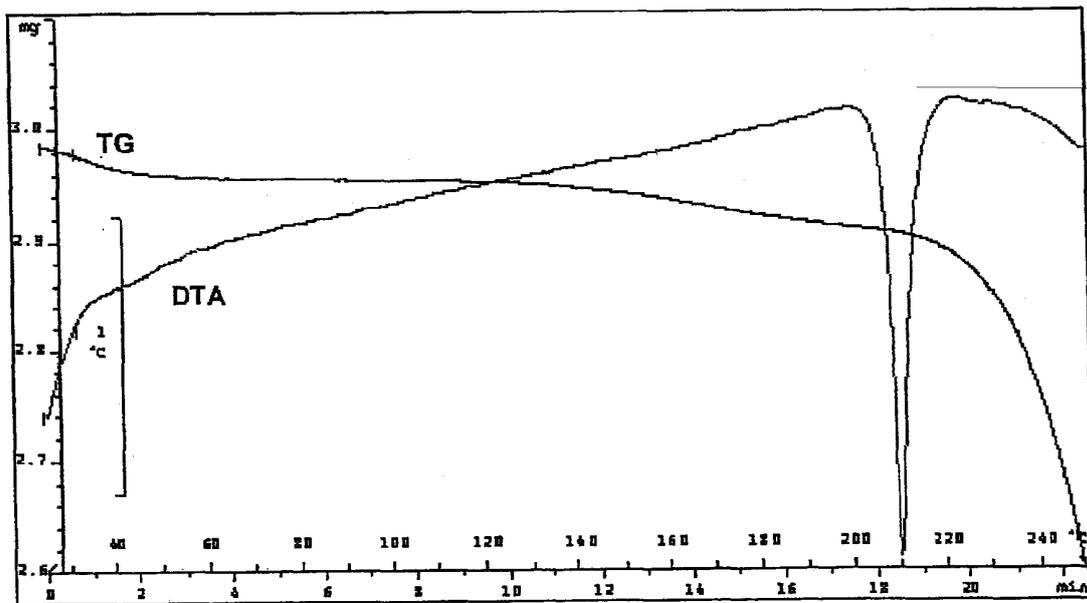


FIG. 13

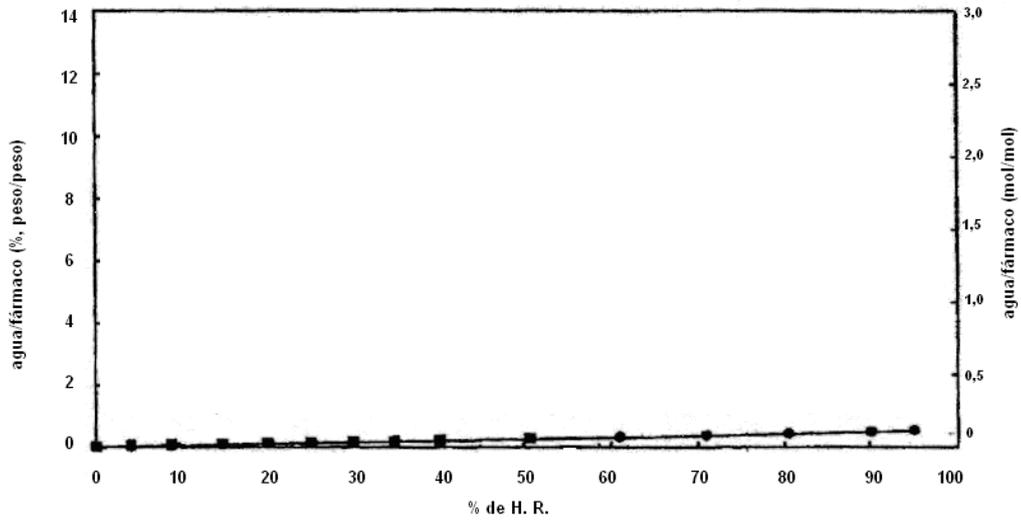


FIG. 14

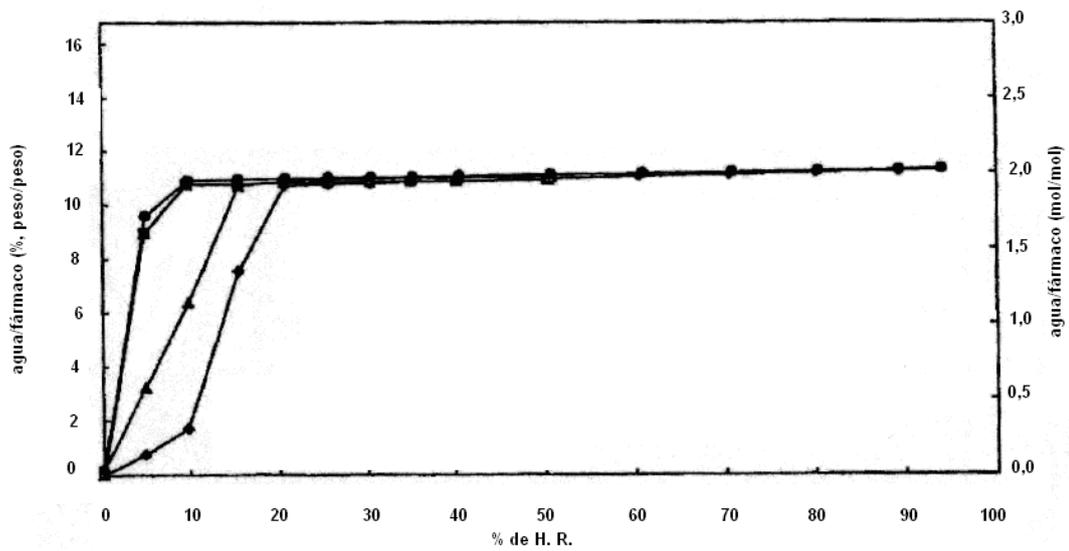


FIG. 15

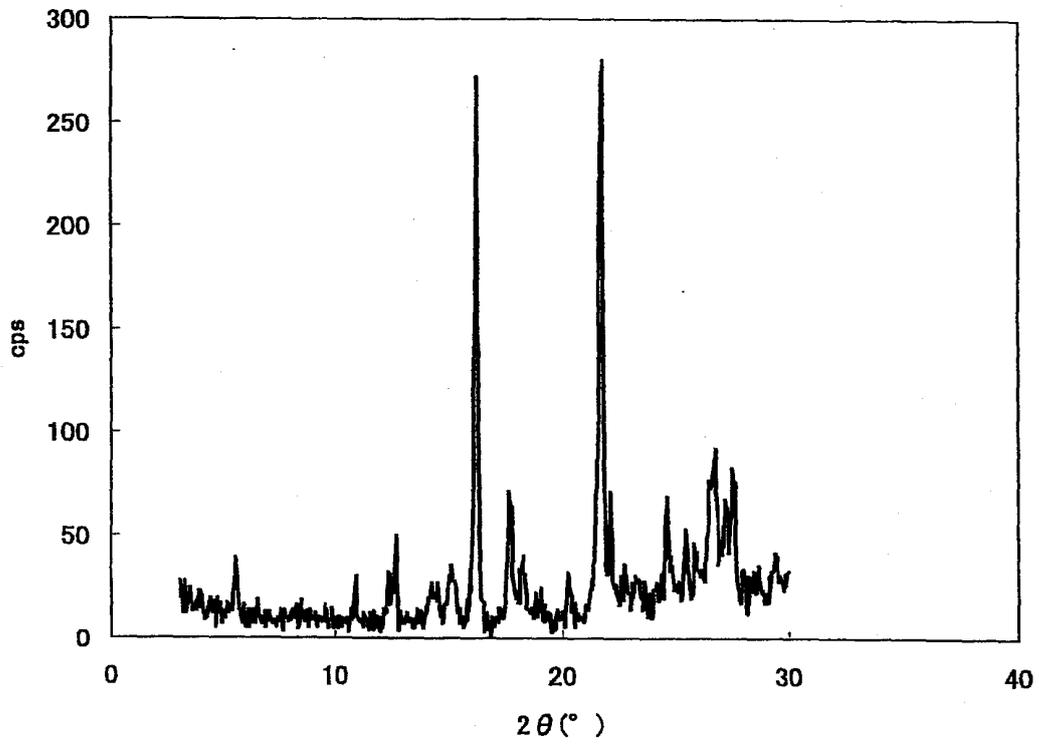


FIG. 16

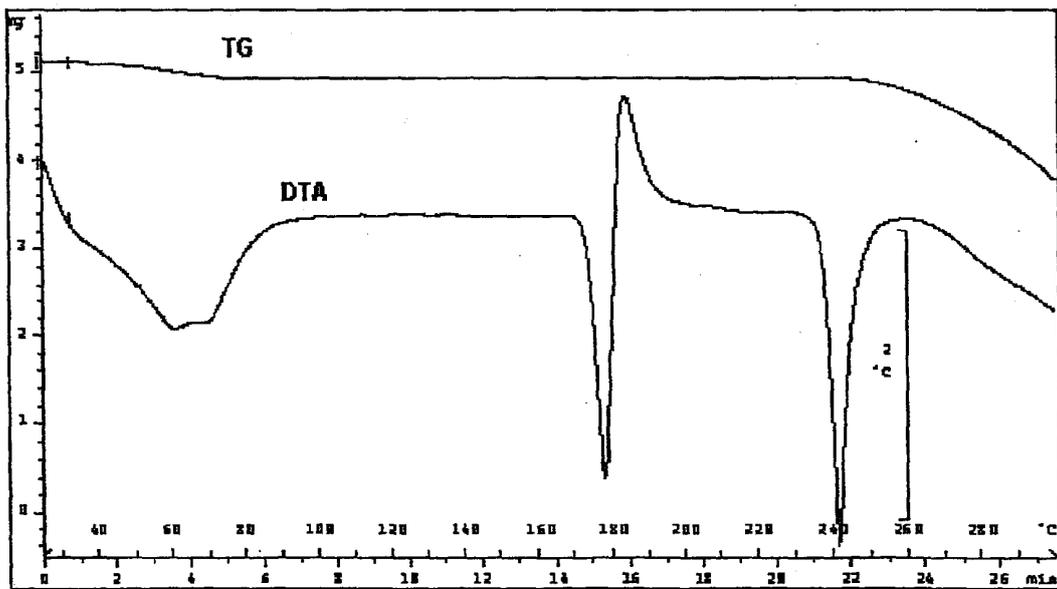


FIG. 17

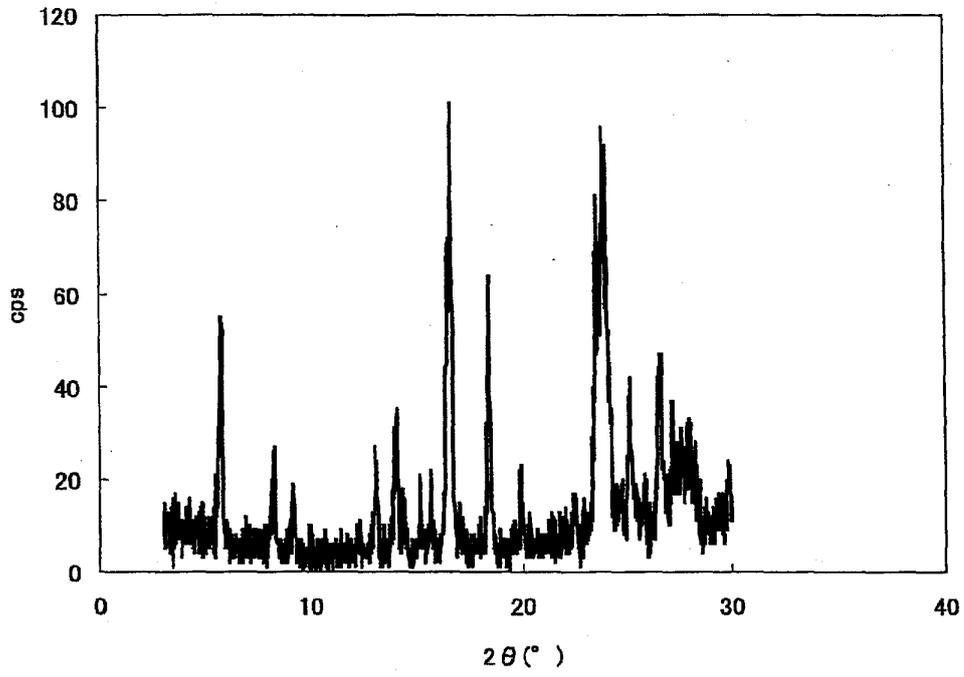


FIG. 18

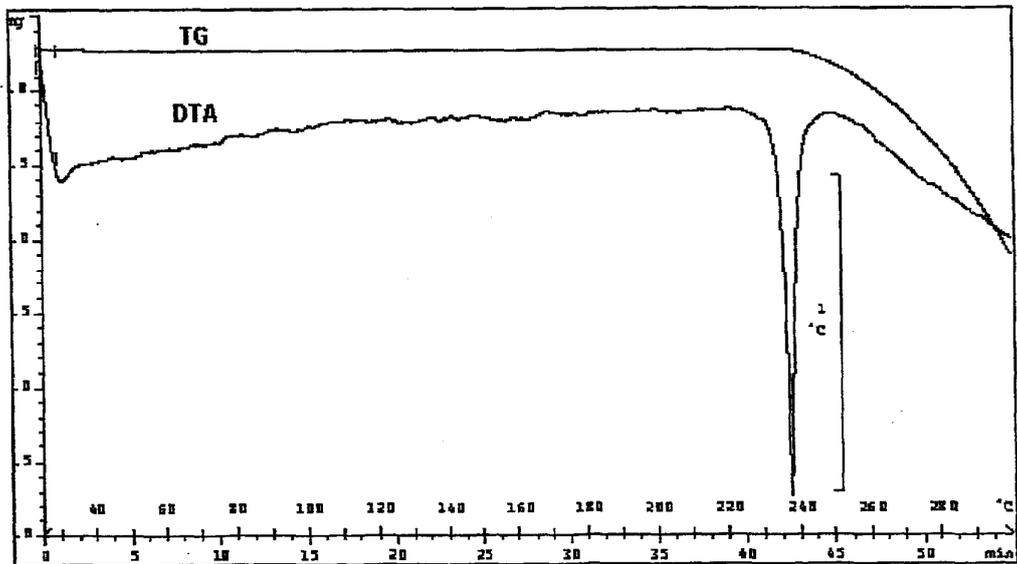


FIG. 19

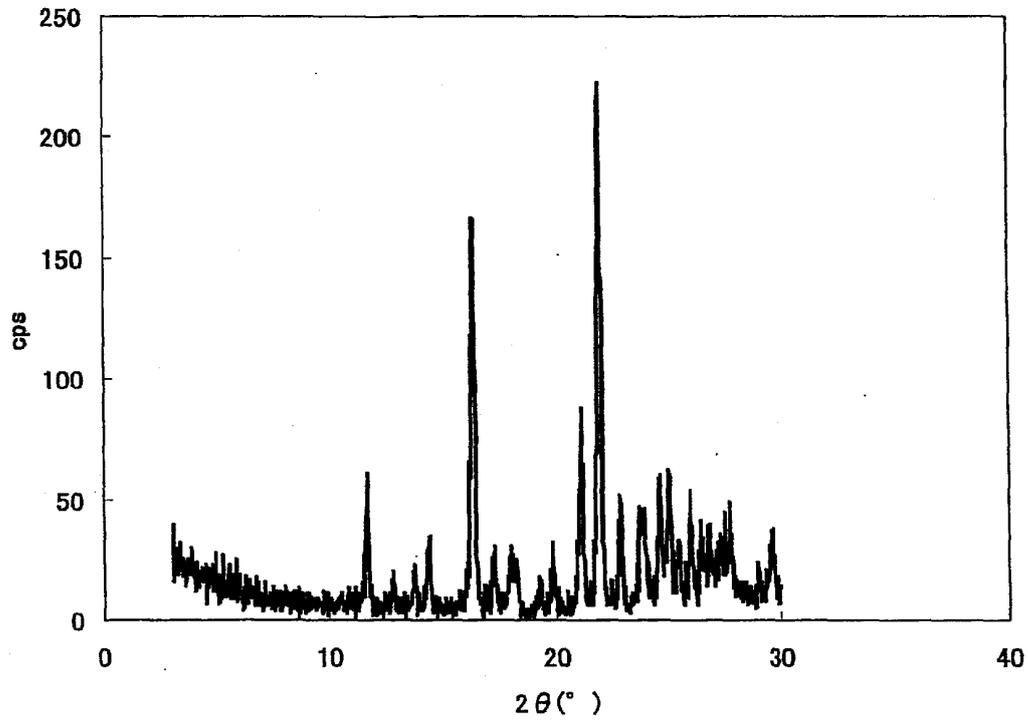


FIG. 20

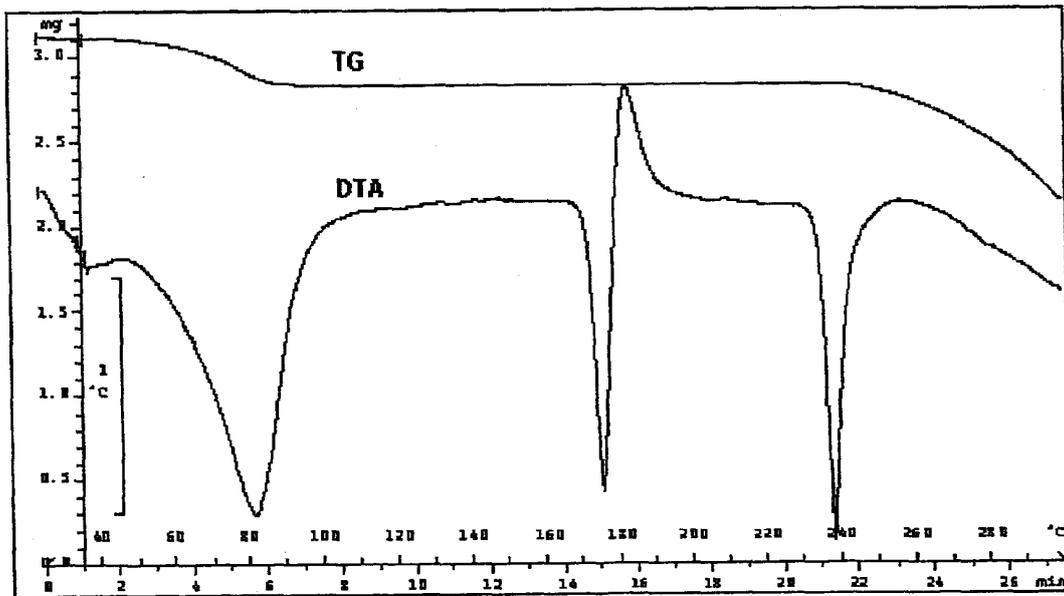


FIG. 21

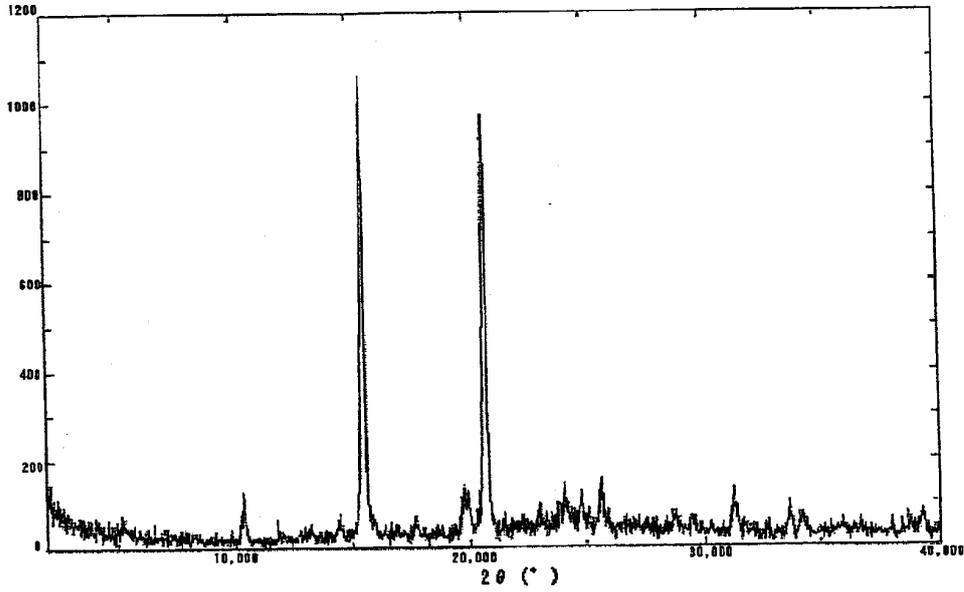


FIG. 22

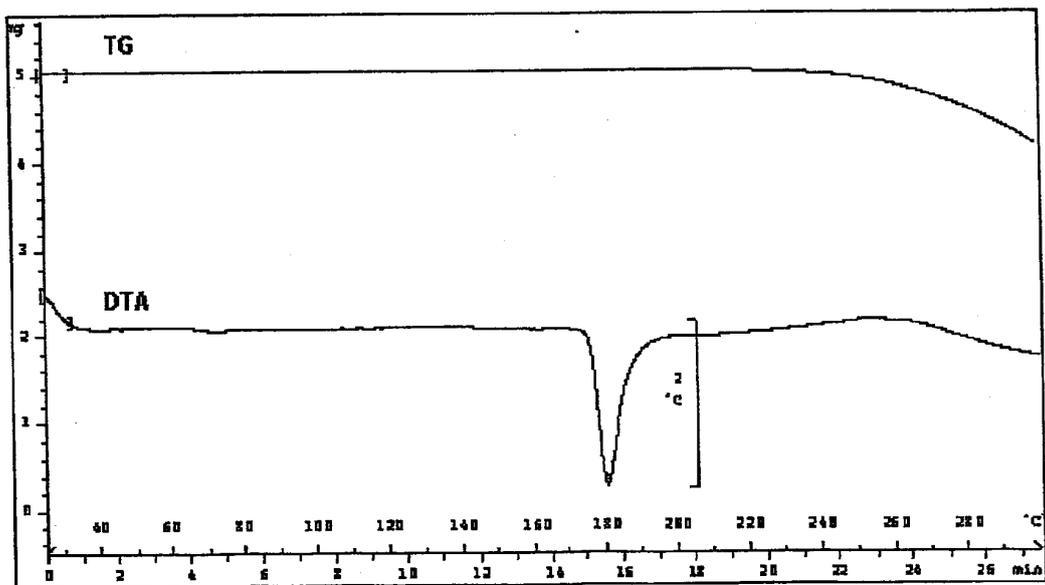


FIG. 23

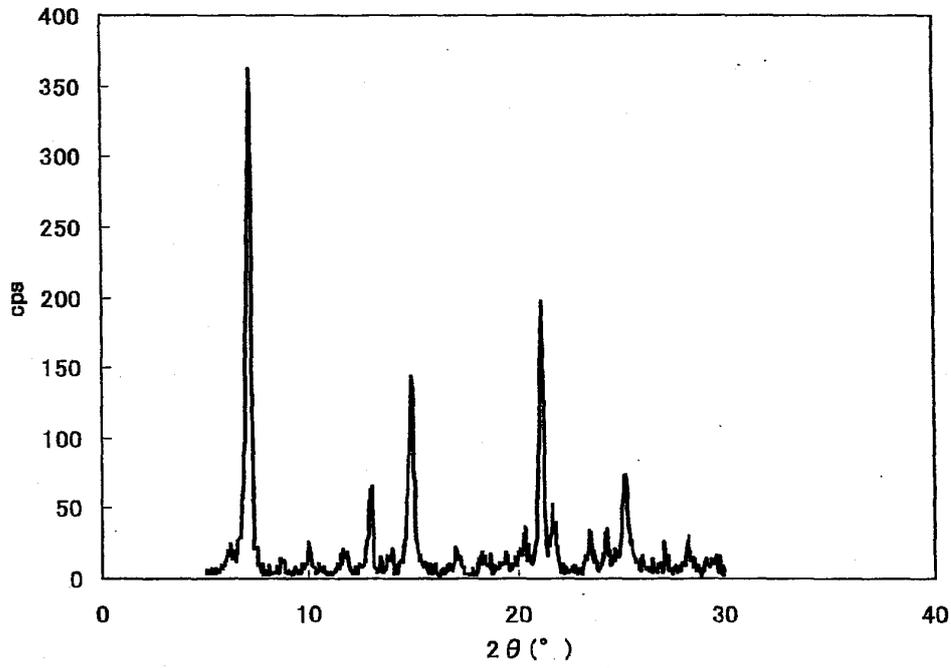


FIG. 24

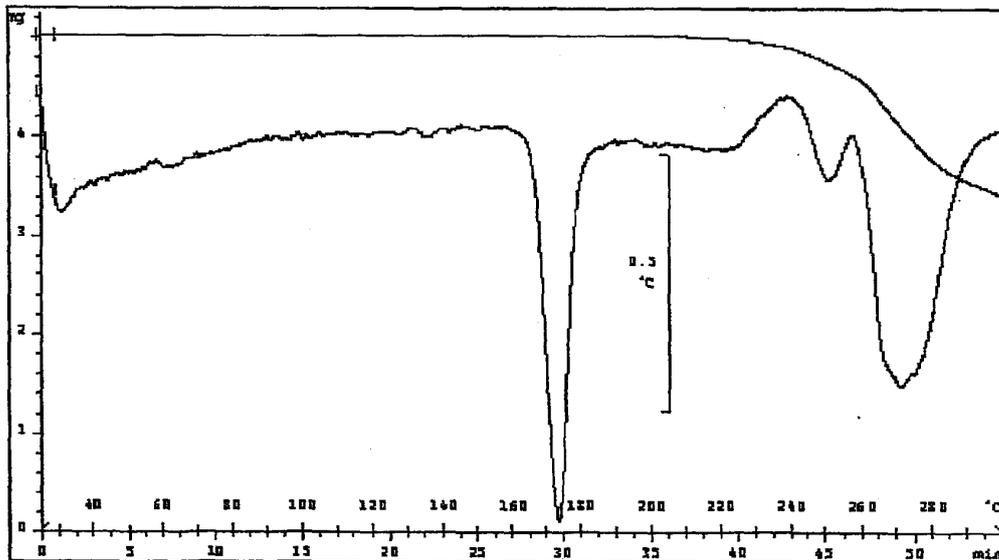


FIG. 25

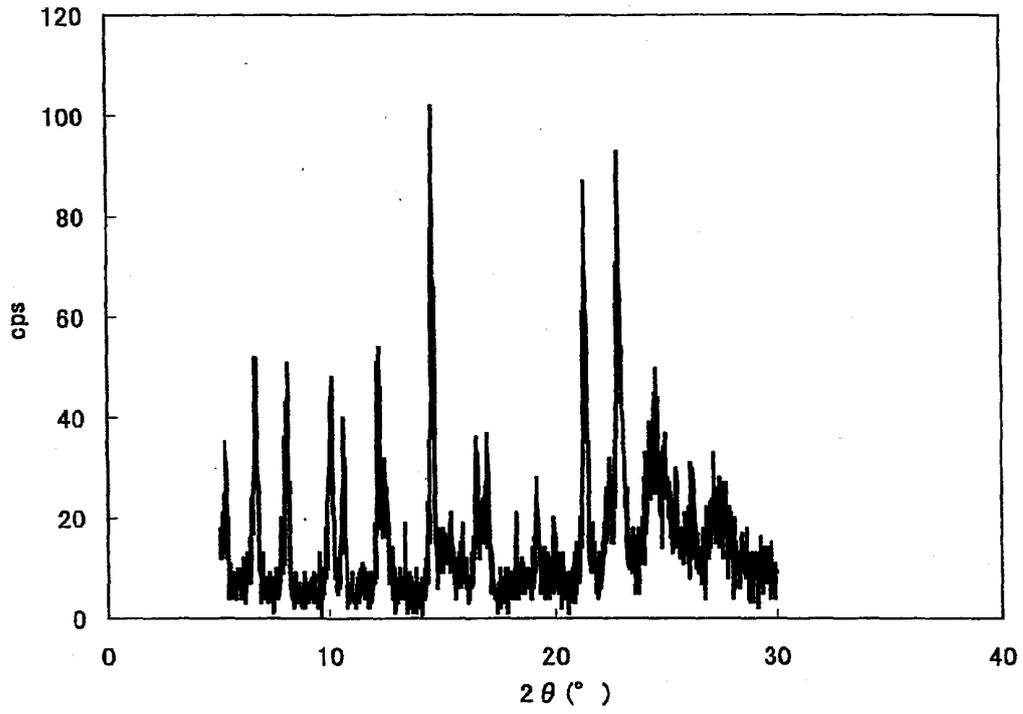


FIG. 26

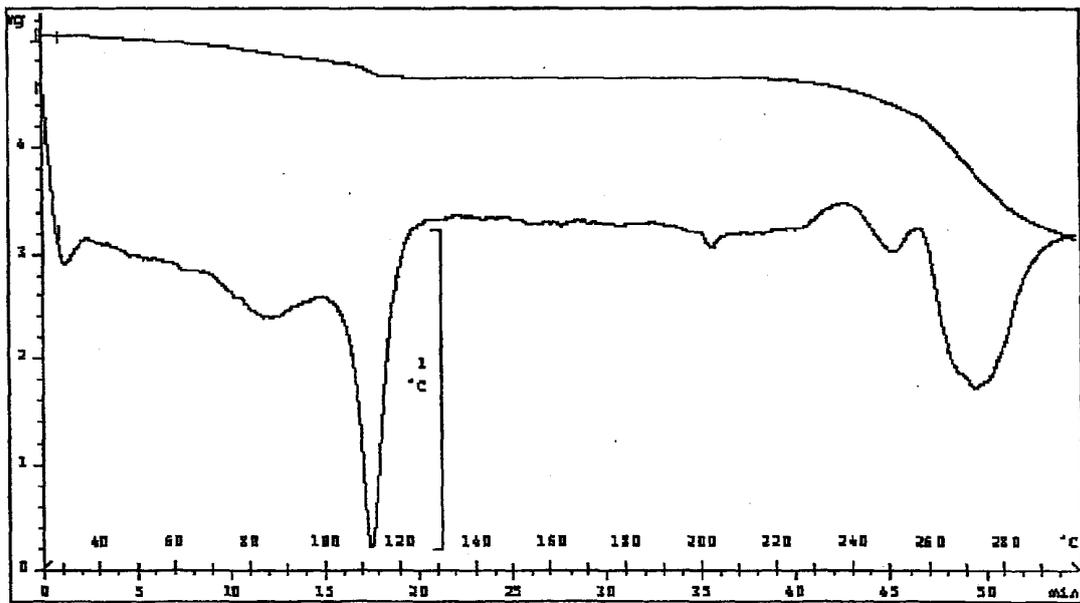


FIG. 27

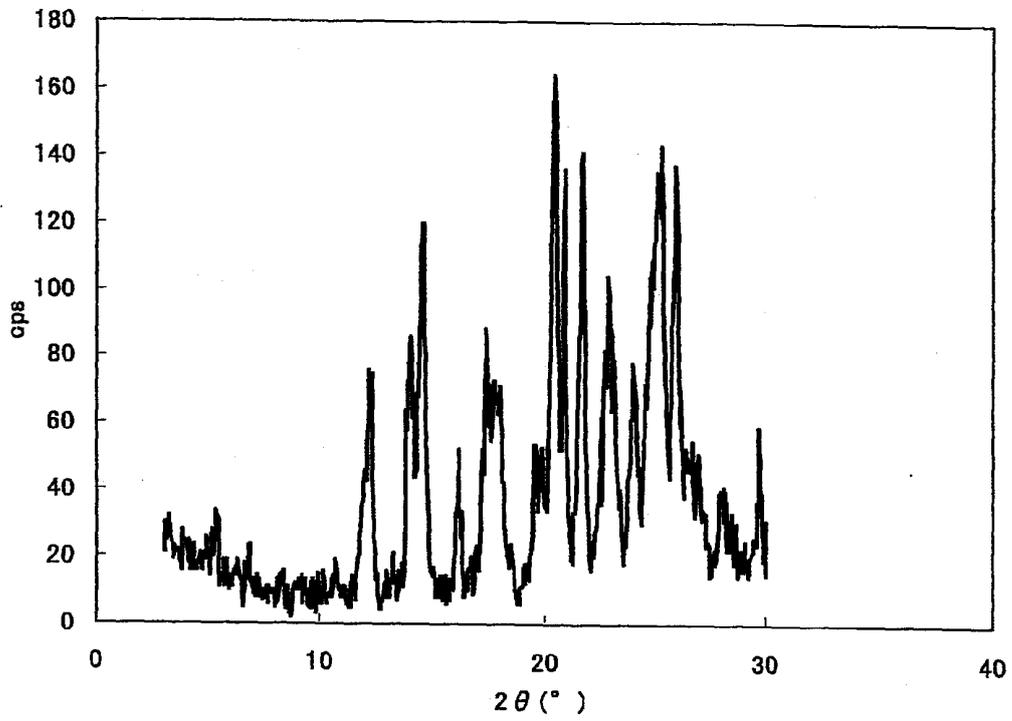


FIG. 28

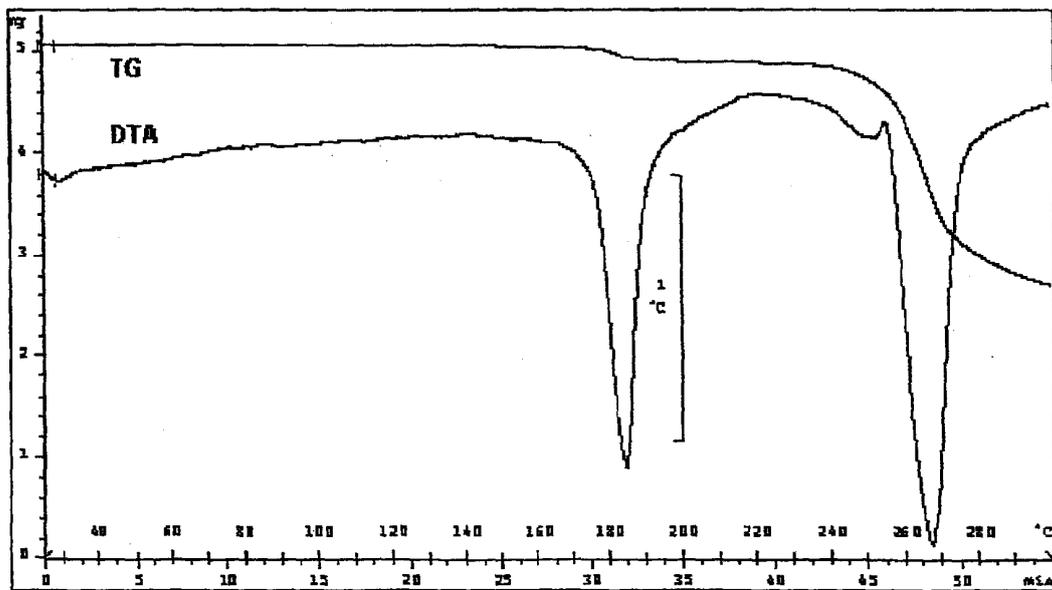


FIG. 29

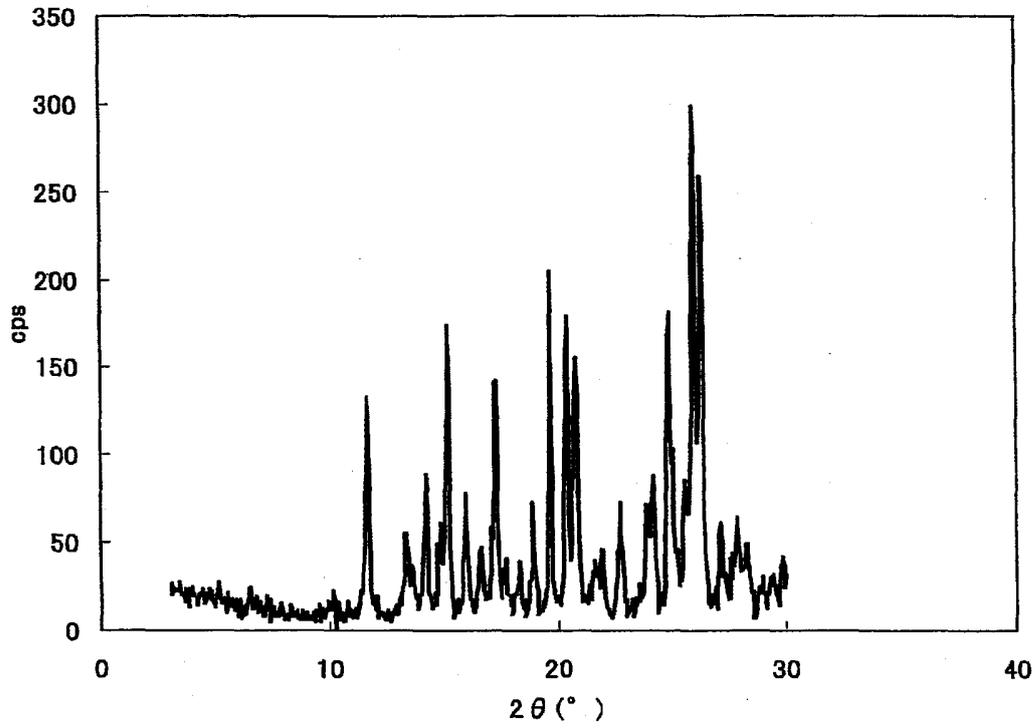


FIG. 30

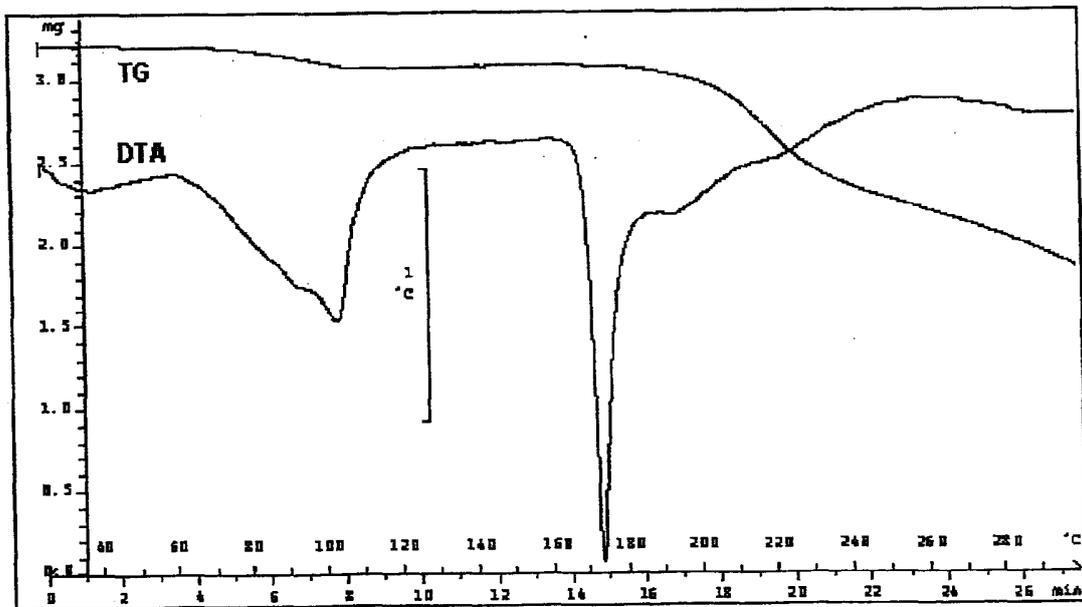


FIG. 31

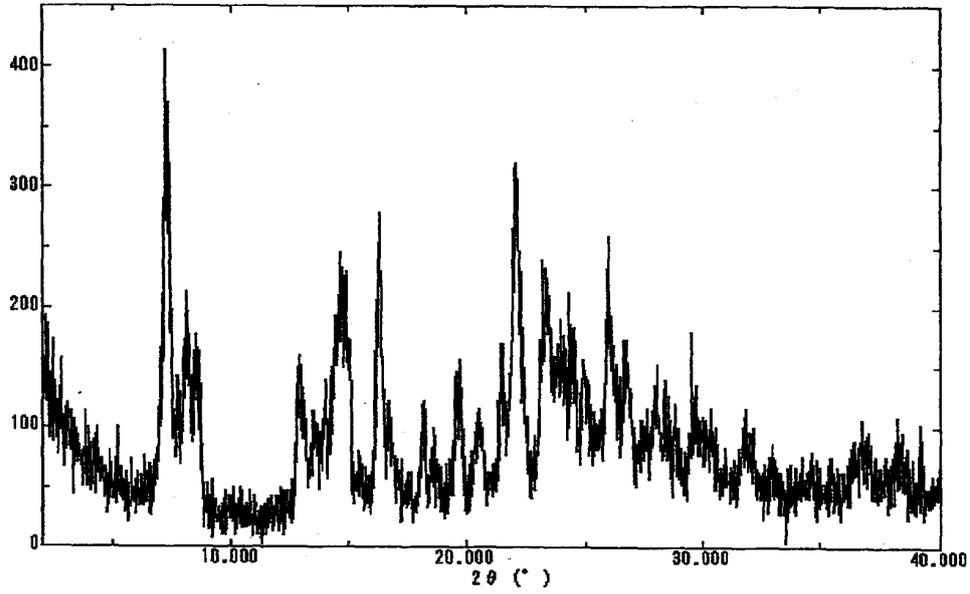


FIG. 32

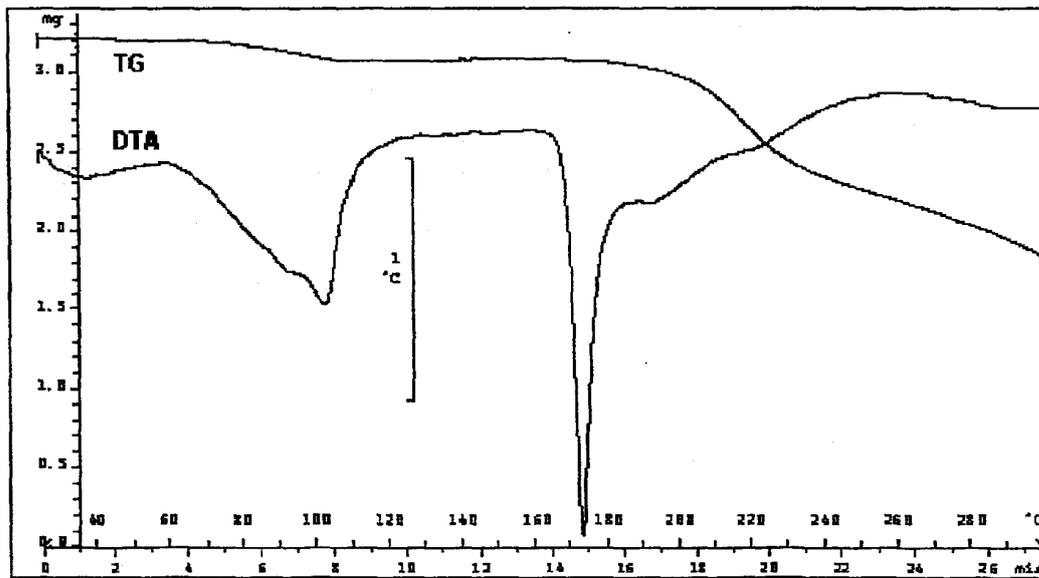


FIG. 33

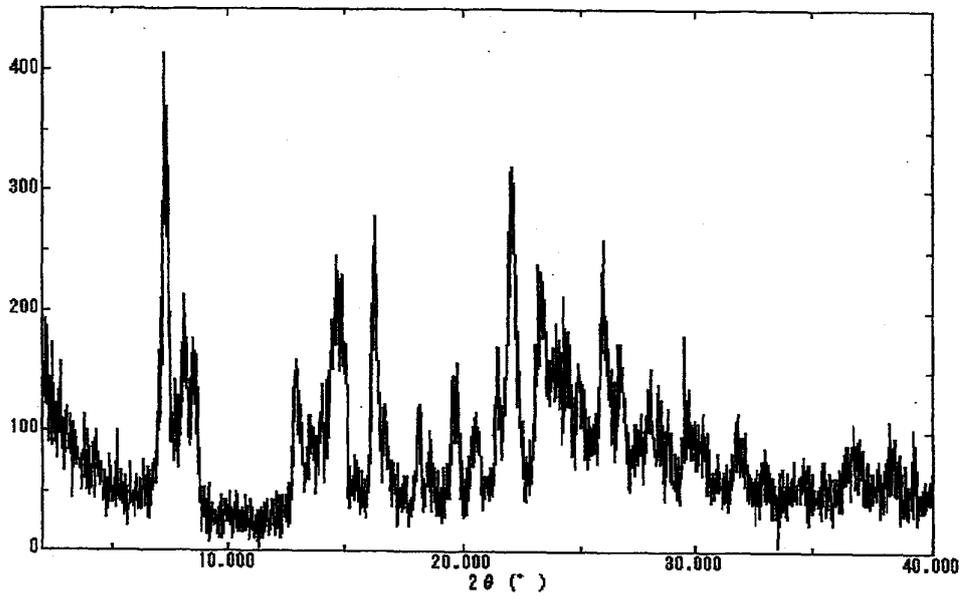


FIG. 34

