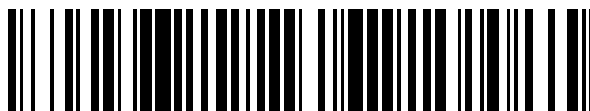


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 753 748**

51 Int. Cl.:

C07D 487/06 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
C07C 309/19 (2006.01)
C07C 57/145 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.02.2011** **E 16183844 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2019** **EP 3150610**

54 Título: **Sales y polimorfos de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetrahidro-6H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-ona**

30 Prioridad:

12.02.2010 US 304277 P

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

14.04.2020

73 Titular/es:

PFIZER INC. (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017, US

72 Inventor/es:

BASFORD, PATRICIA ANN;
CAMPETA, ANTHONY MICHAEL;
GILLMORE, ADAM;
JONES, MATTHEW CAMERON;
KOUGOULOS, ELEFThERIOS;
LUTHRA, SUMAN y
WALTON, ROBERT

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 753 748 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

Sales y polimorfos de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetrahidro-6H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-ona

5 **Campo**

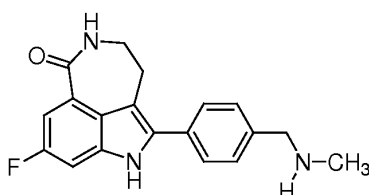
La presente invención se refiere a nuevas sales polimórficas de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetrahidro-6H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-ona, y a métodos para su preparación. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen al menos una forma polimórfica y al uso terapéutico y/o profiláctico de

10 tales formas polimórficas y composiciones.

Antecedentes

El compuesto 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetrahidro-6H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-ona ("Compuesto 1")

15 1")

**1**

es un inhibidor de molécula pequeña de poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP). El Compuesto 1, y métodos para prepararlo, se describen en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 6.495.541; 6.977.298; 7.429.578 y 7.323.562. Ciertas sales y polimorfos del mismo, del Compuesto 1, se desvelan en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 7.268.126 y en el documento de Publicación de Patente Internacional n.º WO 04/087713. Otras publicaciones que describen el Compuesto 1 y usos del mismo incluyen el documento de Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2006-0074073, y los documentos de Patente de Estados Unidos con

25 números 7.351.701 y 7.531.530.

PARP es una familia de enzimas nucleares responsable de la ADP-ribosilación (una modificación de proteínas postraduccionales) en donde las poli(ADP-ribosil)transferasas transfieren el resto de ADP-ribosa de NAD⁺ a cadenas laterales de aminoácidos específicas en proteínas diana nucleares tales como histonas y enzimas de reparación de ADN y/o a unidades de ADP-ribosa unidas previamente. En los seres humanos, la familia PARP incluye 17 enzimas de las que PARP-1 es la mejor caracterizada (Otto H, Reche PA, Bazan F *et al.*, In silico characterization of the family of PARP-like poly(ADP-ribosyl)transferases (pARTs), BMC Genomics 2005;6:139). Los estudios farmacológicos han mostrado que el Compuesto 1 es un inhibidor de PARP-1 (K_i = 1,4 nM) y PARP-2 (K_i = 0,17 nM).

PARP-1 está implicada en la homeostasis del ADN a través de la unión a rupturas del ADN y la atracción de proteínas de reparación del ADN al sitio con el daño en el ADN. PARP-1, a través de la adición de unidades de ADP-ribosa en las proteínas diana, proporciona los recursos energéticos necesarios para la relajación de la cromatina y el proceso de reparación del ADN. Estas acciones promueven y estimulan la reparación del ADN. Dependiendo del grado de daño del ADN, la activación de PARP-1 y la posterior poli(ADP-ribosil)ación median la reparación del ADN dañado o inducen la muerte celular. Cuando el daño en el ADN es moderado, PARP-1 desempeña un papel significativo en el proceso de reparación del ADN. Por el contrario, en el caso de un daño masivo en el ADN, la activación excesiva de PARP-1 reduce la mezcla celular de ATP, que conduce finalmente a la mortalidad celular por necrosis (Tentori L, Portarena I, Graziani G, Potential applications of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors, Pharmacol Res 2002; 45:73-85).

En la terapia de cáncer, numerosos fármacos útiles así como la radiación ionizante ejercen su efecto terapéutico a través del daño en el ADN. La reparación mediada por enzimas de rupturas del ADN mono o bicatenario es un mecanismo potencial de resistencia a la radioterapia o los fármacos citotóxicos cuyo mecanismo de acción depende del daño del ADN. De ese modo, la inhibición de las enzimas de la ruta de la reparación del ADN es una estrategia para la potenciación de agentes anticancerígenos. La inhibición de PARP-1 ha mostrado potenciar la actividad de agentes que dañan el ADN y de la radiación ionizante *in vivo* e *in vitro*. Por lo tanto, PARP se ha identificado como una diana terapéutica para la terapia del cáncer en combinación con agentes que dañan el ADN (Tentori L, Leonetti C, Scarsella M, *et al.*, Systemic administration of GPA 15427, a novel poly(ADP-ribose) polymerase-1 inhibitor, increases the antitumor activity of temozolomide against intracranial melanoma, glioma, lymphoma, Clin Cancer Res 2003; 9:5370-9. Satoh MS, Poirier GG, Lindahl T, NAD(+)-dependent repair of damaged DNA by human cell extracts, J Biol Chem 1993; 268:5480-7).

Además del papel potencial como agentes quimioterapias o radiosensibilizadores, han surgido evidencias más recientes de sensibilidad de líneas celulares, homocigóticas para cualquiera de las mutaciones BRCA1 o BRCA2, a un inhibidor de PARP solo (Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, *et al.*, Specific killing of BRCA-2 deficient tumors with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase, *Nature* 2005; 434:913-7. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, *et al.*, Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy, *Nature* 2005; 434:917-21). Se han publicado recientemente los datos clínicos preliminares de un estudio en Fase I con un inhibidor de PARP como agente individual (Yap TA, Boss DS, Fong M, *et al.*, First in human phase I pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) study of KU-0059436 (Ku), a small molecule inhibitor of poly ADPribose polymerase (PARP) in cancer patients (p) including BRCA 1/2 mutation carriers, (*J Clin Oncol* 2007; 25 (suplemento del 20 de junio):3529).

Es deseable tener sales cristalinas y formas polimórficas de las mismas que posean propiedades susceptibles de formulación y fabricación fiables.

15 Sumario de la Invención

En un primer aspecto, la invención proporciona una sal para su uso en un método de inhibición de la actividad poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP) en un mamífero, comprendiendo el método administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal seleccionada del grupo que consiste en una sal de camsilato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetrahidro-6H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-ona y una sal de maleato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetrahidro-6H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-ona.

En algunas realizaciones, el mamífero tiene una mutación BRCA1 o BRCA2.

25 En algunas realizaciones, el método es un método de tratamiento de cáncer.

En algunas realizaciones, el mamífero tiene un cáncer seleccionado del grupo que consiste en mesotelioma, cáncer hepatobiliar, un tumor primario del sistema nervioso central (SNC), un tumor secundario del SNC, un tumor primario de cerebro, un tumor secundario de cerebro, cáncer de pulmón, cáncer de huesos, cáncer pancreático, cáncer de piel, 30 cáncer de la cabeza, cáncer del cuello, melanoma cutáneo, melanoma intraocular, cáncer de ovarios, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer gastrointestinal, cáncer de mama, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma 35 de tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, cáncer testicular, leucemia crónica, leucemia aguda, leucemia mieloide crónica, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón, cáncer del úter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del SNC, linfoma primario del SNC, linfoma no hodgkiniano, tumores del eje espinal, glioma del tallo cerebral, adenoma pituitario, cáncer adrenocortical, cáncer de vesícula biliar, mieloma múltiple, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma y retinoblastoma.

40 En algunas realizaciones, el mamífero tiene un estado patológico seleccionada del grupo que consiste en retinopatía diabética, glaucoma neovascular, artritis reumatoide, psoriasis y degeneración macular regenerada con la edad.

En algunas realizaciones, el método comprende además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un agente antitumoral, un agente antiangiogénesis, un inhibidor 45 de la transducción de señales, un agente antiproliferativo, un inhibidor de la mitosis, un agente alquilante, un antimetabolito, un antibiótico intercalante, un inhibidor del factor de crecimiento, un inhibidor del ciclo celular, una enzima, un inhibidor de la topoisomerasa, un modificador de la respuesta biológica, un anticuerpo, un citotóxico, una antihormona y un antiandrógeno;

50 opcionalmente en donde dicho agente antitumoral se selecciona del grupo que consiste en temozolomida, irinotecan, topotecan, cisplatina y clorhidrato de doxorubicina.

En algunas realizaciones, la sal es una sal de camsilato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetrahidro-6H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-ona en donde dicha sal de camsilato es la Forma A del polimorfo de S-camsilato, en donde 55 el polimorfo tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más o dos o más o tres picos en los ángulos de difracción (2θ) seleccionados entre el grupo que consiste en $12,2 \pm 0,2$, $14,8 \pm 0,2$, y $22,5 \pm 0,2$, en donde dicho patrón de difracción de rayos X de polvo se obtiene usando rayos X K- α_1 de cobre con una longitud de onda de 1,5406 Ångströms.

En algunas realizaciones, la sal es una sal de maleato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetrahidro-6H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-ona en donde dicha sal de maleato se selecciona entre el grupo que consiste en la Forma A del polimorfo de maleato, en donde el polimorfo tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende 60 picos en los ángulos de difracción (2θ) de $6,0 \pm 0,2$, $20,3 \pm 0,2$, y $21,7 \pm 0,2$, en donde dicho patrón de difracción de rayos X de polvo se obtiene usando rayos X K- α_1 de cobre con una longitud de onda de 1,5406 Ångströms y la Forma B del polimorfo de maleato, en donde el polimorfo tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que 65 comprende picos con ángulos de difracción (2θ) de $7,5 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$, y $24,3 \pm 0,2$, en donde dicho patrón de

difracción de rayos X de polvo se obtiene usando rayos X K-alfa₁ de cobre con una longitud de onda de 1,5406 Ångstroms.

En algunas realizaciones, la sal se proporciona en una composición farmacéutica que se administra en una forma de dosificación sólida; opcionalmente en donde dicha forma de dosificación sólida se selecciona del grupo que consiste en un comprimido, un polvo, un gránulo, una tableta y una pastilla para chupar.

En algunas realizaciones, la dosis de la sal administrada es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal del mamífero; opcionalmente en donde la dosis de la sal administrada es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 50 mg mg/kg de peso corporal del mamífero.

En un segundo aspecto, la invención proporciona el uso de una sal seleccionada entre el grupo que consiste en una sal de camsilato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetrahidro-6H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-ona y una sal de maleato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetrahidro-6H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-ona en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado patológico de mamífero mediada por la actividad poli(ADP-ribosa) polimerasa.

En algunas realizaciones, el estado patológico es cáncer; opcionalmente donde el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en mesotelioma, cáncer hepatobiliar, un tumor primario del sistema nervioso central (SNC), un tumor secundario del SNC, un tumor primario de cerebro, un tumor secundario de cerebro, cáncer de pulmón, cáncer de huesos, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de la cabeza, cáncer del cuello, melanoma cutáneo, melanoma intraocular, cáncer de ovarios, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer gastrointestinal, cáncer de mama, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, cáncer testicular, leucemia crónica, leucemia aguda, leucemia mieloide crónica, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón, cáncer del uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del SNC, linfoma primario del SNC, linfoma no hodgkiniano, tumores del eje espinal, glioma del tallo cerebral, adenoma pituitario, cáncer adrenocortical, cáncer de vesícula biliar, mieloma múltiple, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma y retinoblastoma.

En algunas realizaciones, el estado patológico seleccionada entre el grupo que consiste en retinopatía diabética, glaucoma neovascular, artritis reumatoide, psoriasis y degeneración macular regenerada con la edad.

En algunas realizaciones, la sal es una sal de camsilato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetrahidro-6H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-ona en donde dicha sal de camsilato es la Forma A del polimorfo de S-camsilato, en donde el polimorfo tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más o dos o más o tres picos en los ángulos de difracción (2θ) seleccionados entre el grupo que consiste en $12,2 \pm 0,2$, $14,8 \pm 0,2$, y $22,5 \pm 0,2$, en donde dicho patrón de difracción de rayos X de polvo se obtiene usando rayos X K-alfa₁ de cobre con una longitud de onda de 1,5406 Ångstroms.

En algunas realizaciones, la sal es una sal de maleato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetrahidro-6H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-ona en donde dicha sal de maleato se selecciona entre el grupo que consiste en la Forma A del polimorfo de maleato, en donde el polimorfo tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de $6,0 \pm 0,2$, $20,3 \pm 0,2$, y $21,7 \pm 0,2$, en donde dicho patrón de difracción de rayos X de polvo se obtiene usando rayos X K-alfa₁ de cobre con una longitud de onda de 1,5406 Ångstroms y la Forma B del polimorfo de maleato, en donde el polimorfo tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos con ángulos de difracción (2θ) de $7,5 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$, y $24,3 \pm 0,2$, en donde dicho patrón de difracción de rayos X de polvo se obtiene usando rayos X K-alfa₁ de cobre con una longitud de onda de 1,5406 Ångstroms.

Algunas realizaciones que se desvelan en el presente documento proporcionan una sal de maleato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetrahidro-6H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-ona. En algunas realizaciones, la sal de maleato es cristalina. En algunas realizaciones, la sal de maleato es una sal anhidra cristalina.

En algunas realizaciones, la sal de maleato tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más o dos o más picos con ángulos de difracción (2θ) seleccionados entre el grupo que consiste en $6,0 \pm 0,2$, $20,3 \pm 0,2$, y $21,7 \pm 0,2$. En algunas realizaciones, dicho patrón de difracción de rayos X de polvo se obtiene usando rayos X K-alfa₁ de cobre con una longitud de onda de 1,5406 Ångstroms. En algunas realizaciones, la sal de maleato tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos con ángulos de difracción (2θ) de $6,0 \pm 0,2$, $20,3 \pm 0,2$, y $21,7 \pm 0,2$, en donde dicho patrón de difracción de rayos X de polvo se obtiene usando rayos X K-alfa₁ de cobre con una longitud de onda de 1,5406 Ångstroms. En otras realizaciones, la sal tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos con ángulos de difracción (2θ) básicamente iguales que los mostrados en la Figura 1. En realizaciones adicionales, la sal tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido básicamente igual que el mostrado en la Figura 2. En algunas realizaciones, la sal es un polimorfo básicamente puro de la Forma A de polimorfo

de maleato.

En algunas realizaciones, la sal de maleato tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más o dos o más picos con ángulos de difracción (2θ) seleccionados entre el grupo que consiste en $7,5 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$, y $24,3 \pm 0,2$. En algunas realizaciones, dicho patrón de difracción de rayos X de polvo se obtiene usando rayos X K-alfa₁ de cobre con una longitud de onda de 1,5406 Ångströms. En algunas realizaciones, la sal de maleato tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos con ángulos de difracción (2θ) de $7,5 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$, y $24,3 \pm 0,2$, en donde dicho patrón de difracción de rayos X de polvo se obtiene usando rayos X K-alfa₁ de cobre con una longitud de onda de 1,5406 Ångströms. En otras realizaciones, la sal de maleato tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos con ángulos de difracción (2θ) básicamente iguales que los mostrados en la Figura 3 o la Figura 4. En algunas realizaciones, la sal de maleato tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende uno o más o dos o más desplazamientos químicos de ^{13}C seleccionados entre el grupo que consiste en $171,3 \pm 0,2$, $112,4 \pm 0,2$, y $43,8 \pm 0,2$ ppm. En algunas realizaciones, la sal de maleato tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos de ^{13}C a $171,3 \pm 0,2$, $112,4 \pm 0,2$, y $43,8 \pm 0,2$ ppm. En otras realizaciones, la sal de maleato tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos de ^{13}C en posiciones básicamente iguales que las mostradas en la Figura 5. En algunas realizaciones, la sal de maleato tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende un desplazamiento químico de ^{19}F a $-123,1 \pm 0,2$ ppm. En otras realizaciones, la sal de maleato tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos de ^{19}F en posiciones básicamente iguales que las mostradas en la Figura 6. En algunas realizaciones, la sal de maleato tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende: uno o más o dos o más o tres picos con ángulos de difracción (2θ) seleccionados entre el grupo que consiste en $7,5 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$, y $24,3 \pm 0,2$ obtenidos usando rayos X K-alfa₁ de cobre con una longitud de onda de 1,5406 Ångströms; y: 1) un espectro de RMN en estado sólido que comprende uno o más o dos o más o tres desplazamientos químicos de ^{13}C seleccionados entre el grupo que consiste en $171,3 \pm 0,2$, $112,4 \pm 0,2$, y $43,8 \pm 0,2$ ppm; y/o 2) un espectro de RMN en estado sólido que comprende un desplazamiento químico de ^{19}F a $-123,1 \pm 0,2$ ppm. En realizaciones adicionales, la sal tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido básicamente igual que el mostrado en la Figura 7. En realizaciones adicionales, la sal tiene una isoterma de adsorción dinámica de vapor básicamente igual que la mostrada en la Figura 8. En algunas realizaciones, la sal de maleato tiene uno o más picos espectrales de FT-IR como se muestran en la Tabla 6. En algunas realizaciones, la sal de maleato tiene uno o más picos espectrales de FT-Raman como se muestran en la Tabla 7. En algunas realizaciones, la sal de maleato es un polimorfo básicamente puro de la Forma B de polimorfo de maleato. Algunas realizaciones proporcionan una mezcla de la Forma A de polimorfo de maleato y la Forma B de polimorfo de maleato.

Realizaciones adicionales proporcionan una composición farmacéutica que comprende una sal de maleato (por ejemplo, la Forma A de polimorfo de maleato o la Forma B de polimorfo de maleato o una mezcla de las mismas). En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una forma de dosificación sólida (por ejemplo, un comprimido). En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende aproximadamente un 10 %-25 % de la sal de maleato, aproximadamente un 45 %-60 % de celulosa microcristalina, aproximadamente un 20 %-35 % de fosfato dicálcico anhidro, aproximadamente un 0,1 %-5 % de almidón glicolato sódico (tipo A), y aproximadamente un 0,1 %-5 % de estearato de magnesio. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende aproximadamente un 17,18 % de la sal de maleato, aproximadamente un 52,55 % de celulosa microcristalina, aproximadamente un 26,27 % de fosfato dicálcico anhidro, aproximadamente un 3 % de almidón glicolato sódico (tipo A), y aproximadamente un 1 % de estearato de magnesio. Algunas realizaciones proporcionan un método para tratar una patología de un mamífero mediada por la actividad de poli(ADP-ribosa) polimerasa, comprendiendo el método administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende una sal de maleato (por ejemplo, la Forma A de polimorfo de maleato o la Forma B de polimorfo de maleato o una mezcla de las mismas). Algunas realizaciones proporcionan un método para tratar cáncer en un mamífero, comprendiendo el método administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende una sal de maleato (por ejemplo, la Forma A de polimorfo de maleato o la Forma B de polimorfo de maleato o una mezcla de las mismas).

Algunas realizaciones que se desvelan en el presente documento se refieren a una sal de camsilato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetrahidro-6H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-ona. En algunas realizaciones, la sal de camsilato es cristalina. En algunas realizaciones, la sal de camsilato es una sal anhidra cristalina. En algunas realizaciones, el camsilato es S-camsilato. En otras realizaciones, el camsilato es R-camsilato.

En algunas realizaciones, la sal de camsilato tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más o dos o más o tres o más o cuatro o más picos con ángulos de difracción (2θ) seleccionados entre el grupo que consiste en $6,0 \pm 0,2$, $12,2 \pm 0,2$, $12,7 \pm 0,2$, $14,8 \pm 0,2$, $16,7 \pm 0,2$, y $22,4 \pm 0,2$. En algunas realizaciones, la sal de camsilato tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más o dos o más o tres picos con ángulos de difracción (2θ) seleccionados entre el grupo que consiste en $12,2 \pm 0,2$, $14,8 \pm 0,2$, y $22,4 \pm 0,2$. En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de polvo se obtiene usando rayos X K-alfa₁ de cobre con una longitud de onda de 1,5406 Ångströms. En otras realizaciones, la sal de camsilato tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos con ángulos de difracción (2θ) básicamente iguales que los mostrados en la Figura 9 o 10. En algunas realizaciones, la sal de camsilato tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende uno o más o dos o más desplazamientos químicos de ^{13}C seleccionados entre el grupo que consiste en $213,4 \pm 0,2$, $171,8$

± 0,2, y 17,3 ± 0,2 ppm. En algunas realizaciones, la sal de camsilato tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos de ^{13}C a 213,4 ± 0,2, 171,8 ± 0,2, y 17,3 ± 0,2 ppm. En otras realizaciones, la sal de camsilato tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos de ^{13}C en posiciones básicamente iguales que las mostradas en la Figura 11. En algunas realizaciones, la sal de camsilato tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende uno o más desplazamientos químicos de ^{19}F seleccionados entre el grupo que consiste en -118,9 ± 0,2 y -119,7 ppm ± 0,2. En algunas realizaciones, la sal de camsilato tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos de ^{19}F a -118,9 ± 0,2 y -119,7 ppm ± 0,2. En otras realizaciones, la sal de camsilato tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos de ^{19}F en posiciones básicamente iguales que las mostradas en la Figura 12. En algunas realizaciones, la sal de camsilato tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más o dos o más o tres o más o cuatro o más o cinco picos con ángulos de difracción (2θ) seleccionados entre el grupo que consiste en 6,0 ± 0,2, 12,2 ± 0,2, 12,7 ± 0,2, 14,8 ± 0,2, 16,7 ± 0,2, y 22,4 ± 0,2 obtenidos usando rayos X K-alfa₁ de cobre con una longitud de onda de 1,5406 Ångströms; y 1) un espectro de RMN en estado sólido que comprende uno o más o dos o más o tres desplazamientos químicos de ^{13}C seleccionados entre el grupo que consiste en 213,4 ± 0,2, 171,8 ± 0,2, y 17,3 ± 0,2 ppm; y/o 2) un espectro de RMN en estado sólido que comprende uno o más o dos desplazamientos químicos de ^{19}F seleccionados entre el grupo que consiste en -118,9 ± 0,2 y -119,7 ppm ± 0,2. En realizaciones adicionales, la sal tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido básicamente igual que el mostrado en la Figura 13. En realizaciones adicionales, la sal tiene una isoterma de adsorción dinámica de vapor básicamente igual que la mostrada en la Figura 14. En algunas realizaciones, la sal de camsilato tiene uno o más picos espectrales de FT-IR como se muestran en la Tabla 12. En algunas realizaciones, la sal de camsilato tiene uno o más picos espectrales de FT-Raman como se muestran en la Tabla 13. En algunas realizaciones, la sal es un polimorfo básicamente puro de la Forma A de polimorfo de S-camsilato.

En algunas realizaciones, la sal de camsilato tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos con ángulos de difracción (2θ) básicamente iguales que los mostrados en la Figura 15. En algunas realizaciones, la sal es un polimorfo básicamente puro de la Forma B de polimorfo de S-camsilato. Algunas realizaciones proporcionan una mezcla de la Forma A de polimorfo de S-camsilato y la Forma B de polimorfo de S-camsilato.

En algunas realizaciones, la sal de camsilato tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos con ángulos de difracción (2θ) básicamente iguales que los mostrados en la Figura 18. En algunas realizaciones, la sal de camsilato tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más o dos o más o tres picos con ángulos de difracción (2θ) seleccionados entre el grupo que consiste en 15,0 ± 0,2, 21,8 ± 0,2, y 24,7 ± 0,2. En algunas realizaciones, la sal de camsilato tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende uno o más desplazamientos químicos de ^{13}C como se muestran en la Tabla 16. En algunas realizaciones, la sal de camsilato tiene uno o más desplazamientos químicos de ^{19}F como se muestran en la Tabla 17. En algunas realizaciones, la sal de camsilato tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende dos o más desplazamientos químicos de ^{13}C seleccionados entre el grupo que consiste en 211,7 ± 0,2, 132,5 ± 0,2, y 19,4 ± 0,2 ppm. En algunas realizaciones, la sal de camsilato tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos de ^{13}C a 211,7 ± 0,2, 132,5 ± 0,2, y 19,4 ± 0,2 ppm. En algunas realizaciones, la sal de camsilato tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende un desplazamiento químico de ^{19}F a -118,5 ± 0,2. En algunas realizaciones, la sal de camsilato tiene uno o más picos espectrales de FT-IR como se muestran en la Tabla 18. En algunas realizaciones, la sal de camsilato tiene uno o más picos espectrales de FT-Raman como se muestran en la Tabla 19. En algunas realizaciones, la sal es un polimorfo básicamente puro de la Forma C de polimorfo de S-camsilato. Algunas realizaciones proporcionan una mezcla de dos o más de la Forma A de polimorfo de S-camsilato, la Forma B de polimorfo de S-camsilato y la Forma C de polimorfo de S-camsilato.

En algunas realizaciones, la sal es un polimorfo básicamente puro de la Forma A de polimorfo de R-camsilato. Realizaciones adicionales proporcionan sales de camsilato adicionales. Las sales pueden tener diversas proporciones R:S de ácido alcanforsulfónico, por ejemplo, una sal de 1R:1S-camsilato, una sal de 1R:9S-camsilato, una sal de 1R:3S-camsilato, y una sal de 1R:7S-camsilato.

Otras realizaciones describen una forma amorfa de la sal de S-camsilato del Compuesto 1.

Realizaciones adicionales describen una composición farmacéutica que comprende una sal de camsilato descrita en el presente documento (por ejemplo, la Forma A de polimorfo de S-camsilato, la Forma B de polimorfo de S-camsilato, la Forma C de polimorfo de S-camsilato, la Forma A de polimorfo de R-camsilato o una mezcla de las mismas). En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una forma de dosificación sólida (por ejemplo, un comprimido). En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende aproximadamente un 10 %-25 % de la sal de camsilato, aproximadamente un 45 %-60 % de celulosa microcristalina, aproximadamente un 20 %-35 % de fosfato dicálcico anhidro, aproximadamente un 0,1 %-5 % de almidón glicolato sódico (tipo A), y aproximadamente un 0,1 %-5 % de estearato de magnesio. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende aproximadamente un 17,18 % de la sal de camsilato, aproximadamente un 52,55 % de celulosa microcristalina, aproximadamente un 26,27 % de fosfato dicálcico anhidro, aproximadamente un 3 % de almidón glicolato sódico (tipo A), y aproximadamente un 1 % de estearato de magnesio. Algunas realizaciones proporcionan un método para tratar una patología de un mamífero mediada por la actividad de poli(ADP-ribosa) polimerasa, comprendiendo el método administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica

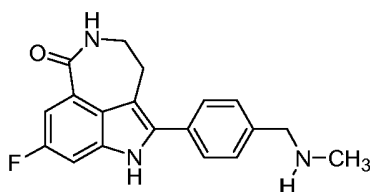
que comprende una sal de camsilato descrita en el presente documento (por ejemplo, la Forma A de polimorfo de S-camsilato, la Forma B de polimorfo de S-camsilato, la Forma C de polimorfo de S-camsilato, la Forma A de polimorfo de R-camsilato o una mezcla de las mismas). Algunas realizaciones proporcionan un método para tratar cáncer en un mamífero, comprendiendo el método administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende una sal de S-camsilato descrita en el presente documento (por ejemplo, la Forma A de polimorfo de S-camsilato, la Forma B de polimorfo de S-camsilato, la Forma C de polimorfo de S-camsilato, la Forma A de polimorfo de R-camsilato o una mezcla de las mismas).

Otras realizaciones proporcionan una composición farmacéutica que comprende dos o más formas de polimorfo o sales descritas en el presente documento.

Realizaciones adicionales describen métodos para tratar una patología de un mamífero mediada por la actividad de poli(ADP-ribosa) polimerasa, comprendiendo el método administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica descrita en el presente documento en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más sustancias, tales como agentes antitumorales, agentes antiangiogénesis, inhibidores de transducción de señal, y agentes antiproliferativos, inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos de intercalación, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores que la respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, antihormonas, y antiandrógenos. Algunas realizaciones proporcionan un método para tratar cáncer en un mamífero, comprendiendo el método administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica descrita en el presente documento en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más sustancias, tales como agentes antitumorales, agentes antiangiogénesis, inhibidores de transducción de señal, y agentes antiproliferativos, inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos de intercalación, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, antihormonas, y antiandrógenos.

Definiciones

Como se usa en el presente documento, la expresión "Compuesto 1" se refiere al compuesto químico 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetrahidro-6H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-ona, también representado por la fórmula estructural:



1

La expresión "agente activo" o "ingrediente activo" se refiere a una forma polimórfica del Compuesto 1, o a una forma sólida que comprende dos o más formas polimórficas o formas amorfas del Compuesto 1.

Como se usa en el presente documento, la expresión "básicamente pura" con referencia a una forma polimórfica particular (o a una mezcla de dos o más formas polimórficas) del Compuesto 1 indica que la forma polimórfica (o la mezcla) incluye menos de un 10 %, preferentemente menos de un 5 %, preferentemente menos de un 3 %, preferentemente menos de un 1 % en peso de impurezas, incluyendo otras formas polimórficas del Compuesto 1. Tal pureza se puede determinar, por ejemplo, mediante difracción de rayos X de polvo.

Como se usa en el presente documento, el término "polimorfo" se refiere a diferentes formas cristalinas del mismo compuesto y a otras formas moleculares en estado sólido que incluyen pseudopolimorfos, tales como hidratos (por ejemplo, agua unida presente en la estructura cristalina) y solvatos (por ejemplo, disolventes unidos distintos de agua) del mismo compuesto. Los diferentes polimorfos cristalinos tienen diferentes estructuras cristalinas debido al diferente empaquetamiento de las moléculas en la red cristalina. Esto da como resultado una simetría cristalina y/o unos parámetros de la celdilla unidad diferentes e influye directamente en sus propiedades físicas tales como las características de difracción de rayos X de cristales o polvos. Un polimorfo diferente, por ejemplo, se difractará el general en un conjunto diferente de ángulos y tendrá diferentes valores para las intensidades. Por lo tanto, la difracción de rayos X de polvo se puede usar para identificar diferentes polimorfos, o una forma sólida que comprende más de un polimorfo, de una forma reproducible y fiable (S. Byrn *et al.*, *Pharmaceutical Solids: A Strategic Approach to Regulatory Considerations*, Pharmaceutical research, Vol. 12, n.º 7, p. 945-954, 1995; J. K. Halebian y W. McCrone, *Pharmaceutical Applications of Polymorphism*, Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 58, n.º 8, p. 911-929, 1969). Las formas polimórficas cristalinas son de interés para la industria farmacéutica y especialmente para las implicadas

en el desarrollo de formas de dosificación adecuadas. Si la forma polimórfica no se mantiene constante durante los estudios clínicos o de estabilidad, la forma de dosificación exacta usada o estudiada puede no ser comparable de un lote a otro. También es deseable tener procesos para producir un compuesto de la forma polimórfica seleccionada con una alta pureza cuando el compuesto se usa en estudios clínicos o productos comerciales dado que las impurezas presentes pueden producir efectos toxicológicos indeseados. Ciertas formas polimórficas pueden exhibir una estabilidad termodinámica mejorada o se pueden fabricar con mayor facilidad con mayor pureza en grandes cantidades, y de ese modo son más adecuadas para su inclusión en formulaciones farmacéuticas. Ciertos polimorfos pueden presentar otras propiedades físicas ventajosas tales como carencia de tendencias higroscópicas, solubilidad mejorada, y mejores velocidades de disolución debido a diferentes energías de red cristalina.

La expresión "patrón de difracción de rayos X de polvo" o "patrón de PXRD" se refiere al difractograma observado experimentalmente o a los parámetros derivados del mismo. Los patrones de difracción de rayos X de polvo se caracterizan por lo general por las posiciones de los picos (abscisas) y las intensidades de los picos (ordenadas). La expresión "intensidades de pico" se refiere a las intensidades de señal relativas de un patrón de difracción de rayos X dado. Los factores que pueden afectar a las intensidades de pico relativas son el espesor de la muestra y la orientación preferente (es decir, las partículas cristalinas no se distribuyen de forma aleatoria). El término "posiciones de pico", como se usa en el presente documento, se refiere a las posiciones de las reflexiones de rayos X que se miden y se observan en los experimentos de difracción de rayos X de polvo. Las posiciones de pico se refieren directamente a las dimensiones de la celdilla unidad. Los picos, identificados por sus posiciones de pico respectivas, se han extraído de los patrones de difracción para las diversas formas polimórficas de las sales del Compuesto **1**.

La expresión "valor 2 theta" o "2 θ " se refiere a la posición de pico en grados basada en el sistema experimental del experimento de difracción de rayos X y es una unidad de abscisas común en los patrones de difracción. En general, el sistema experimental requiere que si una reflexión se difracta cuando el haz incidente forma un ángulo theta (θ) con un cierto plano de red cristalina, el haz reflejado se registra con un ángulo 2 theta (2 θ). Se debería entender que la referencia en el presente documento a valores 2 θ específicos para una forma polimórfica específica pretende indicar los valores 2 θ (en grados) que se miden usando las condiciones experimentales de difracción de rayos X que se describen en el presente documento.

El término "amorfo" se refiere a cualquier sustancia sólida que (i) carece de orden en tres dimensiones, o (ii) exhibe orden en menos de tres dimensiones, orden solo durante distancias cortas (por ejemplo, menos de 10 Å), o ambas. De ese modo, las sustancias amorfas incluyen materiales parcialmente cristalinos y mesofases cristalinas con, por ejemplo, orden traslacional unidimensional o bidimensional (cristales líquidos), desorden orientacional (cristales desordenados orientacionalmente), o desorden conformacional (cristales desordenados conformacionalmente). Los sólidos amorfos se pueden caracterizar mediante técnicas conocidas, incluyendo cristalografía por difracción de rayos X de polvo (PXRD), espectroscopía por resonancia magnética nuclear en estado sólido (RMNes), calorimetría diferencial de barrido (DSC), o algunas combinaciones de estas técnicas. Los sólidos amorfos dan patrones de PXRD difusos, por lo general comprendidos por uno o dos picos anchos (es decir, picos que tienen anchuras de base de aproximadamente 5° 2 θ o mayor).

El término "cristalino" se refiere a cualquier sustancia sólida que exhibe orden tridimensional que, a diferencia de una sustancia sólida amorfa, da un patrón de PXRD distintivo con picos claramente definidos.

La expresión "temperatura ambiente" se refiere a las condiciones de temperatura que se encuentran por lo general en el entorno de laboratorio. Esta incluye la temperatura aproximada que varía de aproximadamente 20 a aproximadamente 30 °C.

La expresión "cantidad detectable" se refiere a una cantidad o una cantidad por unidad de volumen que se puede detectar usando técnicas convencionales, tales como difracción de rayos X de polvo, calorimetría diferencial de barrido, HPLC, espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR), espectroscopía Raman, y similares.

El término "solvato" describe un complejo molecular que comprende la sustancia farmacológica y una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de una o más moléculas de disolvente (por ejemplo, etanol). Cuando el disolvente está fuertemente unido al fármaco, el complejo resultante tendrá una estequiometría bien definida que es independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente está unido débilmente, como en los solvatos de canal y los compuestos higroscópicos, el contenido de disolvente dependerá de la humedad y de las condiciones de secado. En tales casos, el complejo será a menudo no estequiométrico.

El término "hidrato" describe un solvato que comprende la sustancia farmacológica y una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua.

La expresión "unidad relativa" se refiere a la proporción de la cantidad de vapor de agua en el aire a una temperatura dada con respecto a la máxima cantidad de vapor de agua que se pueda contener a esa temperatura y presión, expresada como porcentaje.

La expresión "intensidad relativa" se refiere a un valor de intensidad derivado de un patrón de difracción de rayos X

de una muestra. A la escala del intervalo completo de ordenadas de un patrón de difracción se le asigna un valor de 100. Un pico que tiene una intensidad que está entre aproximadamente un 50 % y aproximadamente un 100 % en esta escala de intensidad se denomina muy fuerte (vs); un pico que tiene una intensidad que está entre aproximadamente un 50 % y aproximadamente un 25 % se denomina fuerte (s). En los patrones de difracción habituales están presentes picos adicionales más débiles, y también son característicos de un polimorfo dado.

El término "suspensión" se refiere a una sustancia sólida suspendida en un medio líquido, por lo general agua o un disolvente orgánico.

La expresión "al vacío" se refiere a las presiones habituales obtenibles mediante una bomba de vacío de laboratorio de diafragma de aceite o sin aceite.

La expresión "composición farmacéutica" se refiere a una composición que comprende una o más de las formas polimórficas de las sales del Compuesto 1 descrito en el presente documento, y otros componentes químicos, tales como vehículos, diluyentes, portadores y/o excipientes fisiológicamente/farmacéuticamente aceptables. El fin de una composición farmacéutica es facilitar la administración de un compuesto a un organismo, tal como un ser humano u otro mamífero.

La expresión "portador", "diluyente", "vehículo", o "excipiente" "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material (o materiales) que se puede incluir con un agente farmacéutico particular para formar una composición farmacéutica, y puede ser sólido o líquido. Algunos vehículos sólidos a modo de ejemplo son lactosa, sacarosa, talco, gelatina, goma de agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Algunos vehículos líquidos a modo de ejemplo son jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, agua y similares. De forma análoga, el vehículo o diluyente puede incluir material de retraso temporal o liberación temporal conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metacrilato de metilo y similares.

La expresión "mediado por la actividad de poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP)" se refiere a procesos biológicos o moleculares que se regulan, modulan, o inhiben mediante por la actividad de PARP. Para ciertas aplicaciones, es preferente la inhibición de la actividad de PARP asociada a cáncer. Las realizaciones que se desvelan en el presente documento incluyen métodos para modular o inhibir la actividad de PARP, por ejemplo en mamíferos, por administración de formas de sal polimórfica del Compuesto 1, o una forma sólida que comprende dos o más formas de sal polimórfica del Compuesto 1. La actividad o eficacia de las formas de sal polimórfica del Compuesto 1, o de una forma sólida que comprende dos o más de tales formas, puede estar mediada como se describe, por ejemplo, en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.495.541 y el documento de Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2006-0074073.

El término "tratar", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, significa invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o afección al que se aplica tal término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere al acto de "tratar" que se ha definido inmediatamente antes. Por ejemplo, los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" se pueden referir a un método para aliviar o anular un trastorno hiperproliferativo (por ejemplo, cáncer) y/o uno o más de sus síntomas acompañantes. Particularmente, con respecto al cáncer, estos términos pueden indicar que se podrá aumentar la esperanza de vida de un individuo afectado por un cáncer o que se podrán reducir uno o más de los síntomas de la enfermedad.

Una "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de un agente que inhibe significativamente la proliferación y/o previene la desdiferenciación de una célula eucariota, por ejemplo, una célula de mamífero, insecto, planta u hongo, y es eficaz para la utilidad indicada, por ejemplo, el tratamiento terapéutico específico.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto o polimorfo que se administra que puede aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas del trastorno que se está tratando. Por referencia al tratamiento de cáncer, una cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a la cantidad que, por ejemplo, tiene al menos uno de los siguientes efectos:

- (1) reducir el tamaño del tumor;
- (2) inhibir (es decir, ralentizar en cierta medida, preferentemente detener) la metástasis tumoral;
- (3) inhibir en cierta medida (es decir, ralentizar en cierta medida, preferentemente detener) el crecimiento tumoral, y
- (4) aliviar en cierta medida (o, preferentemente, eliminar) uno o más síntomas asociados al cáncer.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) de una sal de maleato del Compuesto 1, Forma A de polimorfo, usando radiación CuK α a 1,5406 Å.

La Figura 2 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de una sal de maleato del

Compuesto **1**, Forma A de polimorfo.

La Figura 3 muestra un patrón de PXRD simulado de una sal de maleato del Compuesto **1**, Forma B de polimorfo, usando radiación CuK α a 1,5406 Å.

La Figura 4 muestra un patrón de PXRD experimental de una sal de maleato del Compuesto **1**, Forma B de polimorfo, usando radiación CuK α a 1,5406 Å.

La Figura 5 muestra un espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) en estado sólido de ^{13}C de una sal de maleato del Compuesto **1**, Forma B de polimorfo.

La Figura 6 muestra un espectro de RMN en estado sólido de ^{19}F de una sal de maleato del Compuesto **1**, Forma B de polimorfo.

La Figura 7 muestra un termograma de DSC de una sal de maleato del Compuesto **1**, Forma B de polimorfo.

La Figura 8 muestra una isoterma de adsorción dinámica de vapor de una sal de maleato del Compuesto **1**, Forma B de polimorfo.

La Figura 9 muestra un patrón de PXRD simulado de una sal de S-camsilato del Compuesto **1**, Forma A de polimorfo, usando radiación CuK α a 1,5406 Å.

La Figura 10 muestra un patrón de PXRD experimental de una sal de S-camsilato del Compuesto **1**, Forma A de polimorfo, usando radiación CuK α a 1,5406 Å.

La Figura 11 muestra un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C de una sal de S-camsilato del Compuesto **1**, Forma A de polimorfo.

La Figura 12 muestra un espectro de RMN en estado sólido de ^{19}F de una sal de S-camsilato del Compuesto **1**, Forma A de polimorfo.

La Figura 13 muestra un termograma de DSC de una sal de S-camsilato del Compuesto **1**, Forma A de polimorfo.

La Figura 14 muestra una isoterma de adsorción dinámica de vapor de una sal de S-camsilato del Compuesto **1**, Forma A de polimorfo de S-camsilato.

La Figura 15 muestra un patrón de PXRD de una sal de S-camsilato del Compuesto **1**, Forma B de polimorfo, usando radiación CuK α a 1,5406 Å.

La Figura 16 muestra un patrón de PXRD experimental de una composición formulada que contiene la sal de S-camsilato del Compuesto **1**, Forma A de polimorfo.

La Figura 17 muestra un patrón de PXRD simulado de un trihidrato de sal de clorhidrato del Compuesto **1**, usando radiación CuK α a 1,5406 Å.

La Figura 18 muestra un patrón de PXRD experimental de una sal de S-camsilato del Compuesto **1**, Forma C de polimorfo, usando radiación CuK α a 1,5406 Å.

La Figura 19 muestra un patrón de PXRD experimental de una sal de 1R:1S-camsilato, usando radiación CuK α a 1,5406 Å.

La Figura 20 muestra un patrón de PXRD experimental de una sal de 1R:9S-camsilato, usando radiación CuK α a 1,5406 Å.

La Figura 21 muestra un patrón de PXRD experimental de una sal de 1R:3S-camsilato, usando radiación CuK α a 1,5406 Å.

La Figura 22 muestra un patrón de PXRD experimental de una sal de 1R:7S-camsilato, usando radiación CuK α a 1,5406 Å.

La Figura 23 muestra un patrón de PXRD experimental de una sal de R-camsilato del Compuesto **1**, Forma A de polimorfo, usando radiación CuK α a 1,5406 Å.

La Figura 24 muestra un termograma de DSC de una sal de S-camsilato del Compuesto **1**, Forma C de polimorfo.

La Figura 25 muestra un termograma de DSC de una sal de 1R:1S-camsilato.

La Figura 26 muestra un termograma de DSC de una sal de 1R:9S-camsilato.

La Figura 27 muestra un termograma de DSC de una sal de R-camsilato del Compuesto **1**, Forma A de polimorfo.

La Figura 28 muestra un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C de una sal de S-camsilato del Compuesto **1**, Forma C de polimorfo.

La Figura 29 muestra un espectro de RMN en estado sólido de ^{19}F de una sal de S-camsilato del Compuesto **1**, Forma C de polimorfo.

La Figura 30 muestra un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C de una sal de 1R:1S-camsilato.

La Figura 31 muestra un espectro de RMN en estado sólido de ^{19}F de una sal de 1R:1S-camsilato.

La Figura 32 muestra un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C de una sal de 1R:9S-camsilato.

La Figura 33 muestra un espectro de RMN en estado sólido de ^{19}F de una sal de 1R:9S-camsilato.

La Figura 34 muestra un patrón de PXRD experimental de una forma amorfa de la sal de S-camsilato del Compuesto **1**.

La Figura 35 muestra un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C de una forma amorfa de la sal de S-camsilato del Compuesto **1**.

La Figura 36 muestra un espectro de RMN en estado sólido de ^{19}F de una forma amorfa de la sal de S-camsilato del Compuesto **1**.

La Figura 37 muestra un espectro Raman de una forma amorfa de la sal de S-camsilato del Compuesto **1**.

La Figura 38 muestra un termograma de DSC de una forma amorfa de la sal de S-camsilato del Compuesto **1**.

Descripción detallada de la invención

Los presentes inventores han preparado varias formas físicas únicas del Compuesto **1**. El Compuesto **1**, y métodos para prepararlo, se describen en los documentos de patente de Estados Unidos con números 6.495.541; 6.977.298;

7.429.578 y 7.323.562. Ciertas sales y polimorfos del mismo, del Compuesto **1**, se desvelan en el documento de patente de Estados Unidos n.º 7.268.126 y en el documento de publicación de patente internacional n.º WO 04/087713.

Se ha descubierto, como se describe en el presente documento, que el Compuesto **1** puede existir en múltiples formas de sal cristalina, tales como formas de sal de maleato y formas de sal de camsilato. Estas formas se pueden usar en un producto formulado para el tratamiento de una patología de un mamífero mediada por la actividad de poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP), incluyendo cáncer. Cada forma puede tener ventajas sobre las demás en términos de propiedades tales como biodisponibilidad, estabilidad, y capacidad de fabricación. Se ha descubierto que es probable que las nuevas formas de sal cristalina del Compuesto **1** sean más adecuadas para la preparación en masa y la manipulación que otras formas. Por ejemplo, la sal de fosfato del Compuesto **1**, aunque particularmente adecuada, por ejemplo, para formas de dosificación intravenosas, puede ser menos adecuada para una forma de dosificación sólida debido a su susceptibilidad a la hidratación. Las formas de sal de maleato y camsilato que se describen en el presente documento (por ejemplo, la Forma B de polimorfo de maleato y la Forma A de polimorfo de S-camsilato) existen en forma de formas físicamente estables y no son susceptibles a hidratación en comparación con otras formas de sal del Compuesto **1**, haciéndolas particularmente adecuadas para la preparación de formas de dosificación sólidas. Además, las sales de maleato y camsilato que se describen en el presente documento se pueden aislar en menos etapas que otras formas de sal en el proceso de síntesis, permitiendo una mayor libertad para controlar la cristalización. Se puede usar una cristalización controlada, por ejemplo, para proporcionar partículas de API con propiedades que son ventajosas para una forma de dosificación sólida, tal como tamaño de partícula controlado, cristalinidad y forma de cristal. También se describen en el presente documento procesos para la preparación de cada forma de sal polimórfica del Compuesto **1**, básicamente exentas de otras formas polimórficas del Compuesto **1**. Además, en el presente documento se describen formulaciones farmacéuticas que comprenden sales cristalinas del Compuesto **1** en diferentes formas polimórficas, y métodos para tratar afecciones hiperproliferativas por administración de tales formulaciones farmacéuticas. Además, en el presente documento se describen formulaciones farmacéuticas que comprenden sales cristalinas del Compuesto **1** en diferentes formas polimórficas, y métodos para tratar una patología de un mamífero (por ejemplo, cáncer) mediada por la actividad de poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP) por administración de tales formulaciones farmacéuticas.

I. Formas de sal cristalina del Compuesto 1

En el presente documento se describen varias formas cristalinas del Compuesto **1**. Cada forma de sal cristalina del Compuesto **1** se puede caracterizar mediante uno o más de los siguientes: patrón de difracción de rayos X de polvo (por ejemplo, picos de difracción de rayos X a diversos ángulos de difracción (2 θ)); patrón espectral de resonancia magnética nuclear (RMN) en estado sólido; inicio del punto de fusión (e inicio de deshidratación para las formas hidratadas) que se ilustra mediante endotermas en un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC); propiedades higroscópicas que se ilustran mediante mediciones de adsorción dinámica de vapor; patrón del diagrama espectral de FT-IR; patrón del diagrama espectral de Raman; solubilidad acuosa; estabilidad frente a la luz en condiciones de luz de alta intensidad de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), y estabilidad física y química en almacenamiento de acuerdo con métodos conocidos en la técnica o descritos en el presente documento. Por ejemplo, la Forma A de polimorfo de maleato, la Forma B de polimorfo de maleato, la Forma A de polimorfo de S-camsilato, y la Forma B de polimorfo de S-camsilato y del Compuesto **1** se caracterizaron cada una mediante las posiciones e intensidades relativas de los picos en sus patrones de difracción de rayos X de polvo. Los parámetros de difracción de rayos X de polvo difieren para cada una de las formas poliméricas del Compuesto **1**. Por lo tanto, por ejemplo, la Forma A de polimorfo de maleato, la Forma B de polimorfo de maleato, la Forma A de polimorfo de S-camsilato, y la Forma B de polimorfo de S-camsilato del Compuesto **1** se pueden distinguir entre sí y de otras formas polimórficas del Compuesto **1** usando difracción de rayos X de polvo.

Los patrones de difracción de rayos X de polvo de las diferentes formas polimórficas (por ejemplo, la Forma A de polimorfo de maleato, la Forma B de polimorfo de maleato, la Forma A de polimorfo de S-camsilato, y la Forma B de polimorfo de S-camsilato) del Compuesto **1** se determinaron de acuerdo con los procedimientos que se describen en los Ejemplos 6-8 usando radiación CuK α a 1,5406 Å. Los picos para los patrones de PXRD obtenidos para la Forma A de polimorfo de maleato, la Forma B de polimorfo de maleato, la Forma A de polimorfo de S-camsilato, y la Forma B de polimorfo de S-camsilato se seleccionaron usando el software de evaluación de Bruker-AXS Ltd. con un umbral de 1 y una anchura de pico de 0,3° 2-theta. Con la excepción de la Forma B de polimorfo de S-camsilato, los datos se recogieron a 21 °C.

Para llevar a cabo una medición de difracción de rayos X en un instrumento de Bragg-Brentano tal como el sistema Bruker usado para las mediciones que se informan en el presente documento, la muestra se coloca por lo general en un portamuestras que tiene una cavidad. El polvo de la muestra se presiona mediante un portaobjetos de vidrio o equivalente para asegurar una superficie aleatoria y una altura de muestra apropiada. El portamuestras se coloca a continuación en el instrumento. Se dirige un haz de rayos X incidente a la muestra, inicialmente con un ángulo pequeño con respecto al plano del portamuestras, y a continuación se mueve a través de un arco que aumenta continuamente el ángulo entre el haz incidente y el plano del portamuestras. Las diferencias de medición asociadas a tales análisis de rayos X de polvo pueden resultar de diversos factores que incluyen: (a) errores en la preparación de la muestra (por ejemplo, altura de la muestra); (b) errores del instrumento (por ejemplo, errores de muestra plana); (c) errores de calibración; (d) errores de operador (incluyendo los errores presentes cuando se determinan las ubicaciones de los

picos); y (e) la naturaleza del material (por ejemplo, errores de orientación preferente y transparencia). Los errores de calibración y los errores de altura de muestra a menudo resultan en un desplazamiento de todos los picos en la misma dirección. Pequeñas diferencias en la altura de la muestra cuando se usa un portamuestras plano conducirán a grandes desplazamientos en las posiciones de los picos de PXRD. Un estudio sistemático ha mostrado que, usando un equipo Shimadzu XRD-6000 en la configuración habitual de Bragg-Brentano, una diferencia de altura de muestra de 1 mm condujo a desplazamientos de los picos tan altos como 1 grado (2θ) (Chen *et al.*, J Pharmaceutical and Biomedical Analysis 26:63 (2001)). Estos desplazamientos se pueden identificar a partir del difractograma de rayos X y se puede eliminar por compensación del desplazamiento (aplicando un factor de corrección sistemático a todos los valores de posición de pico) o recalibrando el instrumento. Es posible rectificar las mediciones de las diversas máquinas aplicando un factor de corrección sistemático para hacer que las posiciones de pico concuerden. En general, este factor de corrección hará que las posiciones de pico medidas por el equipo Bruker concuerden con las posiciones de pico esperadas y puedan estar en el intervalo de 0 a 0,2 grados (2θ).

El experto en la materia entenderá que las posiciones de pico (2θ) podrán mostrar cierta variabilidad, por lo general tanto como de 0,1 a 0,2 grados (2θ) dependiendo, por ejemplo, de los disolventes que se usan y/o del aparato que se usa para medir la difracción. Por lo tanto, cuando se informan posiciones de pico (2θ), el experto en la materia reconocerá que se pretende que tales números incluyan tal variabilidad. Además, cuando se describe que los polimorfos de la presente invención tienen un patrón de difracción de rayos X de polvo básicamente igual que el que se muestra en una figura dada, se ha de entender que la expresión "básicamente igual" incluye tal variabilidad en las posiciones de pico de difracción. Además, el experto en la materia entenderá que las intensidades de pico relativas mostrarán variabilidad interaparato así como variabilidad debido al grado de cristalinidad, orientación preferente, superficie de muestra preparada, grado de pureza de la muestra que se va a analizar, y otros factores conocidos por los expertos en la materia, y se deberían tomar únicamente como medidas cualitativas. El experto en la materia también entenderá que las mediciones que usan una longitud de onda diferente darán como resultado desplazamientos diferentes de acuerdo con la ecuación de Bragg - $n\lambda = 2d \sin\theta$. Tales patrones de PXRD adicionales generados mediante el uso de longitudes de onda alternativas se considera que son representaciones alternativas de los patrones de PXRD de los materiales cristalinos de las realizaciones descritas en el presente documento y como tales están dentro del ámbito de las presentes realizaciones.

Los diferentes polimorfos que se describen en el presente documento también se pueden caracterizar usando espectroscopía de RMN en estado sólido de acuerdo con métodos conocidos en la técnica o descritos en el presente documento. Por ejemplo, los espectros en estado sólido de ^{13}C y los espectros en estado sólido de ^{19}F se pueden recoger de acuerdo con los procedimientos que se describen en los Ejemplos 9-10. Se debería observar que los desplazamientos químicos de ^{13}C o ^{19}F medidos en RMN en estado sólido tendrán por lo general una variabilidad de hasta 0,2 ppm para los picos bien definidos, e incluso mayor para las líneas anchas.

Las diferentes formas de sal cristalina del Compuesto **1** también se distinguieron usando calorimetría diferencial de barrido (DSC) de acuerdo con los procedimientos que se describen en los Ejemplos. DSC mide la diferencia de captación de energía térmica entre una muestra y una referencia apropiada con el aumento de la temperatura. Por ejemplo, para la medición de una muestra en polvo sólida, la referencia puede ser un portamuestras vacío del tipo que se usa en la preparación de la muestra. Los termogramas de DSC se pueden caracterizar por endotermas (que indican la captación de energía) y también por exotermas (que indican la liberación de energía), por lo general a medida que se calienta la muestra. Dependiendo de diversos factores, las endotermas exhibidas pueden variar en aproximadamente 0,01-5 °C para la fusión de polimorfos cristalinos por encima o por debajo de las endotermas, tales como las representadas en las figuras anexas. Los factores responsables de tal variación incluyen, por ejemplo, la velocidad de calentamiento (por ejemplo, la velocidad de barrido) a la que se lleva a cabo el análisis de DSC, la forma en donde DSC define y determina la temperatura de inicio, el patrón de calibración usado, la calibración del instrumento, la humedad relativa y la pureza química de la muestra. Para cualquier muestra dada, las endotermas observadas también pueden diferir de instrumento a instrumento; sin embargo, estarán generalmente dentro de los intervalos descritos en el presente documento siempre que los instrumentos se calibren de forma similar.

Las diferentes formas polimórficas de un compuesto pueden tener diferentes propiedades higroscópicas. Por ejemplo, las sales del Compuesto **1** se caracterizaron basándose en sus propiedades higroscópicas usando mediciones de adsorción dinámica de vapor de acuerdo con los procedimientos que se describen en el Ejemplo 12.

En algunas realizaciones, las formas sólidas también pueden comprender más de una forma polimórfica. El experto en la materia también reconocerá que las formas cristalinas de un compuesto dado pueden existir en formas básicamente puras de un único polimorfo, pero también pueden existir en una forma cristalina que comprende una mezcla de dos o más polimorfos o formas amorfas diferentes. Cuando una forma sólida comprende dos o más polimorfos, el patrón de difracción de rayos X tendrá por lo general los picos característicos de cada polimorfo individual. Por ejemplo, una forma sólida que comprende dos polimorfos tendrá por lo general un patrón de difracción de rayos X de polvo que es una circunvolución de dos patrones de difracción de rayos X que corresponden a las formas polimórficas básicamente puras. Por ejemplo, una forma sólida del Compuesto **1** o una sal del mismo puede contener una primera y segunda formas polimórficas cuando la forma sólida contiene al menos un 10 % en peso del primer polimorfo. En un ejemplo adicional, la forma sólida puede contener al menos un 20 % en peso del primer polimorfo. Otros ejemplos adicionales contienen al menos un 30 %, al menos un 40 %, o al menos un 50 % en peso

del primer polimorfo. El experto en la materia reconocerá que son posibles numerosas de tales combinaciones de diversos polimorfos y formas amorfas individuales en cantidades variables.

Se han identificado dos formas polimórficas de la sal de maleato del Compuesto **1** y se han caracterizado como se indica en las Figuras 1 a 8, y se denominan Forma A de polimorfo de maleato y Forma B de polimorfo de maleato. Además, se han identificado formas polimórficas de la sal de camsilato del Compuesto **1** y diversas sales que contienen diferentes proporciones R:S de ácido alcanforsulfónico y se han caracterizado como se indica en las Figuras 9 a 33, y se denominan Forma A de polimorfo de S-camsilato, Forma B de polimorfo de S-camsilato, Forma C de polimorfo de S-camsilato, Forma A de polimorfo de R-camsilato, o la sal con la proporción R:S denominada de ácido alcanforsulfónico. Además, se ha identificado una forma amorfa de la sal de S-camsilato del Compuesto **1** y se ha caracterizado como se indica en las Figuras 34-38. Como se usa en el presente documento, la expresión "sal de camsilato" se refiere a la sal de S-camsilato, la sal de R-camsilato, o las sales con ácido alcanforsulfónico en proporciones R:S particulares. Los polimorfos, las composiciones farmacéuticas que incluyen uno o más polimorfos, y los métodos de uso de los polimorfos y las composiciones farmacéuticas de los mismos se describen con mayor detalle en las siguientes secciones y ejemplos.

A. Sal de maleato del Compuesto **1**, forma A de polimorfo

La sal de maleato del Compuesto **1**, Forma A de polimorfo de maleato, se puede producir como se describe en el Ejemplo 1.

La Forma A de polimorfo de maleato se caracterizó mediante el patrón de PXRD que se muestra en la Figura 1 y se describe en el Ejemplo 7. El patrón de PXRD de la Forma A de polimorfo de maleato, expresado en términos de los grados (2θ) y las intensidades relativas con una intensidad relativa $\geq 15,0$ %, medido en un difractómetro Bruker D5000 con radiación CuK α a 1,5406 Å, también se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1

Ángulo (Grados $2\theta \pm 0,2^\circ$)	Intensidad relativa ($\geq 15,0$ %)
6,0	50,9
12,0	44,7
13,8	15,8
14,8	29,4
15,5	40,3
17,9	35,6
19,8	25,5
20,3	39,5
20,9	26,7
21,7	32,4
23,3	100,0
24,0	42,5
24,5	25,2
24,8	25,2
25,4	24,5
26,2	19,5
27,5	16,7
28,3	19,0
29,2	20,5
30,3	20,5
31,0	17,4
36,8	15,5

El termograma de DSC para la Forma A de polimorfo de maleato, mostrado en la Figura 2 y descrito en el Ejemplo 11, indica un inicio de endoterma a 220,36 °C.

B. Sal de maleato del Compuesto 1, Forma B de polimorfo de maleato

La sal de maleato del Compuesto 1, Forma B de polimorfo de maleato, se puede producir como se describe en el Ejemplo 2, usando etanol en el esquema de síntesis. La sal de maleato del Compuesto 1, Forma B de polimorfo de maleato, también se puede producir como se describe en el Ejemplo 3, usando alcohol isopropílico en el esquema de síntesis.

La Forma B de polimorfo de maleato se caracterizó mediante el patrón de PXRD simulado calculado a partir de una estructura cristalina individual, como se muestra en la Figura 3. El patrón de PXRD simulado de la Forma B de polimorfo de maleato, expresado en términos de los grados (2 θ) y las intensidades relativas con una intensidad relativa $\geq 5,0$ %, calculado a partir de la estructura cristalina individual de la Forma B de maleato usando el módulo "Reflex Powder Diffraction" de Accelrys MS Modelling™ [versión 4.4], también se muestra en la Tabla 2. Los parámetros de simulación pertinentes incluyeron una longitud de onda de 1,5406 Å (Cu K α) y un factor de polarización de 0,5.

Tabla 2

Ángulo (Grados 2 θ)	Intensidad relativa ($\geq 5,0$ %)
11,3	5,5
11,4	12,2
14,0	5,4
14,7	5,1
15,1	5,1
15,5	32,9
15,7	5,1
16,1	8,5
16,5	11,1
17,9	34,5
19,9	8,2
21,0	17,7
24,2	7,1
24,6	7,0
24,8	100,0
26,2	6,4
27,4	6,4
27,7	16,2

La Forma B de polimorfo de maleato también se caracterizó por medición del patrón de PXRD para un lote particular de la Forma B de polimorfo de maleato. Este patrón de PXRD experimental se muestra en la Figura 4 y se describe en el Ejemplo 6. El patrón de PXRD experimental de la Forma B de polimorfo de maleato, expresado en términos de los grados (2 θ) y las intensidades relativas con una intensidad relativa $\geq 5,0$ %, medido en un difractómetro D4 de Bruker-AXS Ltd., con radiación CuK α a 1,5406 Å, también se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3

Ángulo (Grados 2 $\theta \pm 0,2^\circ$)	Intensidad relativa ($\geq 5,0$ %)
7,5	14,4
10,4	26,6
11,3	9,0
12,9	5,4

(continuación)

Ángulo (Grados $2\theta \pm 0,2^\circ$)	Intensidad relativa ($\geq 5,0$ %)
13,9	9,4
15,1	33,1
15,5	61,1
15,7	28,2
16,1	6,2
16,4	27,3
17,9	18,6
19,9	6,8
20,9	100,0
22,7	5,8
23,5	7,6
24,3	28,6
24,6	16,5
24,8	59,2
26,2	9,3
26,6	7,5
27,1	5,7
27,3	8,8
27,7	34,9
28,0	5,7
30,4	5,0
31,7	15,3
32,0	5,6
33,3	6,3
40,4	5,1

Se puede observar que las posiciones de pico para los patrones de PXRD simulado y experimental concuerdan muy bien. Cualquier diferencia en la posición de pico, la intensidad relativa y la anchura de los picos de difracción se puede atribuir, por ejemplo, a variabilidad interaparato así como variabilidad debido al grado de cristalinidad, orientación preferente, superficie de muestra preparada, grado de pureza de la muestra que se analiza, y otros factores conocidos por los expertos en la materia.

La Forma B de polimorfo de maleato del Compuesto **1** también se caracterizó mediante el patrón espectral de RMN en estado sólido que se muestra en la Figura 5, llevado a cabo en una sonda de CPMAS BL de 4 mm de Bruker-Biospin ubicada en un espectrómetro de RMN a 500 MHz Bruker-Biospin DSX de calibre ancho como se describe en el Ejemplo 9. Los desplazamientos químicos de ^{13}C de la Forma B de polimorfo de maleato del Compuesto **1** se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

Desplazamientos químicos de $^{13}\text{C}^a$ [$\pm 0,2$ ppm]	Intensidad ^b
171,3	11,7
169,6	7,3
160,5	2,6
158,6	3,4

(continuación)

Desplazamientos químicos de $^{13}\text{C}^a$ [$\pm 0,2$ ppm]	Intensidad ^b
137,7	10,4
136,4	9,8
134,1	10,8
132,7	12,0
130,9	11,6
128,7	10,6
125,7	5,4
124,2	3,9
112,4	7,8
109,6	7,8
102,3	7,6
52,2	8,7
43,8	8,7
32,3	11,7
29,9	8,9

(a) Por referencia a una muestra externa de adamantano en fase sólida a 29,5 ppm.
(b) Definida como la altura de pico. Las intensidades pueden variar dependiendo de la configuración real de los parámetros experimentales CPMAS y de la historia térmica de la muestra. Las intensidades CPMAS no son necesariamente cuantitativas.

La Forma B de polimorfo de maleato del Compuesto **1** también se caracterizó mediante el patrón espectral de RMN en estado sólido que se muestra en la Figura 6, llevado a cabo en una sonda de CPMAS BL de 4 mm de Bruker-Biospin ubicada en un espectrómetro de RMN a 500 MHz Bruker-Biospin DSX de calibre ancho como se describe en el Ejemplo 9. Los desplazamientos químicos de ^{19}F de la Forma B de polimorfo de maleato del Compuesto **1** se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5

Desplazamientos químicos de $^{19}\text{F}^a$ [6 0,2 ppm]	Intensidad ^b
-123,1	12,0

(a) Por referencia al patrón externo de ácido trifluoroacético (50 % v/v en H_2O) a -76,54 ppm.
(b) Definida como la altura de pico.

El termograma de DSC para la Forma B de polimorfo de maleato, que se muestra en la Figura 7, indica un inicio de endoterma a 228,0 °C. La isoterma de adsorción dinámica de vapor para la Forma B de polimorfo de maleato se muestra en la Figura 8. La isoterma de adsorción dinámica de vapor indica que la Forma B de polimorfo de maleato no es higroscópica.

La Forma B de polimorfo de maleato del Compuesto **1** también se caracterizó mediante espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR) como se describe en el Ejemplo 25, y los picos espectrales se muestran en la Tabla 6. Se enumeran las frecuencias de la banda de absorción. (w: débil, m: medio, s: fuerte, vs: muy fuerte). El error experimental es $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ excepto para * el error en la posición de pico podría ser considerablemente mayor.

Tabla 6

Número de onda (cm^{-1})
3179* w
2970w
2927w
2884w

(continuación)

Número de onda (cm ⁻¹)
2830w
2484w
1685w
1594m
1576m
1509w
1457s
1444s
1417m
1389w
1368m
1353s
1347s
1332s
1315m
1275w
1267w
1252w
1212w
1179w
1159w
1127s
1106m
1066m
1051m
1030m
1020m
1013m
971m
954m
938w
916w
895w
886m
877w
866s
856m
841s

(continuación)

Número de onda (cm ⁻¹)
836s
788s
761s
741m
699w
679s
663m

La Forma B de polimorfo de maleato del Compuesto **1** también se caracterizó mediante espectroscopía Raman por transformada de Fourier (FT-Raman) como se describe en el Ejemplo 26, y los picos espectrales se muestran en la Tabla 7. (w: débil, m: medio, s: fuerte, vs: muy fuerte). El error experimental es ± 2 cm⁻¹.

5

Tabla 7

Número de onda (cm ⁻¹)
3237w
3060w
3031w
2972w
2948w
2929w
2887w
2834w
2819w
2716w
2651w
2589w
2562w
2534w
1694w
1621vs
1585s
1563s
1511m
1460s
1431w
1407w
1387w
1370m
1350s
1330m
1268w

(continuación)

Número de onda (cm ⁻¹)
1218w
1195w
1181w
1130w
1069s
1033w
1003w
961w
940w
898w
883w
857w
846w
794w
744w
732w
702w
665w
647w
619w
557w
524w
503w
487w
464w
433w
414w
402w
381w
345w
318w
299w
257w
216w
166w
149w
126m
106m
72s

C. Sal de S-camsilato del Compuesto 1, Forma A de polimorfo de S-camsilato

La sal de S-camsilato del Compuesto 1, Forma A de polimorfo de S-camsilato, se puede producir como se describe en el Ejemplo 4, usando tetrahidrofurano en el esquema de síntesis. La sal de S-camsilato del Compuesto 1, Forma A de polimorfo de S-camsilato, también se puede producir como se describe en el Ejemplo 5, usando alcohol isopropílico en el esquema de síntesis.

La Forma A de polimorfo de S-camsilato se caracterizó mediante el patrón de PXRD simulado calculado a partir de una estructura cristalina individual, como se muestra en la Figura 9. El patrón de PXRD simulado de la Forma A de polimorfo de S-camsilato, expresado en términos de los grados (2θ) y las intensidades relativas con una intensidad relativa $\geq 15,0$ %, calculado a partir de la estructura cristalina individual de la Forma A de camsilato usando el módulo "Reflex Powder Diffraction" de Accelrys MS Modelling™ [versión 4.4], también se muestra en la Tabla 8. Los parámetros de simulación pertinentes incluyeron una longitud de onda de 1,5406 Å (Cu K α) y un factor de polarización de 0,5.

Tabla 8

Ángulo (Grados 2θ)	Intensidad relativa ($\geq 15,0$ %)
3,0	21,1
6,1	68,2
12,2	51,7
12,7	100,0
13,4	65,7
13,8	27,3
14,3	54,7
14,8	39,2
15,9	27,5
16,1	37,7
16,7	23,6
18,2	29,3
18,3	19,0
18,4	40,1
18,9	16,2
19,0	18,8
19,5	31,8
20,5	50,3
21,0	55,7
21,1	28,0
22,4	27,6
22,7	18,9
23,0	31,0
24,0	35,0
25,4	26,3
25,7	92,8
28,4	15,8

La Forma A de polimorfo de S-camsilato también se caracterizó mediante la medición del patrón de PXRD para un lote particular de la Forma A de polimorfo de S-camsilato. Este patrón de PXRD experimental se muestra en la Figura

10. El patrón de PXRD experimental de la Forma A de polimorfo de S-camsilato, expresado en términos de los grados (2θ) y las intensidades relativas con una intensidad relativa $\geq 10,0$ %, medido en un difractómetro D4 de Bruker-AXS Ltd., con radiación $\text{CuK}\alpha$ a 1,5406 Å, también se muestra en la Tabla 9.

5

Tabla 9

Ángulo (Grados $2\theta \pm 0,2^\circ$)	Intensidad relativa ($\geq 10,0$ %)
6,0	22,9
12,2	100,0
12,7	28,8
13,5	46,2
13,8	20,8
14,3	11,9
14,8	59,5
15,2	14,4
16,1	12,5
16,3	13,5
16,7	32,3
18,3	54,8
18,5	12,9
19,5	55,4
20,5	30,3
21,1	34,1
22,5	58,8
22,7	10,7
23,1	19,8
24,1	15,6
24,5	22,3
25,4	49,9
25,7	56,0
27,4	17,0
28,5	11,8
29,8	17,2
30,7	20,6
30,8	18,8
31,5	13,7

Se puede observar que las posiciones de pico para los patrones de PXRD simulado y experimental concuerdan muy bien. Cualquier diferencia en la posición de pico, la intensidad relativa y la anchura de los picos de difracción se puede atribuir, por ejemplo, a variabilidad interaparato así como variabilidad debido al grado de cristalinidad, orientación preferente, superficie de muestra preparada, grado de pureza de la muestra que se analiza, y otros factores conocidos por los expertos en la materia.

10

La Forma A de polimorfo de S-camsilato del Compuesto **1** también se caracterizó mediante el patrón espectral de RMN en estado sólido que se muestra en la Figura 11, llevado a cabo en una sonda de CPMAS BL de 4 mm de Bruker-Biospin ubicada en un espectrómetro de RMN a 500 MHz Bruker-Biospin DSX de calibre ancho como se describe en el Ejemplo 10. Los desplazamientos químicos de ^{13}C de la Forma A de polimorfo de S-camsilato del Compuesto **1** se muestran en la Tabla 10.

15

Tabla 10

Desplazamientos químicos de $^{13}\text{C}^a$ [$\pm 0,2$ ppm]	Intensidad ^b
214,7	4,3
213,4	4,0
171,8	5,6
160,7	1,8
160,0	2,0
158,7	2,5
158,0	2,5
137,6	4,5
137,2	4,5
134,9	4,1
134,0	4,2
132,2	12,0
128,8	5,8
127,2	11,0
125,8	4,2
124,7	4,1
123,2	5,9
113,2	6,5
110,1	4,8
102,8	2,6
102,0	3,0
58,6	10,1
53,0	4,1
52,5	4,4
49,3	5,9
48,0	9,8
42,8	10,6
41,8	4,7
37,4	3,8
35,3	3,8
32,5	2,8
31,0	2,9
28,2	5,8
27,0	3,5
25,0	3,5
20,1	5,0
18,4	8,8
17,3	4,5

(continuación)

Desplazamientos químicos de $^{13}\text{C}^a$ [$\pm 0,2$ ppm]	Intensidad ^b
(a) Por referencia a una muestra externa de adamantano en fase sólida a 29,5 ppm. (b) Definida como la altura de pico. Las intensidades pueden variar dependiendo de la configuración real de los parámetros experimentales CPMAS y de la historia térmica de la muestra. Las intensidades CPMAS no son necesariamente cuantitativas.	

La Forma A de polimorfo de S-camsilato del Compuesto **1** también se caracterizó mediante el patrón espectral de RMN en estado sólido que se muestra en la Figura 12, llevado a cabo en una sonda de CPMAS BL de 4 mm de Bruker-Biospin ubicada en un espectrómetro de RMN a 500 MHz Bruker-Biospin DSX de calibre ancho como se describe en el Ejemplo 10. Los desplazamientos químicos de ^{19}F de la Forma A de polimorfo de S-camsilato del Compuesto **1** se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11

Desplazamientos químicos de $^{19}\text{F}^a$ [$\pm 0,2$ ppm]	Intensidad ^b
-118,9	12,0
-119,7	11,7
(a) Por referencia al patrón externo de ácido trifluoroacético (50 % v/v en H_2O) a -76,54 ppm. (b) Definida como la altura de pico.	

El termograma de DSC para la Forma A de polimorfo de S-camsilato, que se muestra en la Figura 13, indica un inicio de endoterma a 303,2 °C. La isoterma de adsorción dinámica de vapor para la Forma A de polimorfo de S-camsilato se muestra en la Figura 14. La isoterma de adsorción dinámica de vapor indica que la Forma A de polimorfo de S-camsilato no es higroscópica.

La Forma A de polimorfo de S-camsilato del Compuesto **1** también se caracterizó mediante espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR) como se describe en el Ejemplo 25, y los picos espectrales se muestran en la Tabla 12. Se enumeran las frecuencias de la banda de absorción. (w: débil, m: media, s: fuerte, vs: muy fuerte). El error experimental es $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ excepto para * el error en la posición de pico podría ser considerablemente mayor.

Tabla 12

Número de onda (cm^{-1})
3287m
3237m
3074w
2962m
2949w
2892w
2839w
1743s
1637s
1615s
1581w
1510w
1474m
1451m
1415m
1366w
1348w
1315m

(continuación)

Número de onda (cm ⁻¹)
1289w
1266m
1255m
1240m
1234m
1226m
1202s
1193s
1151s
1128s
1103s
1066m
1056w
1030s
1015s
979w
967w
958w
936w
898w
870m
864m
848m
834m
811m
787s
753m
720m
706m
674m

La Forma A de polimorfo de S-camsilato del Compuesto **1** también se caracterizó mediante espectroscopía Raman por transformada de Fourier (FT-Raman) como se describe en el Ejemplo 26, y los picos espectrales se muestran en la Tabla 13. (w: débil, m: medio, s: fuerte, vs: muy fuerte). El error experimental es ± 2 cm⁻¹.

5

Tabla 13

Número de onda (cm ⁻¹)
3299w
3230w
3109w
3076w

(continuación)

Número de onda (cm ⁻¹)
3059w
3043w
3024w
3000w
2968m
2942w
2922w
2895w
2843w
2820w
2777w
2736w
2554w
1746w
1617vs
1581s
1554vs
1510m
1454vs
1434m
1419w
1408w
1369m
1348s
1324s
1270w
1251w
1214w
1200w
1160w
1133w
1068s
1041w
1022w
939w
901w
859w
816w

(continuación)

Número de onda (cm ⁻¹)
726w
689w
645w
621w
585w
550w
516w
503w
430w
416w
401w
370w
350w
278w
261w
243w
219w
158m
137w
115m
84m
64s

D. Sal de S-camsilato del Compuesto 1, Forma B de polimorfo de S-camsilato

5 La sal de S-camsilato del Compuesto 1, Forma B de polimorfo de S-camsilato, se caracterizó mediante el patrón de PXRD que se muestra en la Figura 15.

E. Polimorfo de trihidrato de sal de clorhidrato del Compuesto 1

10 Un polimorfo de trihidrato de sal de clorhidrato del Compuesto 1 se caracterizó mediante el patrón de PXRD simulado calculado a partir de una estructura cristalina individual, como se muestra en la Figura 17, usando radiación CuK α a 1,5406 Å. El patrón de PXRD simulado del polimorfo de trihidrato de sal de clorhidrato, expresado en términos de los grados (2 θ) y las intensidades relativas con una intensidad relativa $\geq 15,0$ %, también se muestra en la Tabla 14.

Tabla 14

Ángulo (Grados 2 θ)	Intensidad relativa ($\geq 15,0$ %)
6,2	55,1
11,0	56,5
11,2	56,7
11,6	23,1
14,9	17,6
15,2	31,5
15,9	35,3

(continuación)

Ángulo (Grados 2 θ)	Intensidad relativa ($\geq 15,0$ %)
16,2	40,9
17,0	45,4
18,4	37,9
18,7	28,9
19,4	42,1
19,7	20,3
20,3	55,1
20,7	35,7
21,1	39,6
21,5	35,1
21,8	20,5
22,9	18,3
23,4	50,5
24,5	100,0
25,1	35,4
25,3	43,4
26,1	76,9
27,1	38,0
27,6	24,6
28,0	28,1
28,3	43,0
28,6	22,0
28,9	30,7
29,2	23,2
29,6	27,9
30,1	19,9
30,4	29,0
30,6	27,2
31,1	16,3
31,9	20,8
32,2	30,3
32,8	24,6
34,1	16,0
34,4	19,5
34,7	19,5
35,3	17,3
36,2	17,4
36,5	15,7

(continuación)

Ángulo (Grados 2 θ)	Intensidad relativa ($\geq 15,0$ %)
36,8	24,3
37,2	18,9
37,7	17,6
38,0	23,8
38,6	20,7
38,8	18,6
39,7	17,9

F. Sal de S-camsilato del Compuesto 1, Forma C de polimorfo de S-camsilato

5 La sal de S-camsilato del Compuesto 1, Forma C de polimorfo de S-camsilato, se puede producir como se describe en el Ejemplo 16.

10 La Forma C de polimorfo de S-camsilato se caracterizó mediante la medición del patrón de PXRD para un lote particular de la Forma C de polimorfo de S-camsilato. Este patrón de PXRD experimental se muestra en la Figura 18. El patrón de PXRD experimental de la Forma C de polimorfo de S-camsilato, expresado en términos de los grados (2 θ) y las intensidades relativas con una intensidad relativa mayor de un 10,0 %, medido en un difractómetro D4 de Bruker-AXS Ltd., con radiación CuK α a 1,5406 Å, también se muestra en la Tabla 15.

Tabla 15

Ángulo (Grados 2 $\theta \pm 0,1^\circ$)	Intensidad relativa (> 10,0 %)
6,0	13,4
11,9	22,7
12,7	89,6
13,5	75,6
14,2	16,0
14,6	18,8
15,0	33,2
15,2	34,5
16,6	24,5
17,9	32,7
18,6	45,7
19,1	17,2
19,7	17,1
20,6	42,2
21,0	17,5
21,8	32,8
22,9	18,8
23,4	26,6
24,0	27,8
24,7	100,0
25,7	26,1
27,9	17,4

(continuación)

Ángulo (Grados $2\theta \pm 0,1^\circ$)	Intensidad relativa (> 10,0 %)
29,6	18,4
30,1	27,6
33,0	15,4

5 La Forma C de polimorfo de S-camsilato del Compuesto **1** también se caracterizó mediante el patrón espectral de RMN en estado sólido que se muestra en la Figura 28, llevado a cabo en una sonda de CPMAS BL de 4 mm de Bruker-Biospin ubicada en un espectrómetro de RMN a 500 MHz Bruker-Biospin DSX de calibre ancho como se describe en el Ejemplo 23. Los desplazamientos químicos de ^{13}C de la Forma A de polimorfo de S-camsilato del Compuesto **1** se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16

Desplazamientos químicos de $^{13}\text{C}^a$ [ppm]	Intensidad ^b
214,6	3,6
211,7	3,0
171,6	6,2
159,9	2,6
158,0	3,5
137,3	6,5
135,0	3,8
133,9	4,2
132,5	12,0
128,5	10,6
126,9	7,2
124,6	4,1
123,3	5,6
113,8	3,7
113,1	4,8
110,0	4,3
103,4	1,9
100,8	2,0
58,2	8,0
52,8	4,9
48,1	10,6
42,9	9,8
42,2	9,1
36,1	6,4
31,5	4,4
28,3	3,9
27,3	3,7
24,8	5,8
19,4	5,4
18,1	3,6

(continuación)

Desplazamientos químicos de $^{13}\text{C}^a$ [ppm]	Intensidad ^b
(a) Por referencia a una muestra externa de adamantano en fase sólida a 29,5 ppm. (b) Definida como la altura de pico. Las intensidades pueden variar dependiendo de la configuración real de los parámetros experimentales CPMAS y de la historia térmica de la muestra. Las intensidades CPMAS no son necesariamente cuantitativas.	

- 5 La Forma C de polimorfo de S-camsilato del Compuesto **1** también se caracterizó mediante el patrón espectral de RMN en estado sólido que se muestra en la Figura 29, llevado a cabo en una sonda de CPMAS BL de 4 mm de Bruker-Biospin ubicada en un espectrómetro de RMN a 500 MHz Bruker-Biospin DSX de calibre ancho como se describe en el Ejemplo 23. Los desplazamientos químicos de ^{19}F de la Forma A de polimorfo de S-camsilato del Compuesto **1** se muestran en la Tabla 17.

Tabla 17

Desplazamientos químicos de $^{19}\text{F}^a$ [ppm]	Intensidad ^b
-118,5	12,0
(a) Por referencia al patrón externo de ácido trifluoroacético (50 % v/v en H_2O) a -76,54 ppm. (b) Definida como la altura de pico.	

- 10 El termograma de DSC para la Forma C de polimorfo de S-camsilato, que se muestra en la Figura 24, indica un inicio de endoterma a 291,9 °C.

- 15 La Forma C de polimorfo de S-camsilato del Compuesto **1** también se caracterizó mediante espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR) como se describe en el Ejemplo 25, y los picos espectrales se muestran en la Tabla 18. Se enumeran las frecuencias de la banda de absorción. (w: débil, m: media, s: fuerte, vs: muy fuerte). El error experimental es $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ excepto para * el error en la posición de pico podría ser considerablemente mayor.

Tabla 18

Número de onda (cm^{-1})
3284m
3074w
3024w
2962m
2912w
2891w
2839w
2581w
1753m
1743m
1637m
1615s
1582w
1513w
1472m
1451s
1415m
1367w
1346m
1324m

(continuación)

Número de onda (cm ⁻¹)
1315m
1261 m
1240s
1204m
1192m
1175m
1153s
1131s
1106s
1067m
1030s
1024s
965w
958w
937w
899w
871m
843m
810m
787s
752w
721w
706w
674m

La Forma C de polimorfo de S-camsilato del Compuesto **1** también se caracterizó mediante espectroscopía Raman por transformada de Fourier (FT-Raman) como se describe en el Ejemplo 26, y los picos espectrales se muestran en la Tabla 19. (w: débil, m: medio, s: fuerte, vs: muy fuerte). El error experimental es ± 2 cm⁻¹.

5

Tabla 19

Número de onda (cm ⁻¹)
3291w*
3229w
3074w
3057w
3029w
2967w
2946w
2915w
2892w
2844w

(continuación)

Número de onda (cm ⁻¹)
2819w
2777w
2732w
2554w
1755w
1745w
1617vs
1579s
1555vs
1511w
1454vs
1408w
1369m
1348m
1324m
1269w
1250w
1217w
1204w
1164w
1134w
1069s
1041w
1022w
960w
939w
902w
859w
815w
791w
726w
708w
683w
646w
636w
616w
582w
549w

(continuación)

Número de onda (cm ⁻¹)
504w
485w
430w
413w
370w
350w
275w
262w
242w
222w
160w
114m
89m
61m

G. Sales de R-camsilato y S-camsilato

Se produjeron y caracterizaron diversas sales de camsilato con diferentes proporciones R:S de ácido alcanforsulfónico.

- 5 La sal de 1R:1S-camsilato, la sal de 1R:9S-camsilato, la sal de 1R:3S-camsilato, y la sal de 1R:7S-camsilato se pueden producir como se describe en los Ejemplos 17-20.

- 10 La sal de 1R:1S-camsilato, la sal de 1R:9S-camsilato, la sal de 1R:3S-camsilato, y la sal de 1R:7S-camsilato se caracterizaron por medición del patrón de PXRD para un lote particular de cada sal. Estos patrones de PXRD experimentales se muestran en las Figuras 19-22. Los patrones de PXRD para estas sales indican que el empaquetamiento de las moléculas en las redes cristalinas de estas sales mixtas fue aproximadamente equivalente. Resultaron cambios menores en la densidad de empaquetamiento molecular de acomodar las diferentes proporciones de S y R ácido alcanforsulfónico en la red cristalina. Este cambio en la densidad de empaquetamiento dio como resultado pequeños desplazamientos en la posición de pico para ciertos picos en los patrones de PXRD. También se
- 15 podrían formar sales de camsilato que contengan diferentes proporciones de R y S ácido alcanforsulfónico que las descritas en el presente documento, y estas sales tendrían redes cristalinas aproximadamente equivalentes.

- 20 El patrón de PXRD experimental de la sal de 1R:1S-camsilato, expresado en términos de los grados (2θ) y las intensidades relativas con una intensidad relativa mayor de un 10,0 %, medido en un difractómetro D4 de Bruker-AXS Ltd., con radiación CuKα a 1,5406 Å, también se muestra en la Tabla 20.

Tabla 20

Ángulo (Grados 2θ ± 0,1°)	Intensidad relativa (> 10,0 %)
11,9	26,1
13,1	40,2
13,5	47,5
14,7	34,1
16,0	26,6
16,3	20,9
17,9	22,7
18,7	19,2
19,1	29,0
20,1	22,7

(continuación)

Ángulo (Grados $2\theta \pm 0,1^\circ$)	Intensidad relativa (> 10,0 %)
20,5	18,6
21,0	30,6
21,9	33,3
22,5	10,9
23,5	31,5
23,9	14,2
24,3	14,4
25,1	100,0
27,1	16,1
27,8	11,3
28,7	13,8
29,7	11,6
30,2	13,2
30,7	14,4

5 La sal de 1R:1S-camsilato y la sal de 1R:9S-camsilato también se caracterizaron mediante el patrón espectral de RMN en estado sólido que se muestra en la Figuras 30 y 32, llevado a cabo en una sonda de CPMAS BL de 4 mm de Bruker-Biospin ubicada en un espectrómetro de RMN a 500 MHz Bruker-Biospin DSX de calibre ancho como se describe en el Ejemplo 24. Los desplazamientos químicos de ^{13}C de la sal de 1R:1S-camsilato se muestran en la Tabla 21.

Tabla 21

Desplazamientos químicos de $^{13}\text{C}^a$ [ppm]	Intensidad ^b
214,3	4,8
212,2	0,6
171,6	4,7
159,8	2,2
157,9	3,2
136,9	5,2
134,7	4,6
132,3	10,3
129,0	4,4
128,0	8,3
126,6	4,5
124,8	4,7
123,2	4,6
112,9	5,9
110,7	3,5
102,7	2,7
58,7	7,8
52,5	4,6
49,6	0,9

(continuación)

Desplazamientos químicos de $^{13}\text{C}^{\text{a}}$ [ppm]	Intensidad ^b
48,0	12,0
42,4	8,8
40,5	0,9
36,1	5,8
31,5	4,2
28,4	3,7
24,7	4,4
20,5	6,3
18,2	7,6

(a) Por referencia a una muestra externa de adamantano cristalino a 29,5 ppm.
(b) Definida como la altura de pico. Las intensidades pueden variar dependiendo de la configuración real de los parámetros experimentales CPMAS y de la historia térmica de la muestra. Las intensidades CPMAS no son necesariamente cuantitativas.

Los desplazamientos químicos de ^{13}C de la sal de 1R:9S-camsilato se muestran en la Tabla 22.

5

Tabla 22

Desplazamientos químicos de $^{13}\text{C}^{\text{a}}$ [ppm]	Intensidad ^b
214,4	5,1
212,0	2,0
171,8	6,0
159,9	3,1
158,0	4,2
137,1	6,8
134,8	4,5
132,5	12,0
128,3	10,8
126,7	6,1
124,7	3,9
123,3	5,1
112,9	5,6
110,5	3,9
102,8	2,8
101,6	1,5
58,7	8,1
52,6	5,6
50,0	2,7
48,2	11,4
42,6	11,9
40,6 ^c	1,1
36,2	6,5

(continuación)

Desplazamientos químicos de $^{13}\text{C}^{\text{a}}$ [ppm]	Intensidad ^b
31,5	5,3
28,4	3,8
27,6 ^c	2,8
24,8	5,8
20,4	6,0
19,2 ^c	3,9
18,3	10,0

(a) Por referencia a una muestra externa de adamantano cristalino a 29,5 ppm.
 (b) Definida como la altura de pico. Las intensidades pueden variar dependiendo de la configuración real de los parámetros experimentales CPMAS y de la historia térmica de la muestra. Las intensidades CPMAS no son necesariamente cuantitativas.
 (c) Pico en hombro.

La sal de 1R:1S-camsilato y la sal de 1R:9S-camsilato también se caracterizaron mediante el patrón espectral de RMN en estado sólido que se muestra en la Figuras 31 y 33, llevado a cabo en una sonda de CPMAS BL de 4 mm de Bruker-Biospin ubicada en un espectrómetro de RMN a 500 MHz Bruker-Biospin DSX de calibre ancho como se describe en el Ejemplo 23. Los desplazamientos químicos de ^{19}F de la sal de 1R:1S-camsilato se muestran en la Tabla 23.

Tabla 23

Desplazamientos químicos de $^{19}\text{F}^{\text{a}}$ [ppm]	Intensidad ^b
-118,0	1,9
-119,9	12,0
-121,6	1,8

(a) Por referencia al patrón externo de ácido trifluoroacético (50 % v/v en H_2O) a -76,54 ppm.
 (b) Definida como la altura de pico.

Los desplazamientos químicos de ^{19}F de la sal de 1R:9S-camsilato se muestran en la Tabla 24.

Tabla 24

Desplazamientos químicos de $^{19}\text{F}^{\text{a}}$ [ppm]	Intensidad ^b
-117,9	2,0
-119,8	12,0

(a) Por referencia a una muestra externa de adamantano cristalino a 29,5 ppm.
 (b) Definida como la altura de pico.

Los termogramas de DSC para la sal de 1R:1S-camsilato y la sal de 1R:9S-camsilato, que se muestran en las Figuras 25 y 26, indican un inicio de endoterma a 303,2 °C para la sal de 1R:1S-camsilato y un inicio de endoterma a 301,2 °C para la sal de 1R:9S-camsilato.

La sal de 1R:1S-camsilato también se caracterizó mediante espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR) como se describe en el Ejemplo 25, y los picos espectrales se muestran en la Tabla 25. Se enumeran las frecuencias de la banda de absorción. (w: débil, m: media, s: fuerte, vs: muy fuerte). El error experimental es $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ excepto para * el error en la posición de pico podría ser considerablemente mayor.

Tabla 25

Número de onda (cm^{-1})
3293w
3078w
2966w

(continuación)

Número de onda (cm ⁻¹)
2915w
1754w
1743s
1635m
1615s
1582w
1513w
1475m
1463m
1446s
1416m
1366w
1347m
1324m
1315m
1266m
1254m
1241s
1216m
1194m
1180m
1156s
1132s
1125s
1106s
1066m
1056m
1028s
982w
964w
959w
950w
937w
899w
869s
856m
843m
810m

(continuación)

Número de onda (cm ⁻¹)
788s
754m
742w
721m
705m
674m
657m

La sal de 1R:1S-camsilato también se caracterizó mediante espectroscopía Raman por transformada de Fourier (FT-Raman) como se describe en el Ejemplo 26, y los picos espectrales se muestran en la Tabla 26. (w: débil, m: medio, s: fuerte, vs: muy fuerte). El error experimental es ± 2 cm⁻¹.

5

Tabla 26

Número de onda (cm ⁻¹)
3298w*
3228w
3074w
3059w
3026w
2986w
2965w
2943w
2917w
2895w
2845w
2818w
2777w
2718w
2553w
1744w
1616vs
1583s
1578s
1554vs
1511w
1454vs
1434m
1419w
1407w
1368m
1348s

(continuación)

Número de onda (cm ⁻¹)
1324m
1269w
1251w
1218w
1204m
1164w
1135w
1068s
1039w
1021w
1002w
960w
939w
901w
874w
859w
813w
795w
754w
725w
706w
678w
646w
616w
581w
549w
515w
504w
485w
443w
430w
413w
400w
369w
350w
340w
277w
261w

(continuación)

Número de onda (cm ⁻¹)
242w
215w
161w
136w
116m
86m
63m

H. Sal de R-camsilato del Compuesto 1, Forma A de polimorfo de R-camsilato

5 La sal de R-camsilato del Compuesto 1, Forma A de polimorfo de R-camsilato, se puede producir como se describe en el Ejemplo 21.

10 La Forma A de polimorfo de R-camsilato se caracterizó mediante la medición del patrón de PXRD para un lote particular de la Forma A de polimorfo de R-camsilato. Este patrón de PXRD experimental se muestra en la Figura 23. El patrón de PXRD experimental de la Forma A de polimorfo de R-camsilato, expresado en términos de los grados (2 θ) y las intensidades relativas con una intensidad relativa mayor de un 10,0 %, medido en un difractómetro D4 de Bruker-AXS Ltd., con radiación CuK α a 1,5406 Å, también se muestra en la Tabla 27.

Tabla 27

Ángulo (Grados 2 θ $\pm$ 0,1°)	Intensidad relativa (> 10,0 %)
6,1	33,2
12,2	76,9
12,7	60,6
13,5	67,0
13,8	16,0
14,3	29,9
14,8	39,8
15,2	12,3
15,9	22,9
16,1	24,1
16,6	29,7
18,2	49,3
18,5	34,9
19,1	24,4
19,5	37,2
20,5	58,9
21,0	56,3
22,4	52,9
23,0	24,6
23,4	14,8
24,0	47,7
24,5	25,9

(continuación)

Ángulo (Grados $2\theta \pm 0,1^\circ$)	Intensidad relativa (> 10,0 %)
25,0	21,6
25,6	100,0
26,5	13,5
27,4	17,5
28,4	16,6
29,0	14,0
29,8	14,4
30,7	18,5
31,5	10,1
32,9	14,3

El termograma de DSC para la Forma A de polimorfo de R-camsilato, que se muestra en la Figura 27, indica un inicio de endoterma a 301,0 °C.

5

La Forma A de polimorfo de R-camsilato también se caracterizó mediante espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR) como se describe en el Ejemplo 25, y los picos espectrales se muestran en la Tabla 28. Se enumeran las frecuencias de la banda de absorción. (w: débil, m: media, s: fuerte, vs: muy fuerte). El error experimental es $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ excepto para * el error en la posición de pico podría ser considerablemente mayor.

10

Tabla 28

Número de onda (cm^{-1})
3288m
3238m
3076w
2966w
2949w
2916w
2892w
2840w
1743s
1637s
1615s
1581w
1510w
1474m
1451m
1416m
1366w
1348w
1315m
1290w
1266m

(continuación)

Número de onda (cm ⁻¹)
1255m
1240s
1234s
1203s
1193s
1152s
1129s
1104s
1066m
1056w
1029s
979w
967w
958w
951w
937w
899w
870m
864m
848m
835m
811m
787s
754m
720m
707m
674m
660m

La Forma A de polimorfo de R-camsilato también se caracterizó mediante espectroscopía Raman por transformada de Fourier (FT-Raman) como se describe en el Ejemplo 26, y los picos espectrales se muestran en la Tabla 29. (w: débil, m: medio, s: fuerte, vs: muy fuerte). El error experimental es ± 2 cm⁻¹.

5

Tabla 29

Número de onda (cm ⁻¹)
3296w
3231w
3109w
3075w
3059w
3042w

(continuación)

Número de onda (cm ⁻¹)
3024w
2999w
2966w
2942w
2921w
2895w
2845w
2820w
2777w
2718w
2555w
1745w
1617vs
1581s
1554vs
1510w
1454vs
1434w
1419w
1408w
1369m
1348m
1324m
1270w
1251w
1214w
1201w
1160w
1134w
1068s
1041w
1022w
939w
901w
859w
816w
726w
708w

(continuación)

Número de onda (cm ⁻¹)
679w
645w
621w
585w
549w
516w
503w
484w
430w
415w
370w
350w
277w
261w
243w
219w
158w
137w
115m
84m
64m

También se pueden producir y caracterizar las Formas B y C de polimorfo de R-camsilato de acuerdo con los métodos descritos anteriormente.

5 II. Forma amorfa de la sal de S-camsilato del Compuesto 1

La forma amorfa de la sal de S-camsilato del Compuesto **1**, se puede producir como se describe en el Ejemplo 27.

- 10 La forma amorfa de la sal de S-camsilato del Compuesto **1** se caracterizó mediante la medición del patrón de PXRD para un lote particular de la forma amorfa de la sal de S-camsilato del Compuesto **1**, como se describe en el Ejemplo 28. Este patrón de PXRD experimental se muestra en la Figura 34.

- 15 La forma amorfa de la sal de S-camsilato del Compuesto **1** también se caracterizó mediante el patrón espectral de RMN en estado sólido que se muestra en la Figura 35, llevado a cabo en una sonda de CPMAS BL de 4 mm de Bruker-Biospin ubicada en un espectrómetro de RMN a 500 MHz Bruker-Biospin DSX de calibre ancho como se describe en el Ejemplo 29. Los desplazamientos químicos de ¹³C de la forma amorfa de la sal de S-camsilato del Compuesto **1** se muestran en la Tabla 30.

Tabla 30

Desplazamientos químicos de ¹³ C ^a [ppm]	Intensidad ^b
216,1	1,5
171,5	3,6
160,2 ^c	2,8
158,6	3,4
137,7	6,6

(continuación)

Desplazamientos químicos de $^{13}\text{C}^a$ [ppm]	Intensidad ^b
131,8	9,2
129,5 ^c	7,3
124,3	6,2
111,7	5,7
102,6	2,3
58,7	6,1
52,8	3,2
48,0	9,6
42,9	12,0
34,6	2,8
31,2	4,7
27,5	7,3
19,8	9,0
(a) Por referencia a una muestra externa de adamantano en fase sólida a 29,5 ppm. (b) Definida como la altura de pico. Las intensidades pueden variar dependiendo de la configuración real de los parámetros experimentales CPMAS y de la historia térmica de la muestra. Las intensidades CPMAS no son necesariamente cuantitativas. (c) Pico en hombro.	

La forma amorfa de la sal de S-camsilato del Compuesto **1** también se caracterizó mediante el patrón espectral de RMN en estado sólido que se muestra en la Figura 36, llevado a cabo en una sonda de CPMAS BL de 4 mm de Bruker-Biospin ubicada en un espectrómetro de RMN a 500 MHz Bruker-Biospin DSX de calibre ancho como se describe en el Ejemplo 29. Los desplazamientos químicos de ^{19}F de la forma amorfa de la sal de S-camsilato del Compuesto **1** se muestran en la Tabla 31.

Tabla 31

Desplazamientos químicos de $^{19}\text{F}^a$ [ppm]	Intensidad ^b
-120,3	12,0
(a) Por referencia al patrón externo de ácido trifluoroacético (50 % v/v en H_2O) a -76,54 ppm. (b) Definida como la altura de pico.	

El termograma de DSC para la forma amorfa de la sal de S-camsilato del Compuesto **1**, que se muestra en la Figura 38, indica una temperatura de transición vítrea (T_g) de 156,5 °C.

III. Composiciones farmacéuticas de la invención

Los agentes activos (por ejemplo, las formas de sal cristalina o las formas sólidas que comprenden dos o más de tales formas, del Compuesto **1**) que se describen en el presente documento se pueden formular en composiciones farmacéuticas adecuadas para uso médico en mamíferos. Se puede emplear cualquier ruta adecuada de administración para proporcionar a un paciente una dosificación eficaz de cualquier forma polimórfica del Compuesto **1**. Por ejemplo, se pueden emplear formulaciones orales o parenterales y similares. Las formas de dosificación incluyen cápsulas, comprimidos, dispersiones, suspensiones y similares, por ejemplo cápsulas y/o comprimidos con revestimiento entérico, cápsulas y/o comprimidos que contienen microgránulos con revestimiento entérico del Compuesto **1**. En todas las formas de dosificación, las formas polimórficas del Compuesto **1** se pueden administrar con otros constituyentes adecuados. Las composiciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria, y preparar mediante cualquier método conocido en la técnica farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen por lo general una cantidad terapéuticamente eficaz del agente activo y uno o más vehículos inertes farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, cualquier otro ingrediente terapéutico, estabilizante, o similar. El vehículo o vehículos son por lo general farmacéuticamente aceptables en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no excesivamente perjudiciales para el receptor de los mismos. Las composiciones pueden incluir además diluyentes, tampones, aglutinantes, disgregantes, espesantes, lubricantes, conservantes (incluyendo antioxidantes), agentes aromatizantes, agentes enmascaradores del sabor,

sales inorgánicas (por ejemplo, cloruro sódico), agentes antimicrobianos (por ejemplo, cloruro de benzalconio), edulcorantes, agentes antiestáticos, tensioactivos (por ejemplo, polisorbatos tales como "TWEEN 20" y "TWEEN 80", y pluronics tales como F68 y F88, disponibles en BASF), ésteres de sorbitán, lípidos (por ejemplo, fosfolípidos tales como lecitina y otras fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas, ácidos grasos y ésteres grasos, esteroides (por ejemplo, colesterol)), y agentes quelantes (por ejemplo, EDTA, cinc y otros cationes adecuados). Otros excipientes y/o aditivos farmacéuticos adecuados para su uso en las composiciones de acuerdo con la invención se enumeran en Remington: The Science & Practice of Pharmacy, 19ª ed., Williams & Williams, (1995), y en "Physician's Desk Reference", 52ª ed., Medical Economics, Montvale, NJ (1998), y en Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3ª Ed., Ed. A.H. Kibbe, Pharmaceutical Press, 2000. Los agentes activos de la invención se pueden formular en composiciones que incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, tópica, nasal, oftálmica, o parenteral (incluyendo inyección intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, o intramuscular).

La cantidad del agente activo en la formulación puede variar dependiendo de diversos factores, incluyendo la forma de dosificación, la afección que se trata, la población de pacientes diana, y otras consideraciones, y generalmente se podrá determinar fácilmente por el experto en la materia. Una cantidad terapéuticamente eficaz será por lo general una cantidad necesaria para modular, regular, o inhibir una enzima PARP. En la práctica, esto puede variar ampliamente dependiendo, por ejemplo, del agente activo particular, la gravedad de la afección que se trata, la población de pacientes, la estabilidad de la formulación, y similares. Las composiciones contendrán generalmente de aproximadamente un 0,001 % en peso a aproximadamente un 99 % en peso de agente activo, preferentemente de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 5 % en peso de agente activo, y más preferentemente de aproximadamente un 0,01 % a un 2 % en peso de agente activo, y también puede depender de las cantidades relativas de excipientes/aditivos contenidos en la composición.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica se puede administrar en una forma de dosificación convencional preparada por combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente activo como ingrediente activo con uno o más vehículos farmacéuticos apropiados de acuerdo con procedimientos convencionales. Estos procedimientos pueden implicar mezcla, granulación y compresión o disolución de los ingredientes, según sea apropiado, en la preparación deseada.

El vehículo o vehículos farmacéuticos empleados pueden ser sólidos o líquidos. Algunos vehículos sólidos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, lactosa, sacarosa, talco, gelatina, goma de agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Algunos vehículos líquidos a modo de ejemplo incluyen jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, agua y similares. De forma análoga, el vehículo o vehículos pueden incluir materiales de retraso temporal o liberación temporal conocidos en la técnica, tales como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metacrilato de metilo y similares.

Se puede emplear diversas formas farmacéuticas. Por ejemplo, si se usa un vehículo sólido, la preparación se puede formar en comprimidos, colocar en una cápsula de gelatina dura en polvo o en forma de microgránulos o en forma de un trocisco o gragea. La cantidad de vehículo sólido puede variar, pero será generalmente de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g. Si se usa un vehículo líquido, la preparación puede estar en forma de jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda, solución o suspensión inyectable estéril en una ampolla o vial o suspensión de líquido no acuoso.

Para obtener una forma de dosificación soluble en agua estable, se puede disolver una sal farmacéuticamente aceptable de un agente activo en una solución acuosa de un ácido orgánico o inorgánico, tal como una solución 0,3 M de ácido succínico o ácido cítrico. Si no está disponible una forma de sal soluble, el agente activo se puede disolver en un codisolvente o combinaciones de codisolventes adecuadas. Algunos ejemplos de codisolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, alcohol, propilenglicol, polietilenglicol 300, polisorbato 80, glicerina y similares en concentraciones que varían de aproximadamente 0 a aproximadamente un 60 % del volumen total. La composición también puede estar en forma de una solución de una forma de sal del agente activo en un vehículo acuoso apropiado tal como agua o solución salina isotónica o solución de dextrosa.

Se entenderá que las dosificaciones reales del Compuesto **1** usadas en las composiciones de la presente invención pueden variar de acuerdo con la forma polimórfica particular que se usa, la composición particular formulada, el modo de administración y el sitio, hospedador y enfermedad particular que se trata. Los expertos en la materia, usando ensayos de determinación de dosificación convencionales en vista de los datos experimentales para un agente, pueden determinar las dosificaciones óptimas para un conjunto dado de condiciones. Para administración oral, una dosis diaria a modo de ejemplo empleada generalmente es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, y los cursos de tratamiento se pueden repetir a intervalos apropiados. La administración de profármacos se dosifica por lo general a niveles de peso que son químicamente equivalentes a los niveles de peso de la forma completamente activa. En la práctica de la invención, la ruta más adecuada de administración así como la magnitud de una dosis terapéutica dependerá de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad que se trata. La dosis, y la frecuencia de la dosis, pueden variar de acuerdo con la edad, peso corporal, y respuesta del paciente individual. En general, una forma de dosificación oral adecuada puede cubrir un intervalo de dosis de 0,5 mg a 100 mg de dosis diaria total de ingrediente activo, administrada en una dosis individual o dosis igualmente divididas. Una cantidad

preferente del Compuesto **1** en tales formulaciones es de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 20 mg, tal como de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 mg.

Las composiciones de la invención se pueden fabricar de formas conocidas generalmente para preparar composiciones farmacéuticas, por ejemplo, usando técnicas convencionales tales como mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, molienda en un polvo fino, emulsión, encapsulación, inclusión o liofilización. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular de manera convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables, que se pueden seleccionar entre excipientes y auxiliares que faciliten el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se puedan usar farmacéuticamente.

Para la administración oral, se puede formular fácilmente una forma polimórfica del Compuesto **1** por combinación del agente activo con vehículos farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica. Tales vehículos permiten que los compuestos de la invención se puedan formular en forma de comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, geles, jarabes, pastas, suspensiones y similares, para ingestión oral por parte de un paciente que se está tratando. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener usando un excipiente sólido en una mezcla con el agente activo, molienda opcional de la mezcla resultante, y procesamiento de la mezcla de gránulos después de añadir auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de gragea. Algunos excipientes adecuados incluyen: cargas tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; y preparaciones de celulosa, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes, tales como polivinilpirrolidona reticulada, goma de agar, o ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato sódico.

Los núcleos de gragea se proporcionan con revestimientos adecuados. Para este fin, se pueden usar soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, polivinilpirrolidona, gel de Carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca, y disolventes o mezclas de disolventes orgánicos adecuados. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los comprimidos o revestimientos de gragea para su identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de agentes activos.

Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen cápsulas de ajuste de presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste de presión pueden contener los ingredientes activos en una mezcla con cargas tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los agentes activos se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizantes. Todas las formulaciones para administración oral deberían estar en dosificaciones adecuadas para tal administración. Para administración bucal, las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos o grageas formuladas de forma convencional.

Para la administración por vía intranasal o mediante inhalación, los compuestos se pueden suministrar convenientemente en forma de una presentación de pulverización en aerosol desde envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar mediante la provisión de una válvula para suministrar una cantidad medida. Se pueden formular cápsulas y cartuchos de gelatina para su uso en un inhalador o insuflador y similares que contienen una mezcla en polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Los agentes activos se pueden formular para administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes de múltiples dosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o de dispersión.

Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen, por ejemplo, suspensiones de los agentes activos y se pueden preparar en forma de suspensiones aceitosas para inyección apropiadas. Algunos disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres sintéticos de ácidos grasos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumenten la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol, o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes adecuados o agentes que aumenten la solubilidad de los agentes activos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

Para la administración al ojo, el agente activo se puede suministrar en un vehículo oftálmico farmacéuticamente aceptable de un modo tal que el compuesto se mantenga en contacto con la superficie ocular durante un período de tiempo suficiente para permitir que el compuesto penetre en las regiones corneal e interna del ojo, incluyendo, por ejemplo, cámara anterior, cámara posterior, cuerpo vítreo, humor acuoso, humor vítreo, córnea, iris/cilios, cristalino,

coroides/retina y esclerótica. El vehículo oftálmico farmacéuticamente aceptable puede ser, por ejemplo, una pomada, un aceite vegetal, o un material de encapsulación. También se puede inyectar un agente activo de la invención directamente en el humor vítreo y acuoso o el espacio subtenoniano.

5 Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril exenta de pirógenos, antes de su uso. Los compuestos también se pueden formular en composiciones rectales o vaginales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao y otros glicéridos.

10 Además de las formulaciones descritas anteriormente, las formas polimórficas también se pueden formular en forma de una preparación de liberación prolongada. Tales formulaciones de acción prolongada se pueden administrar por implante (por ejemplo, subcutáneo o intramuscular) o por inyección intramuscular. De ese modo, por ejemplo, las formas polimórficas se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, en forma de una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o en forma de derivados moderadamente solubles, por ejemplo, en forma de una sal moderadamente soluble.

Además, las formas polimórficas del Compuesto 1 se pueden suministrar usando un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido diversos materiales de liberación sostenida que conocen los expertos en la materia. Las cápsulas de liberación sostenida pueden liberar el compuesto, dependiendo de su naturaleza química, durante unas pocas semanas hasta más de 100 días.

Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender vehículos o excipientes en fase sólida o de gel. Algunos ejemplos de tales vehículos o excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina, y polímeros tales como polietilenglicoles.

IV. Métodos de uso de los polimorfos de la invención

Las formas polimórficas de las sales cristalinas del Compuesto 1 pueden ser útiles para mediar la actividad de poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP). Más particularmente, estas formas polimórficas pueden ser útiles como quimiosensibilizadores que mejoran la eficacia de la radioterapia o los fármacos citotóxicos cuyo mecanismo depende del daño en el ADN. Estos fármacos incluyen, pero no se limitan a, temozolomida (SCHERING), irinotecán (PFIZER), topotecán (GLAXO SMITHKLINE), cisplatino (BRISTOL MEYERS SQUIBB; AM PHARM PARTNERS; BEDFORD; GENSA SICOR PHARMS; PHARMACHEMIE), y clorhidrato de doxorrubicina (AM PHARM PARTNERS; BEDFORD; GENSA; SICOR PHARMS; PHARMACHEMIE; ADRIA; ALZA).

Las formas de sal polimórfica del Compuesto 1 también pueden ser útiles para mejorar la inducción de la expresión del gen Reg en células β y el gen HGF y, por lo tanto, estimular la proliferación de células β pancreáticas de los islotes de Langerhans y suprimir la apoptosis de las células. Además, las formas de sal polimórfica de la invención del Compuesto 1 pueden ser útiles para preparar cosméticos, por ejemplo, en lociones para después de tomar el sol.

Se pueden administrar cantidades terapéuticamente eficaces de los agentes de la invención, por lo general en forma de una composición farmacéutica, para tratar enfermedades mediadas por la modulación o la regulación de PARP. Una "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de un agente que, cuando se administra a un mamífero, incluyendo un ser humano, que necesita tal tratamiento, es suficiente para efectuar el tratamiento de una enfermedad mediada por la actividad de una o más enzimas PARP. De ese modo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto se refiere a una cantidad suficiente para modular, regular, o inhibir la actividad de una o más enzimas PARP de un modo tal que la patología que está mediada por esa actividad se reduce o alivia. La cantidad eficaz de un compuesto dado puede variar dependiendo de factores tales como la patología y su gravedad y la identidad y condiciones (por ejemplo, eso) del mamífero que necesita tratamiento, pero no obstante se puede determinar de forma rutinaria por el experto en la materia. "Tratar" se refiere al menos a la mitigación de una patología en un mamífero, incluyendo un ser humano, que está afectada, al menos en parte, por la actividad de una o más enzimas PARP e incluye: evitar que se produzca la patología en un mamífero, particularmente cuando se descubre que el mamífero está predispuesto a presentar la patología pero aún no se ha diagnosticado que la presenta; modular y/o inhibir la patología; y/o aliviar la patología. Algunas patologías a modo de ejemplo incluyen retinopatía diabética, glaucoma neuromuscular, artritis reumatoide, psoriasis, degeneración macular relacionada con la edad (AMD), y crecimiento celular anómalo, tal como cáncer. El cáncer incluye, pero no se limita a, mesotelioma, hepatobiliar (conducto hepático y biliar), un tumor primario o secundario del SNC, un tumor cerebral primario o secundario, cáncer de pulmón (NSCLC y SCLC), cáncer óseo, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de la cabeza o el cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, gastrointestinal (gástrico, colorrectal, y duodenal), cáncer de mama, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, cáncer testicular, leucemia crónica o aguda, leucemia mielóide crónica, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema

nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, linfoma no Hodgkin, tumores del eje espinal, glioma del tronco cerebral, adenoma de pituitaria, cáncer adrenocortical, cáncer de la vesícula biliar, mieloma múltiple, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores.

5 El crecimiento celular anómalo también incluye, pero no se limita a, enfermedades proliferativas benignas que incluyen, pero no se limitan a, psoriasis, hipertrofia prostática benigna o retinosis.

10 La actividad de las formas de sal polimórfica del Compuesto **1** como moduladoras de la actividad de PARP se puede medir mediante cualquiera de los métodos disponibles para los expertos en la materia, incluyendo ensayos *in vivo* y/o *in vitro*. Algunos ejemplos de ensayos adecuados para mediciones de actividad incluyen los que se describen en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.495.541 y el documento de Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos n.º 60/612,458.

15 Algunas realizaciones también se refieren a métodos terapéuticos para tratar una patología mediada por la actividad de PARP, por ejemplo, cáncer y diversas enfermedades y estados tóxicos que implican estrés oxidativo o inducido por óxido nítrico y la posterior hiperactivación de PARP. Tales afecciones incluyen, pero no se limitan a, trastornos neurológicos y neurodegenerativos (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer), trastornos cardiovasculares (por ejemplo, infarto de miocardio, lesión por isquemia-reperusión), disfunción vascular diabética, nefrotoxicidad inducida por cisplatino. En algunas realizaciones, los métodos terapéuticos incluyen administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que incluye cualquiera de las formas polimórficas, o las composiciones farmacéuticas, que se discuten en el presente documento.

25 Algunas realizaciones también se refieren a métodos terapéuticos de combinación para tratar una patología mediada por la actividad de PARP, que comprenden administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende cualquiera de las formas polimórficas, o las composiciones farmacéuticas, que se discuten en el presente documento, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más sustancias, tales como agentes antitumorales, agentes antiangiogénesis, inhibidores de transducción de señal, y agentes antiproliferativos, inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos de intercalación, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, antihormonas, y antiestrógenos. Tales sustancias incluyen, pero no se limitan a, las que se desvelan en los documentos de Publicación PCT con números WO 00/38715, WO 00/38716, WO 00/38717, WO 00/38718, WO 00/38719, WO 00/38730, WO 00/38665, WO 00/37107 y WO 00/38786.

35 Algunos ejemplos de agentes antitumorales incluyen temozolomida (SCHERING), irinotecán (PFIZER), topotecán (GLAXO SMITHKLINE), cisplatino (BRISTOL MEYERS SQUIBB; AM PHARM PARTNERS; BEDFORD; GENSLA; SICOR PHARMS; PHARMACHEMIE), y clorhidrato de doxorubicina (AM PHARM PARTNERS; BEDFORD; GENSLA; SICOR PHARMS; PHARMACHEMIE; ADRIA; ALZA).

40 Algunos ejemplos adicionales de agentes antitumorales incluyen inhibidores mitóticos, por ejemplo derivados de alcaloides de la vinca tales como vinblastina, vinorelbina, vindescina y vincristina; colchicinas, alcolcolchicina, halicondrina, éster de N-benzotrimetil-metilo del ácido colchicínico, dolastatina 10, maistansina, rizoxina, taxanos tales como taxol (paclitaxel), docetaxel (Taxotere), 2'-N-[3-(dimetilamino)propil]glutaramato (derivado de taxol), tiocolchicina, tritil, cisteína, tenipósido, metotrexato, azatioprina, fluorouracilo, citocina arabinósido, 2'-difluorodesoxicidina (gemcitabina), adriamicina y mitamicina. Agentes alquilantes, por ejemplo, carboplatino, oxiplatino, iroplatino, éster de etilo de N-acetil-DL-sarcosil-L-leucina (Asaley o Asalex), ácido 1,4-ciclohexadieno-1,4-dicarbámico, 2,5-bis(1-aziridinil)-3,6-dioxo-, éster de dietilo (diazicuona), 1,4-bis(metanosulfonilo)butano (bisulfán o leucosulfán), clorozotocina, clomesona, cianomorfolinodoxorrubicina, ciclodisona, dianhidroglactitol, fluorodopano, hepsulfam, mitomicina C, hicanonemitomocina C, mitozolamida, diclorhidrato de 1-(2-cloroetil)-4-(3-cloropropil)-piperazina, piperazinadiona, pipobromano, porfiromicina, mostaza de espirohidantoína, teroxirona, tetraplatino, tiotepa, trietilenomelamina, mostaza nitrogenada de uracilo, clorhidrato de bis(3-mesiloxipropil)amina, mitomicina, agentes de nitrosoureas tales como ciclohexil-cloroetilnitrosourea, metilciclohexil-cloroetilnitrosourea, 1-(2-cloroetil)-3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-nitrosourea, bis(2-cloroetil)nitrosourea, procarbazona, dacarbazina, compuestos relacionados con mostazas nitrogenadas tales como mecloroetamina, ciclofosfamida, ifosamida, melfalán, clorambucilo, fosfato de estramustina sódico, y estreptozaína. Antimetabolitos de ADN, por ejemplo 5-fluorouracilo, arabinósido de citosina, hidroxouracilo, 2-[(3-hidroxi-2-piridinil)metil]-hidrazinacarbotoamida, desoxifluorouridina, tiosemicarbazona de 5-hidroxi-2-formilpiridina, alfa-2'-desoxi-6-tioguanosina, glicinato de afidicolina, 5-azadesoxicidina, desoxirribósido de beta-tioguanina, ciclocitidina, guanazol, glicodialdehído de inosina, macbecina II, pirazolimadazol, cladribina, pentostatina, tioguanina, mercaptopurina, bleomicina, 2-clorodesoxiadenosina, inhibidores de timidilato sintasa tales como raltitrexed y pemetrexed disódico, clofarabina, floxuridina y fludarabina. Antimetabolitos de ADN/ARN, por ejemplo, L-alanosina, 5-azacitidina, acivicina, aminopterina y derivados de la misma tales como ácido N-[2-cloro-5-[[[2,4-di-amino-5-metil-6-quinazolinil]metil]amino]benzoil]-L-aspartico, ácido N-[4-[[[2,4-diamino-5-etil-6-quinazolinil]metil]amino]benzoil]-L-aspartico, ácido N-[2-cloro-4-[[[2, 4-diaminopteridinil]metil]amino]benzoil]-L-aspartico, antifol de Baker soluble, dicloroalilo de Lawsona, brequinar, floraf, dihidro-5-azacitidina, metotrexato, sal tetrasódica de ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspartico, pirazofurano, trimetrexato, plicamicina, actinomicina D, criptoficina,

y análogos tales como criptoficina-52 o, por ejemplo, uno de los antimetabolitos preferentes que se desvelan en el documento de Solicitud de Patente Europea n.º 239362 tales como ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-teno)-L-glutámico; inhibidores de factores de crecimiento; inhibidores del ciclo celular; antibióticos de intercalación, por ejemplo adriamicina y bleomicina; proteínas, por ejemplo interferón; y antihormonas, por ejemplo antiestrógenos tales como Nolvadex™ (tamoxifeno) o, por ejemplo antiandrógenos tales como Casodex™ (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilida). Tal tratamiento conjunto se puede conseguir por medio de dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento.

Algunos agentes antiangiogénesis incluyen inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa 2 de matriz), inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa 9 de matriz), e inhibidores de COX-II (ciclooxigenasa II). Algunos ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen CELEBREX™ (alecoxib), valdecoxib, y rofecoxib. Algunos ejemplos de inhibidores de metaloproteinasa de matriz útiles se describen en los documentos de Patente WO 96/33172 (publicado el 24 de octubre de 1996), WO 96/27583 (publicado el 7 de marzo de 1996), Publicación de Patente Europea n.º 97304971,1 (presentado el 8 de julio de 1997), Publicación de Patente Europea n.º 99308617,2 (presentado el 29 de octubre de 1999), WO 98/07697 (publicado el 26 de febrero de 1998), WO 98/03516 (publicado el 29 de enero de 1998), WO 98/34918 (publicado el 13 de agosto de 1998), WO 98/34915 (publicado el 13 de agosto de 1998), WO 98/33768 (publicado el 6 de agosto de 1998), WO 98/30566 (publicado el 16 de julio de 1998), Publicación de Patente Europea 606,046 (publicado el 13 de julio de 1994), Publicación de Patente Europea 931,788 (publicado el 28 de julio de 1999), WO 90/05719 (publicado el 31 de mayo de 1990), WO 99/52910 (publicado el 21 de octubre de 1999), WO 99/52889 (publicado el 21 de octubre de 1999), WO 99/29667 (publicado el 17 de junio de 1999), Solicitud Internacional PCT n.º PCT/IB98/01113 (presentado el 21 de julio de 1998), Publicación de Patente Europea n.º 99302232,1 (presentado el 25 de marzo de 1999), solicitud de patente de Gran Bretaña número 9912961,1 (presentado el 3 de junio de 1999), Solicitud Provisional de Estados Unidos n.º 60/148,464 (presentado el 12 de agosto de 1999), Patente de Estados Unidos n.º 5.863.949 (publicado el 26 de enero de 1999), Patente de Estados Unidos n.º 5.861.510 (publicado el 19 de enero de 1999), y Publicación de Patente Europea 780,386 (publicado el 25 de junio de 1997). Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferentes son los que tienen poca o ninguna actividad de inhibición de MMP-1. Más preferentemente, son los que inhiben selectivamente MMP-2 y/o MMP-9 con respecto a otras metaloproteinasas de matriz (es decir, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, y MMP-13).

Algunos ejemplos de inhibidores de MMP incluyen AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830, y los siguientes compuestos: ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxycarbamoil-ciclopentil)-amino]-propiónico; hidroxiamida de ácido 3-exo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; hidroxiamida de ácido (2R,3R) 1-[4-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidina-2-carboxílico; hidroxiamida de ácido 4-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahydro-pirano-4-carboxílico; ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxycarbamoil-ciclobutil)-amino]-propiónico; hidroxiamida de ácido 4-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahydro-piran-4-carboxílico; hidroxiamida de ácido 3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahydro-pirano-3-carboxílico; hidroxiamida de ácido (2R,3R) 1-[4-(4-fluoro-2-metil-benciloxi)-bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidina-2-carboxílico; ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxycarbamoil-1-metil-etil)-amino]-propiónico; ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(4-hidroxycarbamoil-tetrahydro-piran-4-il)-amino]-propiónico; hidroxiamida de ácido 3-exo-3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; hidroxiamida de ácido 3-endo-3-[4-(4-fluorofenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; hidroxiamida de ácido 3-[4-(4-fluorofenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahydro-furano-3-carboxílico; y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos e hidratos de los mismos.

Algunos ejemplos de inhibidores de transducción de señal incluyen agentes que pueden inhibir las respuestas de EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) tales como anticuerpos de EGFR, anticuerpos de EGF, y moléculas que son inhibidores de EGFR; inhibidores de VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular); e inhibidores del receptor de erbB2, tales como moléculas orgánicas o anticuerpos que se unen al receptor de erbB2, por ejemplo, HERCEPTIN™ (Genentech, Inc. de South San Francisco, California, USA).

Algunos inhibidores de EGFR incluyen, por ejemplo, los que se describen en los documentos de Patente WO 95/19970 (publicado el 27 de julio de 1995), WO 98/14451 (publicado el 9 de abril de 1998), WO 98/02434 (publicado el 22 de enero de 1998), y Patente de Estados Unidos n.º 5.747.498 (publicado el 5 de mayo de 1998). Algunos agentes inhibidores de EGFR incluyen, pero no se limitan a, los anticuerpos monoclonales C225 y anti-EGFR 22Mab (ImClone Systems Incorporated de Nueva York, Nueva York, USA), los compuestos ZD-1839 (AstraZeneca), BIBX-1382 (Boehringer Ingelheim), MDX-447 (Medarex Inc. de Annandale, New Jersey, USA), y OLX-103 (Merck & Co. de Whitehouse Station, New Jersey, USA), VRCTC-310 (Ventech Research) y la toxina de fusión con EGF (Seragen Inc. de Hopkinton, Massachusetts).

Los inhibidores de VEGF, por ejemplo SU-5416 y SU-6668 (Sugen Inc. de South San Francisco, California, USA), también se pueden combinar o administrar conjuntamente con la composición. Algunos ejemplos de inhibidores de VEGF se describen, por ejemplo, en los documentos de Patente WO 99/24440 (publicado el 20 de mayo de 1999), Solicitud Internacional PCT PCT/IB99/00797 (presentado el 3 de mayo de 1999), en WO 95/21613 (publicado el 17 de agosto de 1995), WO 99/61422 (publicado el 2 de diciembre de 1999), Patente de Estados Unidos n.º 5.834.504 (publicado el 10 de noviembre de 1998), WO 98/50356 (publicado el 12 de noviembre de 1998), Patente de Estados

Unidos n.º 5.883.113 (publicado el 16 de marzo de 1999), Patente de Estados Unidos n.º 5.886.020 (publicado el 23 de marzo de 1999), Patente de Estados Unidos n.º 5.792.783 (publicado el 11 de agosto de 1998), WO 99/10349 (publicado el 4 de marzo de 1999), WO 97/32856 (publicado el 12 de septiembre de 1997), WO 97/22596 (publicado el 26 de junio de 1997), WO 98/54093 (publicado el 3 de diciembre de 1998), WO 98/02438 (publicado el 22 de enero de 1998), WO 99/16755 (publicado el 8 de abril de 1999), y WO 98/02437 (publicado el 22 de enero de 1998). Otros ejemplos de algunos inhibidores de VEGF específicos son IM862 (Cytran Inc. de Kirkland, Washington, USA); el anticuerpo monoclonal anti-VEGF bevacizumab (Genentech, Inc. de South San Francisco, California); y angiozima, una ribozima sintética de Ribozyme (Boulder, Colorado) y Chiron (Emeryville, California).

Los inhibidores del receptor de ErbB2, tales como GW-282974 (Glaxo Wellcome pic), y los anticuerpos monoclonales AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. de The Woodlands, Texas, USA) y 2B-1 (Chiron), se pueden administrar en combinación con la composición. Tales inhibidores de erbB2 incluyen, pero no se limitan a, los que se describen en los documentos de Patente WO 98/02434 (publicado el 22 de enero de 1998), WO 99/35146 (publicado el 15 de julio de 1999), WO 99/35132 (publicado el 15 de julio de 1999), WO 98/02437 (publicado el 22 de enero de 1998), WO 97/13760 (publicado el 17 de abril de 1997), WO 95/19970 (publicado el 27 de julio de 1995), Patente de Estados Unidos n.º 5.587.458 (publicado el 24 de diciembre de 1996), y Patente de Estados Unidos n.º 5.877.305 (publicado el 2 de marzo de 1999). También se describen inhibidores del receptor de ErbB2 útiles en la presente invención en el documento de Solicitud Provisional de Estados Unidos n.º 60/117,341, presentado el 27 de enero de 1999, y en el documento de Solicitud Provisional de Estados Unidos n.º 60/117,346, presentado el 27 de enero de 1999.

Otros agentes antiproliferativos se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la enzima farnesil proteína transferasa e inhibidores de la tirosina quinasa receptora PDGFr, incluyendo los compuestos que se desvelan y reivindican en los siguientes documentos de solicitud de patente de Estados Unidos: 09/221946 (presentado el 28 de diciembre de 1998); 09/454058 (presentado el 2 de diciembre de 1999); 09/501163 (presentado el 9 de febrero de 2000); 09/539930 (presentado el 31 de marzo de 2000); 09/202796 (presentado el 22 de mayo de 1997); 09/384339 (presentado el 26 de agosto de 1999); y 09/383755 (presentado el 26 de agosto de 1999); y los compuestos que se desvelan y reivindican en los siguientes documentos de solicitud de patente provisional de Estados Unidos: 60/168207 (presentado el 30 de noviembre de 1999); 60/170119 (presentado el 10 de diciembre de 1999); 60/177718 (presentado el 21 de junio de 2000); 60/168217 (presentado el 30 de noviembre de 1999), y 60/200834 (presentado el 1 de mayo de 2000).

Las composiciones de la invención también se pueden usar con otros agentes útiles en el tratamiento de crecimiento celular anómalo o cáncer, que incluyen, pero no se limitan a, agentes capaces de potenciar las respuestas inmunes antitumorales, tales como anticuerpos frente a CTLA4 (antígeno 4 de linfocito citotóxico), y otros agentes capaces de bloquear CTLA4; y agentes antiproliferativos tales como otros inhibidores de farnesil proteína transferasa. Algunos anticuerpos específicos frente a CTLA4 que se pueden usar en la presente invención incluyen los que se describen en el documento de Solicitud Provisional de Estados Unidos 60/113,647 (presentado el 23 de diciembre de 1998).

Ejemplos

Los ejemplos que siguen a continuación ilustrarán adicionalmente la preparación y la caracterización de las distintas formas de sal polimórfica del Compuesto **1**, pero no se pretende que limiten el ámbito de la invención que se reivindica en el presente documento. A menos que se indique otra cosa, todas las temperaturas se exponen en grados Celsius y todas las partes y porcentajes son en peso.

Ejemplo 1: Preparación de una sal de maleato del Compuesto **1**, Forma A de polimorfo de maleato.

Se preparó una solución del Compuesto **1** (100,8 mg; 0,31 mmol) en alcohol isopropílico/agua 80/20 v/v (25 ml) por disolución del sólido en los medios líquidos con agitación en condiciones ambientales (20-25 °C). Una solución de ácido maleico (25,13 mg; 0,22 mmol) en un volumen mínimo de alcohol isopropílico/agua 80/20 v/v se preparó como se ha indicado anteriormente. Se añadieron 17,26 ml de la solución del Compuesto **1** lentamente a la solución de ácido maleico con agitación en condiciones ambientales para proporcionar una solución equimolar del Compuesto **1** y ácido maleico. La solución resultante se mantuvo en agitación durante 24 horas en condiciones ambientales, seguido de la adición de hexano (6 ml) y almacenamiento a -20 °C durante 24 horas; se produjo la cristalización durante este período de tiempo. Después de filtración y lavado con alcohol isopropílico/agua 80/20 v/v, el producto se secó al vacío a 40 °C que proporcionó aproximadamente 100 mg de material cristalino.

Ejemplo 2: Preparación de una sal de maleato del Compuesto **1**, Forma B de polimorfo de maleato, usando Etanol.

Se preparó una solución del Compuesto **1** (10 g; 30,9 mmol) en etanol (450 ml) por calentamiento a reflujo en un vaso de reacción con camisa con agitación de cabecera. Una solución de ácido maleico (3,95 g, 1,1 eq.) en etanol (20 ml) se añadió gota a gota durante 1 hora a 80 °C; se produjo la cristalización durante este período de tiempo. La suspensión se enfrió a 0,5 °C/min y se aisló a 0 °C después de 1 hora de granulación. Después de filtración y lavado con etanol (50 ml), el producto se secó al vacío a 50 °C para formar 12 g del producto cristalino (89 % de rendimiento teórico).

Ejemplo 3: Preparación de una sal de maleato del Compuesto 1, Forma B de polimorfo de maleato, usando alcohol isopropílico.

- 5 Se preparó una solución del Compuesto **1** (18 g; 55,7 mmol) en alcohol isopropílico (1500 ml) por calentamiento en un vaso de reacción con camisa con agitación de cabecera. Se preparó una solución de ácido maleico (7,11 g, 1,1 eq.) en alcohol isopropílico (100 ml) y se añadió gota a gota (durante 1 hora) seguido de la adición de cristales de semilla del compuesto del título (45 mg). Una vez se completó la adición, la suspensión se enfrió a 0 °C (a velocidad natural) y se granuló durante 2 días. Después de filtración el producto se secó al vacío a 50 °C para formar 23,7 g de un producto cristalino (97 % de rendimiento teórico).

Ejemplo 4: Preparación de una sal de S-camsilato del Compuesto 1, Forma A de polimorfo S-camsilato, usando tetrahidrofurano.

- 15 Se suspendió el Compuesto **1** (20 g) a reflujo en tetrahidrofurano (42 ml) y agua (40 ml) en un vaso de reacción con camisa con agitación de cabecera, y permaneció en forma de una suspensión base libre. Se añadió lentamente solución de ácido S-alcanforsulfónico (17,25 g en 20 ml de agua) lentamente durante aproximadamente 10 minutos, para formar una solución de color amarillo claro, que se mantuvo a reflujo durante 30 minutos. A continuación se añadió agua (135 ml), durante aproximadamente 20 minutos, manteniendo el reflujo. La suspensión de color amarillento resultante se enfrió a 10 °C y se granuló a esta temperatura para mejorar la cristalinidad y el rendimiento durante una cantidad de tiempo adecuada. El experto en la materia puede seleccionar los tiempos de granulación adecuados. Los tiempos de granulación habituales pueden variar, por ejemplo, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas. Los sólidos filtrados se lavaron con agua fría (20 ml) y se secaron al vacío a 50 °C para dar el producto final.

Ejemplo 5: Preparación de una sal de S-camsilato del Compuesto 1, Forma A de polimorfo S-camsilato, usando alcohol isopropílico.

- 30 Se preparó una solución del Compuesto **1** (982,5 mg; 3,03 mmol) en alcohol isopropílico (225 ml) por disolución del sólido en los medios líquidos con agitación en condiciones ambientales (20-25 °C). Se preparó una solución de ácido S-alcanforsulfónico (53,81 mg) en un volumen mínimo de alcohol isopropílico como se ha indicado anteriormente. Se añadieron lentamente 17,16 ml de la solución de Compuesto **1** a la solución de ácido maleico con agitación en condiciones ambientales para proporcionar una solución equimolar del Compuesto **1** y ácido S-alcanforsulfónico. La solución se mantuvo en agitación durante 48 horas en condiciones ambientales; se produjo la cristalización durante este período de tiempo. Después de filtración y lavado con alcohol isopropílico, el producto se secó al vacío a 40 °C que proporcionó aproximadamente 75 mg de material cristalino.

Ejemplo 6: Caracterización de la sal de S-camsilato del Compuesto 1, Forma A de polimorfo y la sal de maleato del Compuesto 1, Forma B de polimorfo mediante difracción de rayos X de polvo (PXRD).

- 40 Los patrones de difracción de rayos X de polvo, que se muestran en la Figuras 3, 4, 9, y 10, se determinaron usando un difractómetro de rayos X de polvo D4 de Bruker-AXS Ltd. equipado con un cambiador de muestras automático, un goniómetro theta-theta, rendija de divergencia de haz automática, y un detector PSD Vantec-1. La muestra se preparó para el análisis por montaje, en una cavidad de bajo fondo, de la especie montada en una oblea de silicio. La especie se hizo girar mientras se irradiaba con rayos X K- α_1 de cobre (longitud de onda = 1,5406 Å) con el tubo de rayos X operado a 40 kV/35 mA. Los análisis se llevaron a cabo con el goniómetro funcionando en el ajuste de modo continuo durante una cuenta de 0,2 segundos por etapa de 0,018° para un intervalo dos theta de 2° a 55°. Los picos se alinearon frente a los calculados para el patrón de polvo simulado.

Ejemplo 7: Caracterización de la sal de maleato del Compuesto 1, Forma A de polimorfo mediante difracción de rayos X de polvo (PXRD).

- 50 La medición del patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD), que se muestra en la Figura 1, se realizó en un difractómetro Bruker D5000 usando radiación de cobre (CuK α , longitud de onda: 1,54056 Å). La tensión y el amperaje el tubo se ajustaron a 40 kV y 40 mA, respectivamente. Las rendijas de divergencia y dispersión se ajustaron a 1 mm, y la rendija receptora se ajustó a 0,6 mm. La radiación difractada se detectó mediante un detector Kevex PSI. Se usó un barrido continuo theta-dos theta a 2,4 grados/min (1 segundo/0,04 etapas de grado) de 3,0 a 40 grados 2 θ . Se analizó un patrón de alúmina para comprobar la alineación del instrumento. Las muestras se prepararon colocándolas en un portamuestras de cuarzo.

Ejemplo 8: Caracterización de la sal de S-camsilato del Compuesto 1, Forma B de polimorfo mediante difracción de rayos X de polvo (PXRD).

- 65 El patrón de difracción de rayos X de polvo, que se muestra en la Figura 15, se obtuvo usando un difractómetro de rayos X de polvo D8 Advance de Bruker AXS Ltd. equipado con óptica de espejo Gobel, una etapa de calentamiento de muestra individual y un detector sensible a la posición (PSD). Cada especie se irradió con rayos X K- α_1 de cobre

(longitud de onda = 1,5406 Å) con el tubo de rayos X operado a 40 kV/40 mA. El análisis se llevó a cabo con el goniómetro funcionando en el ajuste de modo continuo para una cuenta de 0,2 segundos por etapa de 0,014° en un intervalo de 3° a 35° 2θ. La medición se llevó a cabo a 150 °C con la temperatura controlada usando un controlador de temperatura sycos-H-HOT de Ansycos.

5

Ejemplo 9: Caracterización de la sal de maleato del Compuesto 1, Forma B de polimorfo mediante resonancia magnética nuclear en estado sólido (RMNes).

Los espectros se recogieron a temperatura y presión ambiente en una sonda de CPMAS BL de 4 mm de Bruker-Biospin ubicada en un espectrómetro de RMN DSX a 500 MHz (frecuencia de ¹H) de Bruker-Biospin de calibre ancho. El rotor empaquetado se orientó con el ángulo mágico y se hizo girar a 15,0 kHz. El espectro en estado sólido de ¹³C, que se muestra en la Figura 5, se recogió usando giro a ángulo mágico con polarización cruzada y desacoplamiento de protón (CPMAS). El tiempo de contacto de polarización cruzada se ajustó a 2,0 ms. Se aplicó un campo de desacoplamiento de protón de aproximadamente 85 kHz. Se recogieron 4096 barridos con un retraso de reciclado de 14 segundos. Se usó como referencia para el espectro de carbono un patrón externo de adamantano cristalino, ajustando su resonancia campo arriba a 29,5 ppm. El espectro en estado sólido de ¹⁹F, que se muestra en la Figura 6, se recogió usando un experimento de giro a ángulo mágico con desacoplamiento de protón (MAS). Se aplicó un campo de desacoplamiento de protón de aproximadamente 85 kHz. Se recogieron 128 barridos con un retraso de reciclado de 140 segundos. Se usó como referencia para el espectro de flúor un patrón externo de ácido trifluoroacético (50 % v/v en H₂O), ajustando su resonancia a -76,54 ppm.

Ejemplo 10: Caracterización de la sal de S-camsilato del Compuesto 1, Forma A de polimorfo mediante resonancia magnética nuclear en estado sólido (RMNes).

Se empaquetaron fuertemente aproximadamente 80 mg de muestra en un rotor de ZrO₂ de 4 mm. Los espectros se recogieron a temperatura y presión ambiente en una sonda de CPMAS BL de 4 mm de Bruker-Biospin ubicada en un espectrómetro de RMN DSX a 500 MHz (frecuencia de ¹H) de Bruker-Biospin de calibre ancho. El rotor empaquetado se orientó con el ángulo mágico y se hizo girar a 15,0 kHz. El espectro en estado sólido de ¹³C, que se muestra en la Figura 11, se recogió usando giro a ángulo mágico con polarización cruzada y desacoplamiento de protón (CPMAS). El tiempo de contacto de polarización cruzada se ajustó a 2,0 ms. Se aplicó un campo de desacoplamiento de protón de aproximadamente 85 kHz. Se recogieron 2048 barridos con un retraso de reciclado de 6 segundos. Se usó como referencia para el espectro de carbono un patrón externo de adamantano cristalino, ajustando su resonancia campo arriba a 29,5 ppm. El espectro en estado sólido de ¹⁹F, que se muestra en la Figura 12, se recogió usando un experimento de giro a ángulo mágico con desacoplamiento de protón (MAS). Se aplicó un campo de desacoplamiento de protón de aproximadamente 85 kHz. Se recogieron 256 barridos con un retraso de reciclado de 28 segundos. Se usó como referencia para el espectro de flúor un patrón externo de ácido trifluoroacético (50 % v/v en H₂O), ajustando su resonancia a -76,54 ppm.

Ejemplo 11: Caracterización de los polimorfos del Compuesto 1 mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC).

La calorimetría diferencial de barrido de los diversos polimorfos, que se muestra en la Figuras 2, 7, 13, y 24-27, se llevó a cabo usando un equipo TA Instruments Q1000 o un equipo Mettler Instruments DSC822. Las muestras (de 1 a 2 mg) se calentaron en un portamuestras de aluminio rizado desde 20 °C a 10 °C por minuto con una purga de gas nitrógeno, hasta tanto como aproximadamente 320 °C.

Ejemplo 12: Caracterización de los polimorfos del Compuesto 1 mediante adsorción dinámica de vapor (DVS).

La higroscopicidad, que se muestra en la Figuras 8 y 14, se midió usando un Analizador de Adsorción Automatizado modelo DVS-1, fabricado por Surface Measurements Systems Ltd. UK. Se expuso el sólido (20-25 mg) a un entorno controlado de humedad relativa (% de HR) y temperatura (30 °C), y se registró el cambio de peso durante el tiempo. Se hizo variar la humedad en etapas de un 0 a un 90 % de HR en intervalos de un 15 % de HR. Se consiguió una tasa de adsorción de un 0,0005 %/min promediada durante 10 min en cada humedad antes de la exposición a la siguiente humedad en el método.

Ejemplo 13: Preparación de una forma de dosificación sólida de la sal de S-camsilato del Compuesto 1, Forma A de polimorfo.

La Forma A de polimorfo de sal de S-camsilato del Compuesto 1 se formuló en comprimidos de liberación inmediata. La composición formulada contenía los siguientes componentes:

Componente:	Cantidad/unidad: (%)
Polimorfo de Forma A de polimorfo de S-camsilato del Compuesto 1	17,18
Celulosa microcristalina	52,55

(continuación)

Componente:	Cantidad/unidad: (%)
Fosfato dicálcico anhidro	26,27
Almidón glicolato sódico (tipo A)	3
Estearato de magnesio	1
Total:	100

La composición formulada se caracterizó mediante el patrón de PXRD que se muestra en la Figura 16.

- 5 Se puede preparar una formulación igual o similar que la indicada anteriormente usando polimorfos de sal de maleato, de un modo tal que se mantenga una cantidad igual o similar de concentración de fármaco base libre en la formulación de sal de maleato que en la formulación anterior.

Ejemplo 14: Estabilidad física de la Forma B de polimorfo de maleato.

- 10 Se midió un patrón de PXRD para la Forma B de polimorfo de maleato en: 1) un punto temporal inicial y 2): dos semanas después de almacenamiento a 70 °C con un 75 % de humedad relativa (HR). El patrón de PXRD de la Forma B de polimorfo de maleato no cambió significativamente después de dos semanas de almacenamiento a 70 °C con un 75 % de humedad relativa. Esto demuestra que la Forma B de polimorfo de maleato existe en una forma físicamente estable.

Ejemplo 15: Estabilidad física de la Forma A de polimorfo de S-camsilato.

- 20 Se midió un patrón de PXRD para la Forma A de polimorfo de S-camsilato en: 1) un punto temporal inicial y 2): dos semanas después de almacenamiento a 70 °C con un 75 % de humedad relativa (HR). El patrón de PXRD de la Forma A de polimorfo de S-camsilato no cambió significativamente después de dos semanas de almacenamiento a 70 °C con un 75 % de humedad relativa. Esto demuestra que la Forma B de polimorfo de maleato existe en una forma físicamente estable.

Ejemplo 16: Preparación de una sal de S-camsilato del Compuesto 1, Forma C de polimorfo de S-camsilato.

- 30 Se preparó una suspensión de la Forma A de polimorfo de S-camsilato (1 g) en alcohol isopropílico:agua (10 ml; 40:60 % v/v). La suspensión se calentó a 70 °C durante un período de 10 minutos para obtener una solución. La solución se enfrió a 25 °C para obtener una solución supersaturada. Se añadieron alcohol isopropílico:agua (25 ml; 10:90 % v/v) y agua (30 ml). La solución supersaturada resultante se transfirió a un evaporador rotatorio y el disolvente se retiró al vacío (50 mbar) a 70 °C. Se formó y se aisló un precipitado (0,6 g).

Ejemplo 17: Preparación de una sal de 1R:1S-camsilato.

- 35 Se preparó una suspensión del Compuesto 1 (1,5 g) en alcohol isopropílico:agua (25 ml; 40:60 % v/v). Se añadieron ácido R-alcanforsulfónico (0,65 g) y ácido S-alcanforsulfónico (0,65 g), en forma de una solución, en agua (1,5 ml). La suspensión se calentó a 70 °C durante un período de 10 minutos. La solución resultante se enfrió a 0 °C durante un período de 10 minutos. Cristalizó un sólido después de mantener esta solución a una temperatura de 0 °C durante una hora. Esto dio como resultado la formación de una suspensión. Esta suspensión se granuló durante un total de 36 horas. Los cristales se filtraron y se lavaron con agua y a continuación se secaron durante una noche a 50 °C para proporcionar un polvo de color amarillo pálido (1,9 g).

Ejemplo 18: Preparación de una sal de 1R:9S-camsilato.

- 45 Se preparó una suspensión del Compuesto 1 (1,5 g) en alcohol isopropílico:agua (25 ml; 40:60 % v/v). Se añadieron ácido R-alcanforsulfónico (0,13 g) y ácido S-alcanforsulfónico (1,17 g), en forma de una solución, en agua (1,5 ml). La suspensión se calentó a 70 °C durante un período de 10 minutos. La solución resultante se enfrió a 10 °C durante un período de 10 minutos. Cristalizó un sólido después de mantener esta solución a una temperatura de 10 °C durante una hora. Esto dio como resultado la formación de una suspensión. Esta suspensión se granuló durante un total de 48 horas. Los cristales se filtraron y se lavaron con agua y a continuación se secaron durante una noche a 50 °C para proporcionar un polvo de color amarillo pálido.

Ejemplo 19: Preparación de una sal de 1R:3S-camsilato.

- 55 Se preparó una suspensión del Compuesto 1 (1,5 g) en alcohol isopropílico:agua (25 ml; 40:60 % v/v). Se añadieron ácido R-alcanforsulfónico (0,325 g) y ácido S-alcanforsulfónico (0,975 g), en forma de una solución, en agua (1,5 ml). La suspensión se calentó a 70 °C durante un período de 10 minutos. La solución resultante se enfrió a 10 °C durante un período de 10 minutos. Cristalizó un sólido después de mantener esta solución a una temperatura de 10 °C. Esto

dio como resultado la formación de una suspensión. Esta suspensión se granuló durante un total de 4 horas. Los cristales se filtraron y se lavaron con agua y a continuación se secaron durante una noche a 50 °C para proporcionar un polvo de color amarillo pálido.

5 Ejemplo 20: Preparación de una sal de 1R:7S-camsilato.

Se preparó una suspensión del Compuesto **1** (1,5 g) en alcohol isopropílico:agua (25 ml; 40:60 % v/v). Se añadieron ácido R-alcanforsulfónico (0,16 g) y ácido S-alcanforsulfónico (1,14 g), en forma de una solución, en agua (1,5 ml). La suspensión se calentó a 70 °C durante un período de 10 minutos. La solución resultante se enfrió a 10 °C durante un período de 10 minutos. Cristalizó un sólido después de mantener esta solución a una temperatura de 10 °C. Esto dio como resultado la formación de una suspensión. Esta suspensión se granuló durante un total de 4 horas. Los cristales se filtraron y se lavaron con agua y a continuación se secaron durante una noche a 50 °C para proporcionar un polvo de color amarillo pálido.

15 Ejemplo 21: Preparación de una sal de R-camsilato del Compuesto **1, Forma A de polimorfo de R-camsilato.**

Se preparó una suspensión del Compuesto **1** (1,5 g) en alcohol isopropílico:agua (25 ml; 40:60 % v/v). Se añadió ácido R-alcanforsulfónico (1,3 g), en forma de una solución, en agua (1,5 ml). La suspensión se calentó a 70 °C durante un período de 10 minutos. La solución resultante se enfrió a 10 °C durante un período de 10 minutos. Cristalizó un sólido después de mantener esta solución a una temperatura de 10 °C. Esto dio como resultado la formación de una suspensión. Esta suspensión se granuló durante un total de 4 horas. Los cristales se filtraron y se lavaron con agua y a continuación se secaron durante una noche a 50 °C para proporcionar un polvo de color amarillo pálido.

25 Ejemplo 22: Caracterización de la sal de S-camsilato del Compuesto **1, Forma C de polimorfo, la sal de 1R:1S-camsilato, la sal de 1R:9S-camsilato, la sal de 1R:3S-camsilato, la sal de 1R:7S-camsilato, y la sal de R-camsilato del Compuesto **1**, Forma A de polimorfo de R-camsilato mediante difracción de rayos X de polvo (PXRD).**

Los patrones de difracción de rayos X de polvo, que se muestran en la Figuras 18-23, se determinaron usando un difractómetro de rayos X de polvo D4 de Bruker-AXS Ltd. equipado con un cambiador de muestras automático, un goniómetro theta-theta, rendija de divergencia de haz automática, y un detector PSD Vantec-1. La muestra se preparó para el análisis por montaje, en una cavidad de bajo fondo, de la especie montada en una oblea de silicio. La especie se hizo girar mientras se irradiaba con rayos X K-alfa, de cobre (longitud de onda = 1,5406 Å) con el tubo de rayos X operado a 40 kV/35 mA. Los análisis se llevaron a cabo con el goniómetro funcionando en el ajuste de modo continuo durante una cuenta de 0,2 segundos por etapa de 0,018° para un intervalo dos theta de 2° a 55°. Los picos se alinearon frente a los calculados para el patrón de polvo simulado. Alternativamente, los picos se alinearon usando un material de referencia interno, tal como sílice o corindón (Al₂O₃), mezclado con la muestra en polvo antes del análisis.

40 Ejemplo 23: Caracterización de la sal de S-camsilato del Compuesto **1, Forma C de polimorfo, mediante resonancia magnética nuclear en estado sólido (RMNes).**

Se empaquetaron fuertemente aproximadamente 80 mg de muestra en un rotor de ZrO₂ de 4 mm. Los espectros se recogieron en condiciones ambientales en una sonda de CPMAS BL de 4 mm de Bruker-Biospin ubicada en un espectrómetro de RMN DSX a 500 MHz (frecuencia de ¹H) de Bruker-Biospin de calibre ancho. El rotor empaquetado se orientó con el ángulo mágico y se hizo girar a 15,0 kHz. El espectro en estado sólido de ¹³C, que se muestra en la Figura 28, se recogió usando un experimento de giro a ángulo mágico con polarización cruzada y desacoplamiento de protón (CPMAS). El tiempo de contacto de polarización cruzada se ajustó a 2,0 ms. Se aplicó un campo de desacoplamiento de protón de aproximadamente 85 kHz durante la adquisición. Se recogieron un mínimo de 2048 barridos con un retraso de reciclado de 7 segundos. Se usó como referencia para el espectro de carbono un patrón externo de adamantano cristalino, ajustando su resonancia campo arriba a 29,5 ppm. El espectro en estado sólido de ¹⁹F, que se muestra en la Figura 29, se recogió usando un experimento de giro a ángulo mágico con desacoplamiento de protón (MAS). Se aplicó un campo de desacoplamiento de protón de aproximadamente 85 kHz durante la adquisición. Se recogieron un mínimo de 128 barridos con un retraso de reciclado de 30 segundos. Se usó como referencia para el espectro de flúor un patrón externo de ácido trifluoroacético (50 % v/v en H₂O), ajustando su resonancia a -76,54 ppm.

Ejemplo 24: Caracterización de la sal de 1R:1S-camsilato y la sal de 1R:9S-camsilato mediante resonancia magnética nuclear en estado sólido (RMNes).

Se empaquetaron fuertemente aproximadamente 80 mg de cada muestra en un rotor de ZrO₂ de 4 mm. Los espectros se recogieron en condiciones ambientales en una sonda de CPMAS BL de 4 mm de Bruker-Biospin ubicada en un espectrómetro de RMN DSX a 500 MHz (frecuencia de ¹H) de Bruker-Biospin de calibre ancho. El rotor empaquetado se orientó con el ángulo mágico y se hizo girar a 15,0 kHz. Los espectros en estado sólido de ¹³C, que se muestran en las Figuras 30 y 32, se recogieron usando un experimento de giro a ángulo mágico con polarización cruzada y desacoplamiento de protón (CPMAS). El tiempo de contacto de polarización cruzada se ajustó a 2,0 ms. Se aplicó un campo de desacoplamiento de protón de aproximadamente 85 kHz durante la adquisición. Se recogieron un mínimo

de 2048 barridos con un retraso de reciclado de 6 segundos. Se usó como referencia para los espectros de carbono un patrón externo de adamantano cristalino, ajustando su resonancia campo arriba a 29,5 ppm. Los espectros en estado sólido de ^{19}F , que se muestran en las Figuras 31 y 33, se recogieron usando un experimento de giro a ángulo mágico con desacoplamiento de protón (MAS). Se aplicó un campo de desacoplamiento de protón de aproximadamente 85 kHz durante la adquisición. Se recogieron un mínimo de 128 barridos con un retraso de reciclado de 30 segundos. Se usó como referencia para los espectros de flúor un patrón externo de ácido trifluoroacético (50 % v/v en H_2O), ajustando su resonancia a -76,54 ppm.

Ejemplo 25: Caracterización de las sales y los polimorfos del Compuesto 1 mediante espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR).

Los espectros de IR se adquirieron usando un espectrómetro de FTIR Nexus de ThermoNicolet equipado con un accesorio de ATR de reflexión individual 'DurasamplIR' (superficie de diamante sobre un sustrato de seleniuro de cinc) y un detector de KBr d-TGS. Los espectros se recogieron con una resolución de 2 cm^{-1} y una coadición de 512 barridos. Se usó apodización de Happ-Genzel. Debido a que los espectros de FT-IR se registraron usando ATR de reflexión individual, no se requirió ninguna preparación de muestra. Por lo general, del uso de FT-IR mediante ATR hará que las intensidades relativas de las bandas de infrarrojo difieran de las observadas en un espectro de FT-IR mediante transmisión que usa preparaciones de muestra en un disco de KBr o suspensión espesa de nujol. Debido a naturaleza de FT-IR mediante ATR, las bandas con menor número de onda son por lo general más intensas que las de mayor número de onda. El error experimental, a menos que se indique otra cosa, fue $\pm 2\text{ cm}^{-1}$.

Ejemplo 26: Caracterización de las sales y los polimorfos del Compuesto 1 mediante espectroscopía Raman por transformada de Fourier (FT-Raman).

Los espectros Raman se recogieron usando un espectrómetro de FT-IR Vertex70 de Bruker con un módulo de Raman RamII equipado con un láser de NdYAG a 1064 nm y un detector de LN-Germanio. Todos los espectros se registraron usando una resolución de 2 cm^{-1} y una apodización de 4 términos de Blackman-Harris. La potencia del láser fue de 250 mW y se coañadieron 1024 barridos.

Ejemplo 27: Preparación de la forma amorfa de la sal de S-camsilato del Compuesto 1.

Se preparó una solución de la Forma A de polimorfo de S-camsilato (150 mg) en tBA:agua (50 ml; 60:40 % v/v) a temperatura ambiente. La solución se congeló mediante agitación por rotación en un baño de hielo seco-acetona durante un período de 4-5 minutos para obtener una capa congelada espesa en los laterales del matraz de muestra. El condensador del liofilizador se enfrió a $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se conectó el vacío. El matraz de muestra con la solución congelada se unió rápidamente al puerto de una válvula o cámara de secado. Se creó vacío por apertura de la ventilación de la cámara. La forma amorfa de la sal de S-camsilato del Compuesto 1 se aisló después de secado durante una noche a temperatura ambiente.

Ejemplo 28: Caracterización de la forma amorfa de la sal de S-camsilato del Compuesto 1 mediante difracción de rayos X de polvo (PXRD).

El patrón de difracción de rayos X de polvo se obtuvo usando un difractómetro de rayos X de polvo D4 de Bruker-AXS Ltd. equipado con un cambiador de muestras automático, un goniómetro theta-theta, rendija de divergencia de haz automática, y un detector LynxEye. La muestra se preparó para el análisis por montaje, en una cavidad de bajo fondo, de la especie montada en una oblea de silicio. La especie se hizo girar mientras se irradiaba con rayos X K-alfa₁ de cobre (longitud de onda = 1,5406 Ångströms) con el tubo de rayos X operado a 40 kV/40 mA. Los análisis se llevaron a cabo con el goniómetro funcionando en el ajuste de modo continuo durante una cuenta de 0,3 segundos por etapa de $0,020^{\circ}$ para un intervalo dos theta de 3° a 40° . El difractograma de PXRD, que se muestra en la Figura 34, exhibe un pico ancho que tiene una base que se extiende de aproximadamente $5^{\circ} 2\theta$ a aproximadamente $40^{\circ} 2\theta$.

Ejemplo 29: Caracterización de la forma amorfa de la sal de S-camsilato del Compuesto 1 mediante resonancia magnética nuclear en estado sólido (RMNes).

Se empaquetaron fuertemente aproximadamente 80 mg de muestra en un rotor de ZrO_2 de 4 mm. Los espectros se recogieron en condiciones ambientales en una sonda de CPMAS BL de 4 mm de Bruker-Biospin ubicada en un espectrómetro de RMN DSX a 500 MHz (frecuencia de ^1H) de Bruker-Biospin de calibre ancho. El rotor empaquetado se orientó con el ángulo mágico y se hizo girar a 15,0 kHz. El rotor se enfrió con una corriente directa de nitrógeno que tenía una temperatura de salida de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. El espectro en estado sólido de ^{13}C , que se muestra en la Figura 35, se recogió usando un experimento de giro a ángulo mágico con polarización cruzada y desacoplamiento de protón (CPMAS). El tiempo de contacto de polarización cruzada se ajustó a 2,0 ms. Se aplicó un campo de desacoplamiento de protón de aproximadamente 85 kHz durante la adquisición. Se recogieron 10240 barridos con un retraso de reciclado de 5,5 segundos. Se usó como referencia para el espectro de carbono un patrón externo de adamantano cristalino, ajustando su resonancia campo arriba a 29,5 ppm. El espectro en estado sólido de ^{19}F , que se muestra en la Figura 36, se recogió usando un experimento de giro a ángulo mágico con desacoplamiento de protón (MAS). Se aplicó un campo de desacoplamiento de protón de aproximadamente 85 kHz durante la adquisición. Se recogieron

512 barridos con un retraso de reciclado de 5,5 segundos. Se usó como referencia para el espectro de flúor un patrón externo de ácido trifluoroacético (50 % v/v en H₂O), ajustando su resonancia a -76,54 ppm.

Ejemplo 30: Caracterización de la forma amorfa de la sal de S-camsilato del Compuesto 1 mediante espectroscopía Raman.

Los espectros Raman se recogieron usando un accesorio de FT-Raman Nicolet NXR unido al banco de FT-IR. El espectrómetro se equipó con un láser de Nd:YAG a 1064 nm y un detector de germanio enfriado con nitrógeno líquido. Antes de la adquisición de los datos, se llevaron a cabo verificaciones del rendimiento y la calibración del instrumento usando poliestireno. Las muestras se analizaron en tubos de vidrio de RMN que se hicieron girar durante la recogida espectral. Los espectros se recogieron usando una potencia de láser de 0,5 W y 100 barridos coañadidos. El intervalo de recogida fue 3700-300 cm⁻¹. Todos los espectros se registraron usando una resolución de 4 cm⁻¹ y apodización de Happ-Genzel.

Se registraron dos espectros distintos para cada muestra, que posteriormente se promediaron y la intensidad se normalizó antes de la selección de picos. Los picos se identificaron manualmente usando el software Thermo Nicolet Omnic 7.3a. La posición de los picos se seleccionó en el máximo del pico, y los picos solo se identificaron como tales si tenían pendiente a cada lado; no se incluyeron los hombros en los picos. La posición de pico se redondeó al número entero más cercano.

Ejemplo 31: Caracterización de la forma amorfa de la sal de S-camsilato del Compuesto 1 mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC).

La calorimetría diferencial de barrido (DSC), que se muestra en la Figura 38, se llevó a cabo con un equipo TA DSC (Q1000). Se pesaron muestras de aproximadamente 5 mg en portamuestras de aluminio herméticos de Perkin Elmer (40 µl). La medición de la temperatura de transición vítrea (T_g) se llevó a cabo a una velocidad de calentamiento de 2 °C/minuto con una amplitud de 1 °C y una frecuencia de 100 segundos en el intervalo de -50 a 200 °C. La purga de nitrógeno fue de 50 ml/minuto a menos que se indique otra cosa. La temperatura se calibró usando indio.

La T_g de 156,5 °C obtenida es el punto medio de la transición de etapa en la altura media de la señal de vuelta. T_g puede cambiar en función del contenido de agua y/o disolvente.

REIVINDICACIONES

1. Una sal para su uso en un método de inhibición de la actividad poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP) en un mamífero, comprendiendo el método administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal seleccionada entre el grupo que consiste en una sal de camsilato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetrahidro-6H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-ona y una sal de maleato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetrahidro-6H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-ona.
2. La sal para su uso en el método de la reivindicación 1, en donde el mamífero tiene una mutación BRCA1 o BRCA2.
3. La sal para su uso en el método de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el método es un método de tratamiento de cáncer.
4. La sal para su uso en el método de cualquier reivindicación anterior, en donde el mamífero tiene un cáncer seleccionado del grupo que consiste en mesotelioma, cáncer hepatobiliar, un tumor primario del sistema nervioso central (SNC), un tumor secundario del SNC, un tumor primario de cerebro, un tumor secundario de cerebro, cáncer de pulmón, cáncer de huesos, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de la cabeza, cáncer del cuello, melanoma cutáneo, melanoma intraocular, cáncer de ovarios, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer gastrointestinal, cáncer de mama, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, cáncer testicular, leucemia crónica, leucemia aguda, leucemia mielóide crónica, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón, cáncer del uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del SNC, linfoma primario del SNC, linfoma no hodgkiniano, tumores del eje espinal, glioma del tallo cerebral, adenoma pituitario, cáncer adrenocortical, cáncer de vesícula biliar, mieloma múltiple, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma y retinoblastoma.
5. La sal para su uso en el método de la reivindicación 1, en donde el mamífero tiene un estado patológico seleccionado del grupo que consiste en retinopatía diabética, glaucoma neovascular, artritis reumatoide, psoriasis y degeneración macular regenerada con la edad.
6. La sal para su uso en el método de cualquier reivindicación anterior, en donde el método comprende además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en un agente antitumoral, un agente antiangiogénesis, un inhibidor de la transducción de señales, un agente antiproliferativo, un inhibidor de la mitosis, un agente alquilante, un antimetabolito, un antibiótico intercalante, un inhibidor del factor de crecimiento, un inhibidor del ciclo celular, una enzima, un inhibidor de la topoisomerasa, un modificador de la respuesta biológica, un anticuerpo, un citotóxico, una antihormona y un antiandrógeno; opcionalmente en donde dicho agente antitumoral se selecciona del grupo que consiste en temozolomida, irinotecan, topotecan, cisplatina y clorhidrato de doxorubicina.
7. La sal para su uso en el método de cualquier reivindicación anterior, en donde la sal es una sal de camsilato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetrahidro-6H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-ona en donde la sal es cristalina y tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) $12,2 \pm 0,2$, $14,8 \pm 0,2$ y $22,4 \pm 0,2$, en donde dicho patrón de difracción de rayos X de polvo se obtiene usando rayos X K-alfa₁ de cobre con una longitud de onda de 1,5406 Ångströms.
8. La sal para su uso en el método de cualquier reivindicación anterior, en donde la sal es una sal de camsilato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetrahidro-6H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-ona en donde dicho camsilato es S-camsilato o R-camsilato.
9. La sal para su uso en el método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la sal es una sal de camsilato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetrahidro-6H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-ona en donde dicha sal de camsilato es la Forma A del polimorfo de S-camsilato, en donde el polimorfo tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más o dos o más o tres picos en los ángulos de difracción (2θ) seleccionados entre el grupo que consiste en $12,2 \pm 0,2$, $14,8 \pm 0,2$ y $22,4 \pm 0,2$, en donde dicho patrón de difracción de rayos X de polvo se obtiene usando rayos X K-alfa₁ de cobre con una longitud de onda de 1,5406 Ångströms.
10. La sal para su uso en el método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicha sal es una sal de maleato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetrahidro-6H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-ona en donde dicha sal de maleato se selecciona entre el grupo que consiste en la Forma A del polimorfo de maleato, en donde el polimorfo tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de $6,0 \pm 0,2$, $20,3 \pm 0,2$ y $21,7 \pm 0,2$, en donde dicho patrón de difracción de rayos X de polvo se obtiene usando rayos X K-alfa₁ de cobre con una longitud de onda de 1,5406 Ångströms y la Forma B del polimorfo de maleato, en donde el polimorfo tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos con ángulos de difracción (2θ) de $7,5 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$ y $24,3 \pm 0,2$, en donde dicho patrón de difracción de rayos X de polvo se obtiene usando rayos X K-alfa₁ de

cobre con una longitud de onda de 1,5406 Ångströms.

11. La sal para su uso en el método de cualquier reivindicación anterior, en donde dicha sal se proporciona en una composición farmacéutica que se administra en una forma de dosificación sólida; opcionalmente en donde dicha forma de dosificación sólida se selecciona del grupo que consiste en un comprimido, un polvo, un gránulo, una tableta y una pastilla para chupar.
12. La sal para su uso en el método de cualquier reivindicación anterior, en donde la dosis de la sal administrada es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal del mamífero; opcionalmente en donde la dosis de la sal administrada es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 50 mg mg/kg de peso corporal del mamífero.
13. Uso de una sal seleccionada entre el grupo que consiste en una sal de camsilato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetrahidro-6H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-ona y una sal de maleato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetrahidro-6H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-ona en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado patológico de mamífero mediado por la actividad poli(ADP-ribosa) polimerasa.
14. El uso de la reivindicación 13, en donde el estado patológico es cáncer; opcionalmente donde el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en mesotelioma, cáncer hepatobiliar, un tumor primario del sistema nervioso central (SNC), un tumor secundario del SNC, un tumor primario de cerebro, un tumor secundario de cerebro, cáncer de pulmón, cáncer de huesos, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de la cabeza, cáncer del cuello, melanoma cutáneo, melanoma intraocular, cáncer de ovarios, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer gastrointestinal, cáncer de mama, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, cáncer testicular, leucemia crónica, leucemia aguda, leucemia mieloide crónica, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón, cáncer del uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del SNC, linfoma primario del SNC, linfoma no hodgkiniano, tumores del eje espinal, glioma del tallo cerebral, adenoma pituitario, cáncer adrenocortical, cáncer de vesícula biliar, mieloma múltiple, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma y retinoblastoma.
15. El uso de la reivindicación 13, en donde el estado patológico se selecciona entre el grupo que consiste en retinopatía diabética, glaucoma neovascular, artritis reumatoide, psoriasis y degeneración macular relacionada con la edad.
16. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en donde la sal es una sal de camsilato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetrahidro-6H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-ona en donde la sal es cristalina y tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) $12,2 \pm 0,2$, $14,8 \pm 0,2$ y $22,4 \pm 0,2$, en donde dicho patrón de difracción de rayos X de polvo se obtiene usando rayos X K- α_1 de cobre con una longitud de onda de 1,5406 Ångströms.
17. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, en donde la sal es una sal de camsilato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetrahidro-6H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-ona en donde dicho camsilato es S-camsilato o R-camsilato.
18. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en donde la sal es una sal de camsilato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetrahidro-6H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-ona en donde dicha sal de camsilato es la Forma A del polimorfo de S-camsilato, en donde el polimorfo tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más o dos o más o tres picos en los ángulos de difracción (2θ) seleccionados entre el grupo que consiste en $12,2 \pm 0,2$, $14,8 \pm 0,2$ y $22,4 \pm 0,2$, en donde dicho patrón de difracción de rayos X de polvo se obtiene usando rayos X K- α_1 de cobre con una longitud de onda de 1,5406 Ångströms.
19. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en donde dicha sal es una sal de maleato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetrahidro-6H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-ona en donde dicha sal de maleato se selecciona entre el grupo que consiste en la Forma A del polimorfo de maleato, en donde el polimorfo tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de $6,0 \pm 0,2$, $20,3 \pm 0,2$ y $21,7 \pm 0,2$, en donde dicho patrón de difracción de rayos X de polvo se obtiene usando rayos X K- α_1 de cobre con una longitud de onda de 1,5406 Ångströms y la Forma B del polimorfo de maleato, en donde el polimorfo tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos con ángulos de difracción (2θ) de $7,5 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$ y $24,3 \pm 0,2$, en donde dicho patrón de difracción de rayos X de polvo se obtiene usando rayos X K- α_1 de cobre con una longitud de onda de 1,5406 Ångströms.

Figura 1

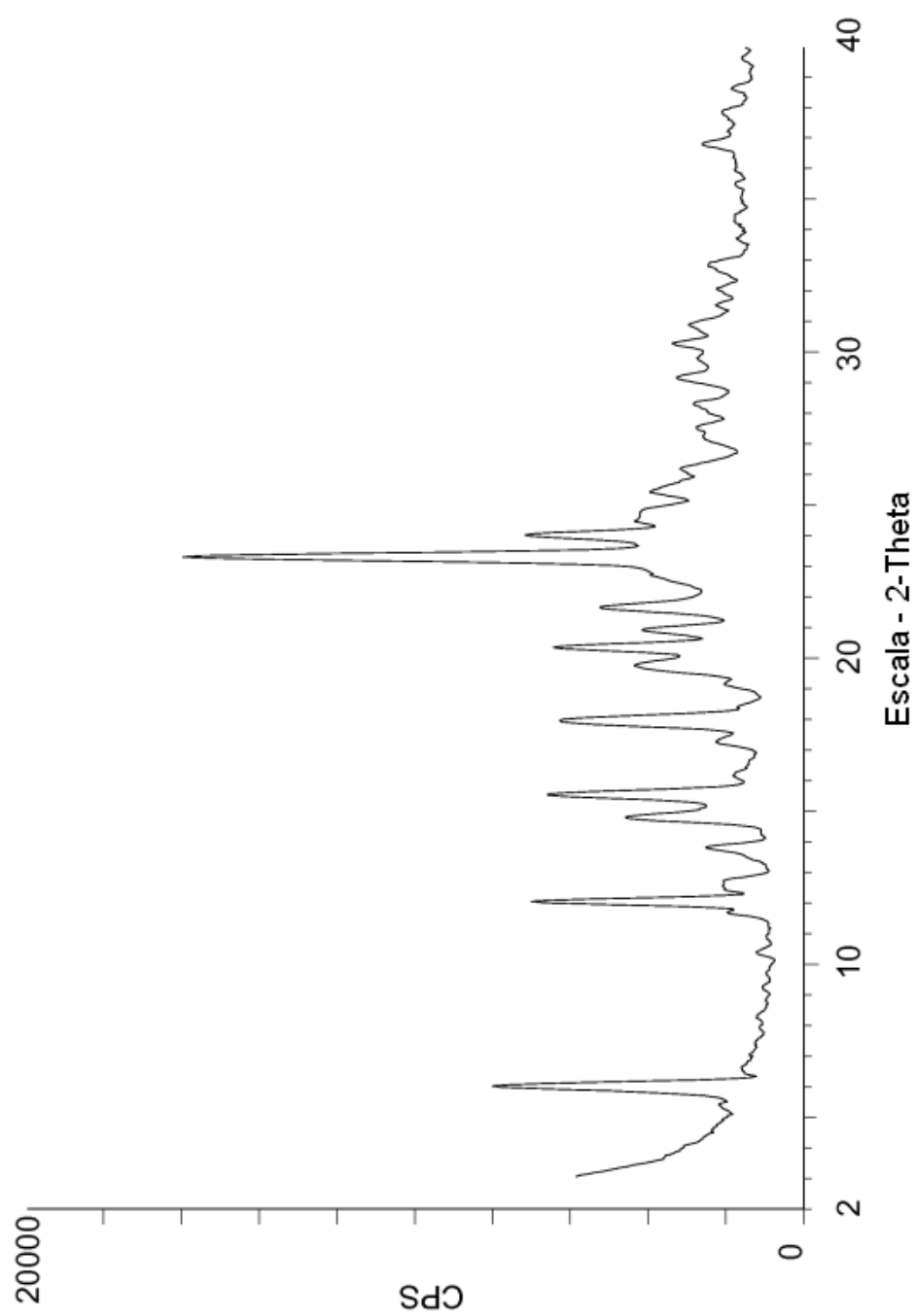


Figura 2

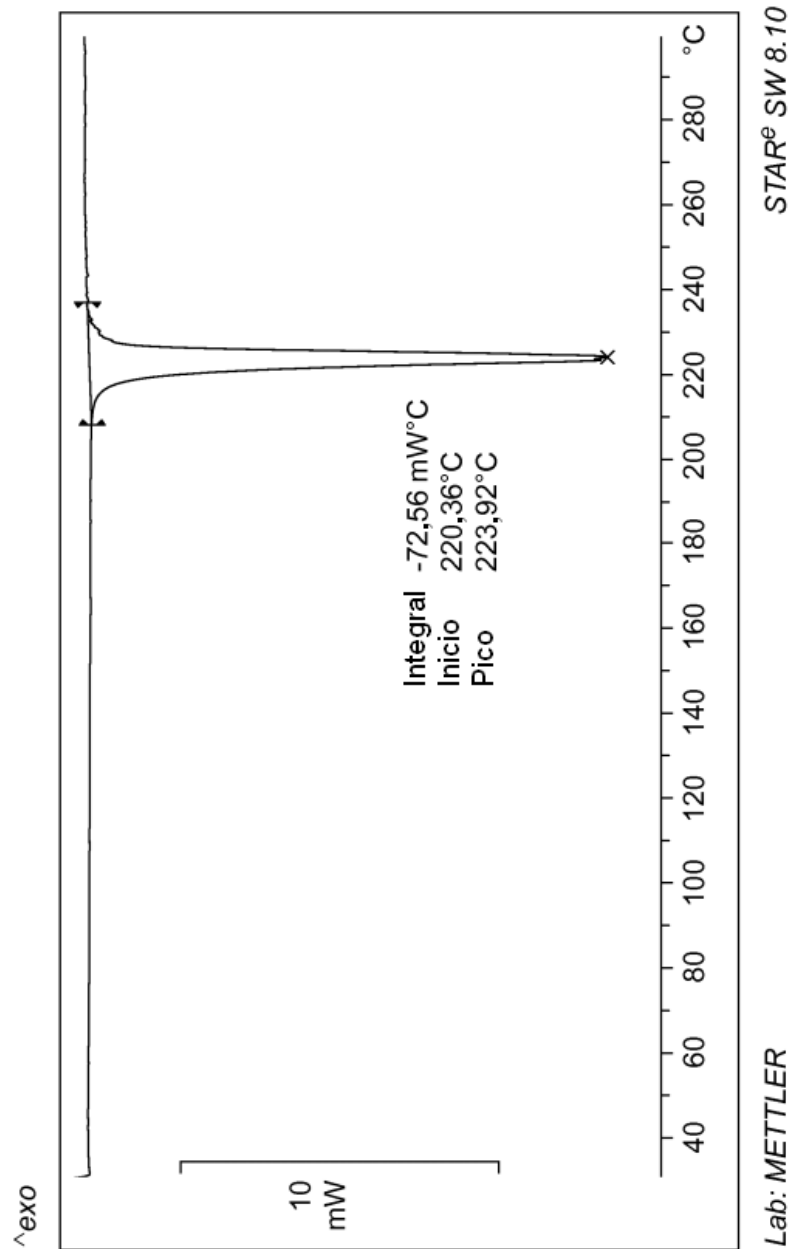


Figura 3

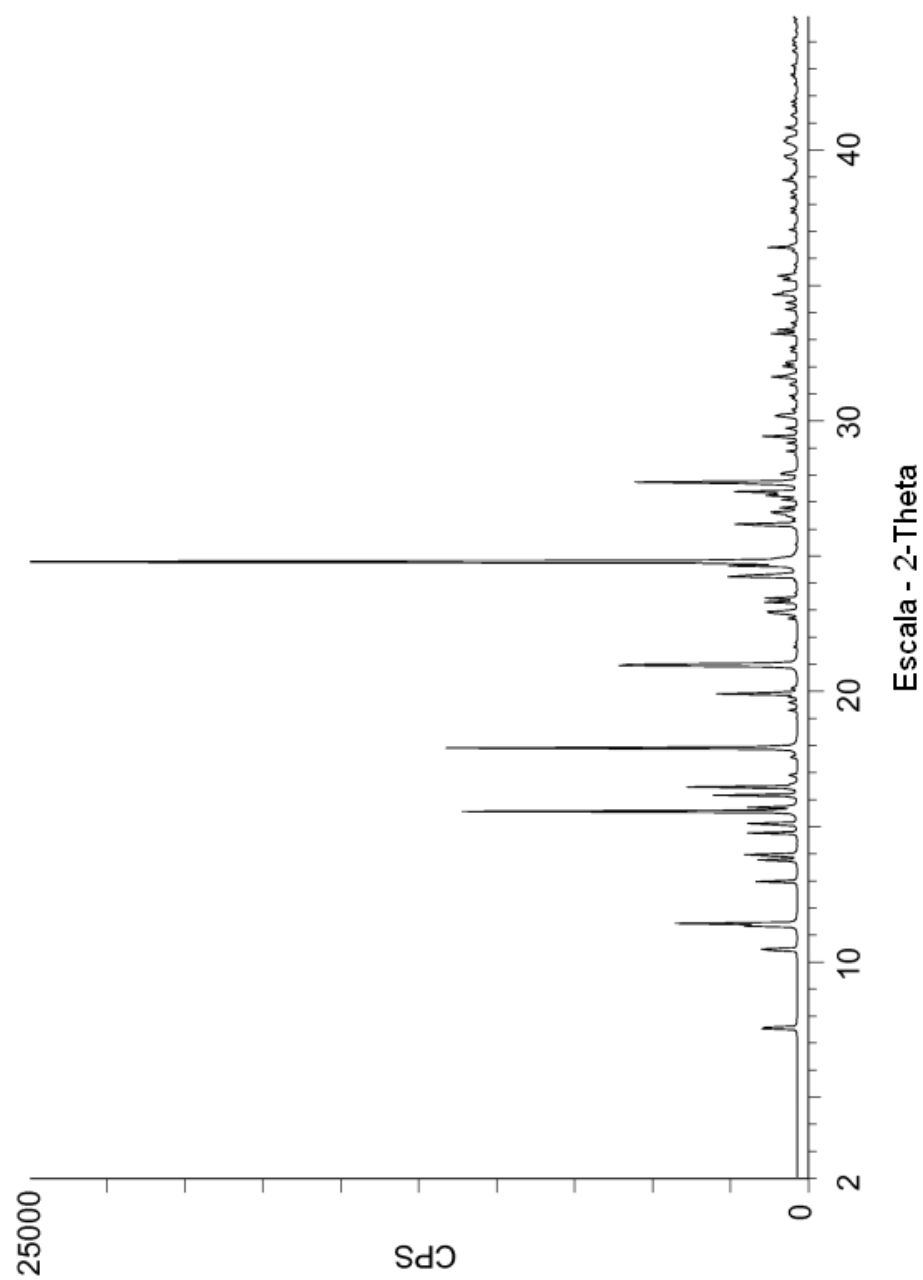


Figura 4

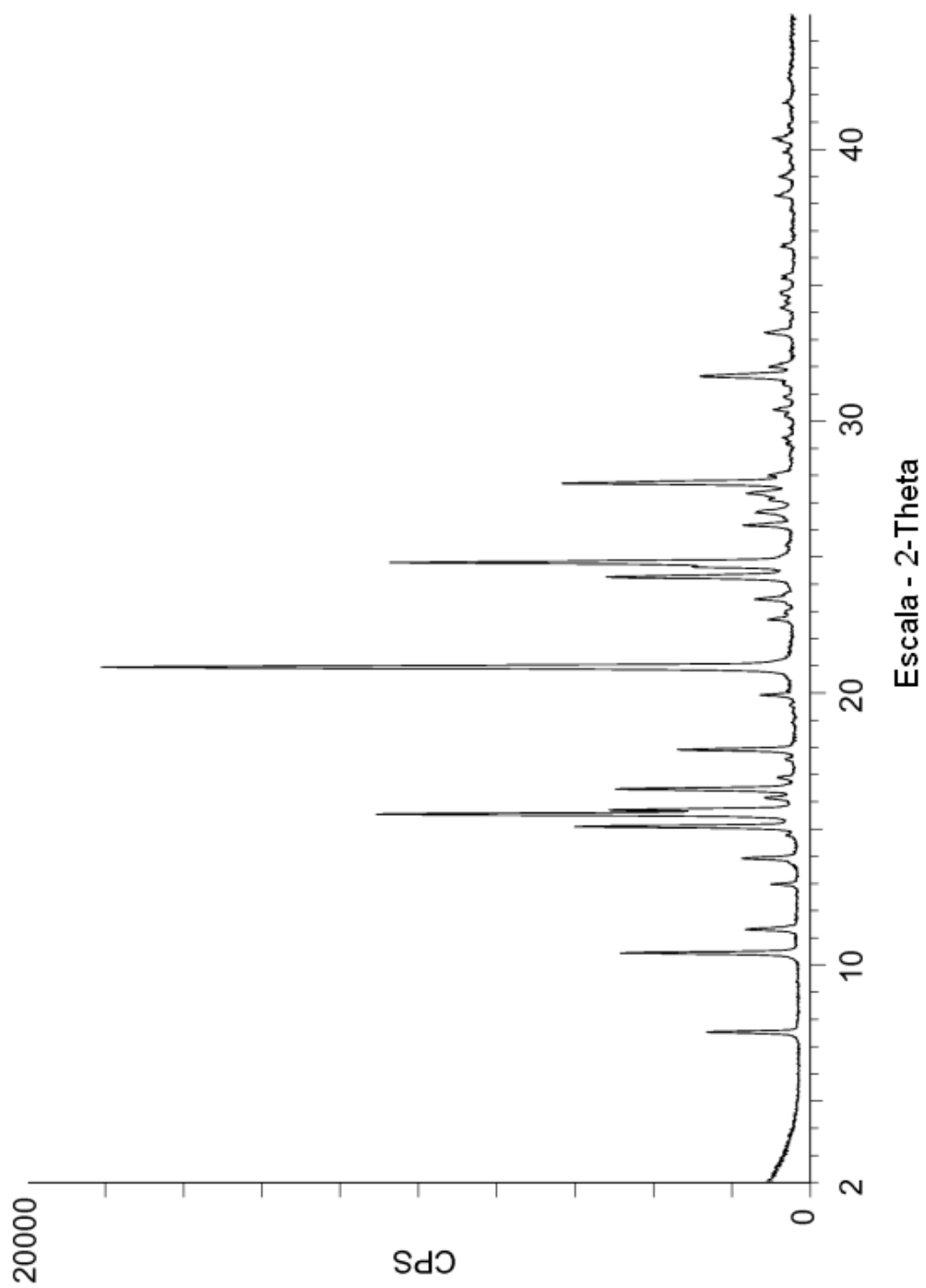


Figura 5

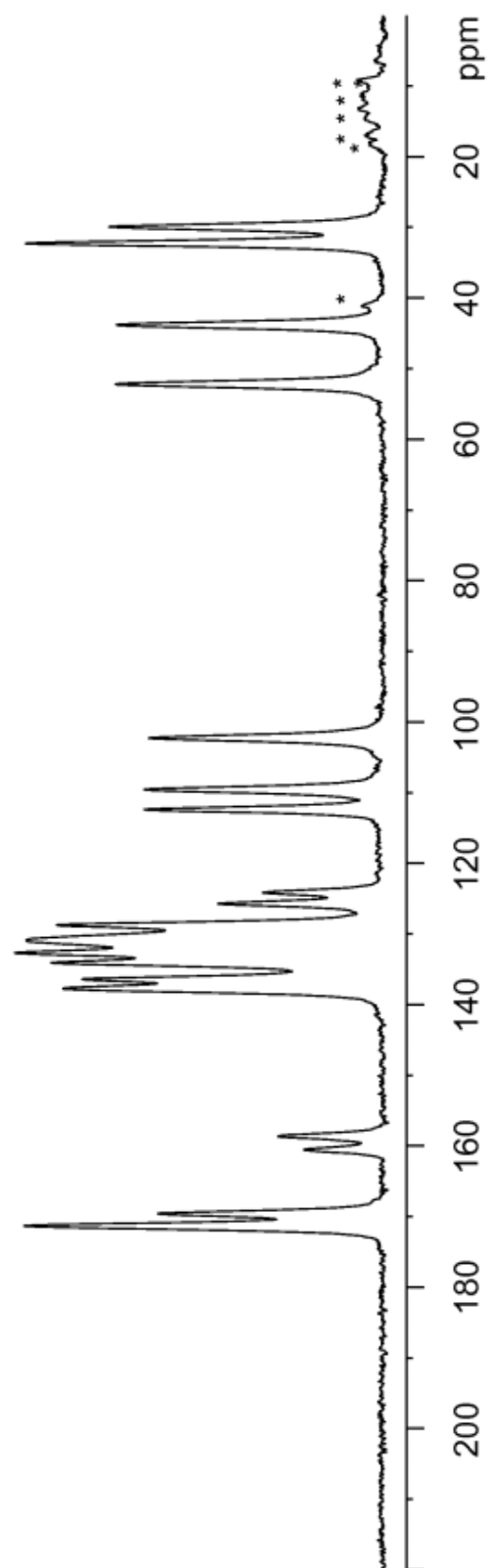


Figura 6

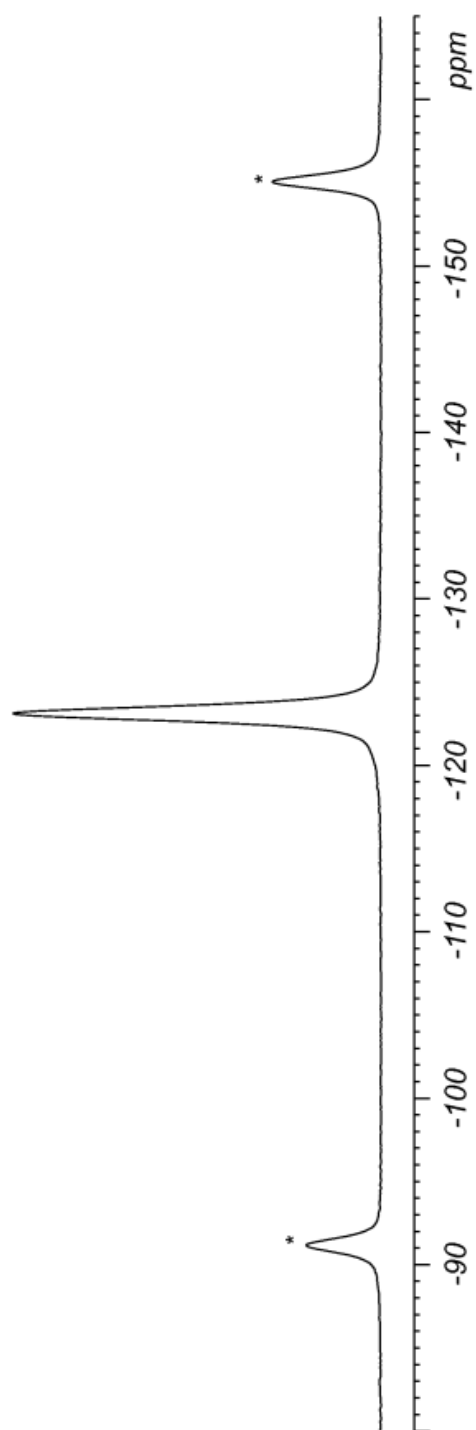


Figura 7

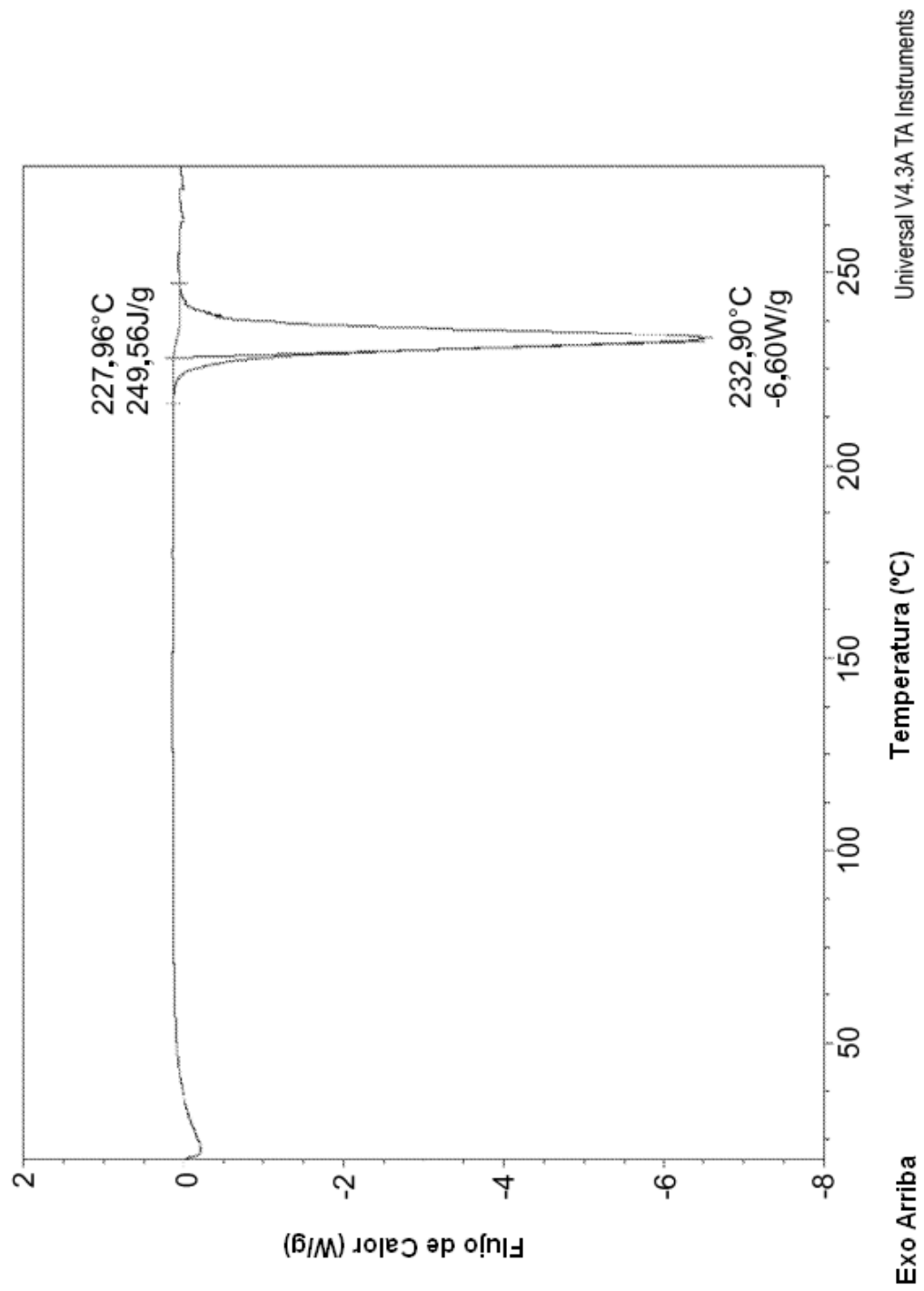


Figura 8

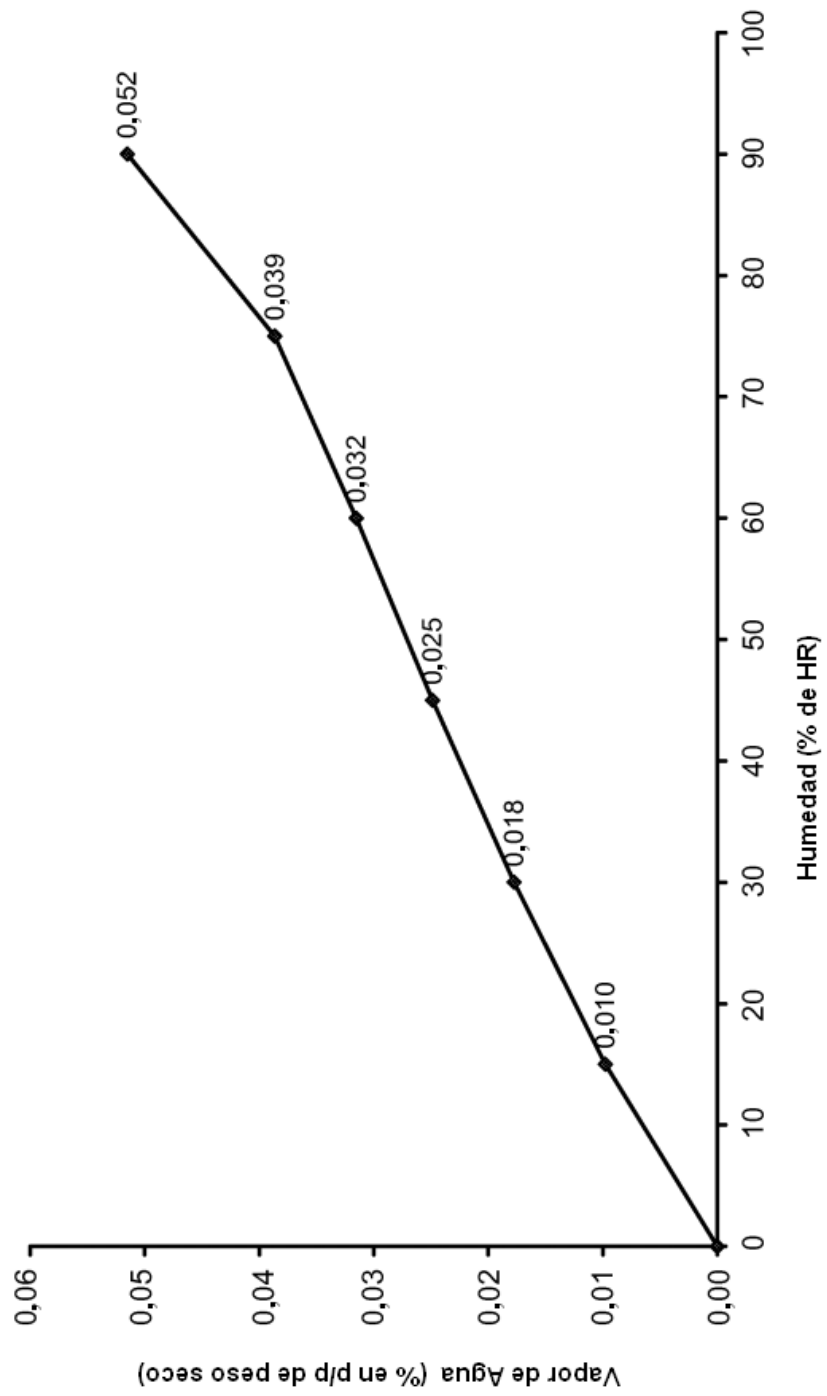


Figura 9

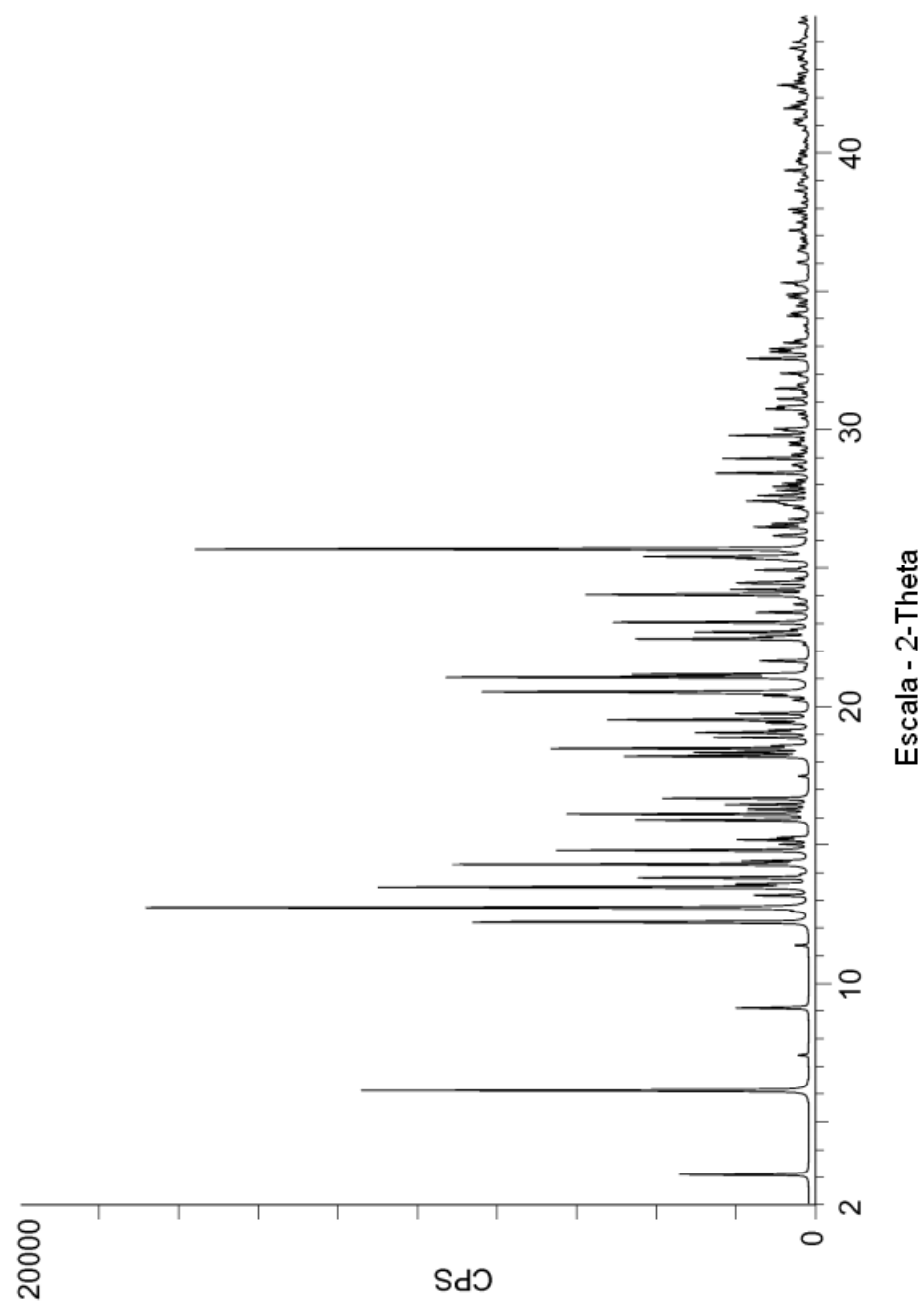


Figura 10

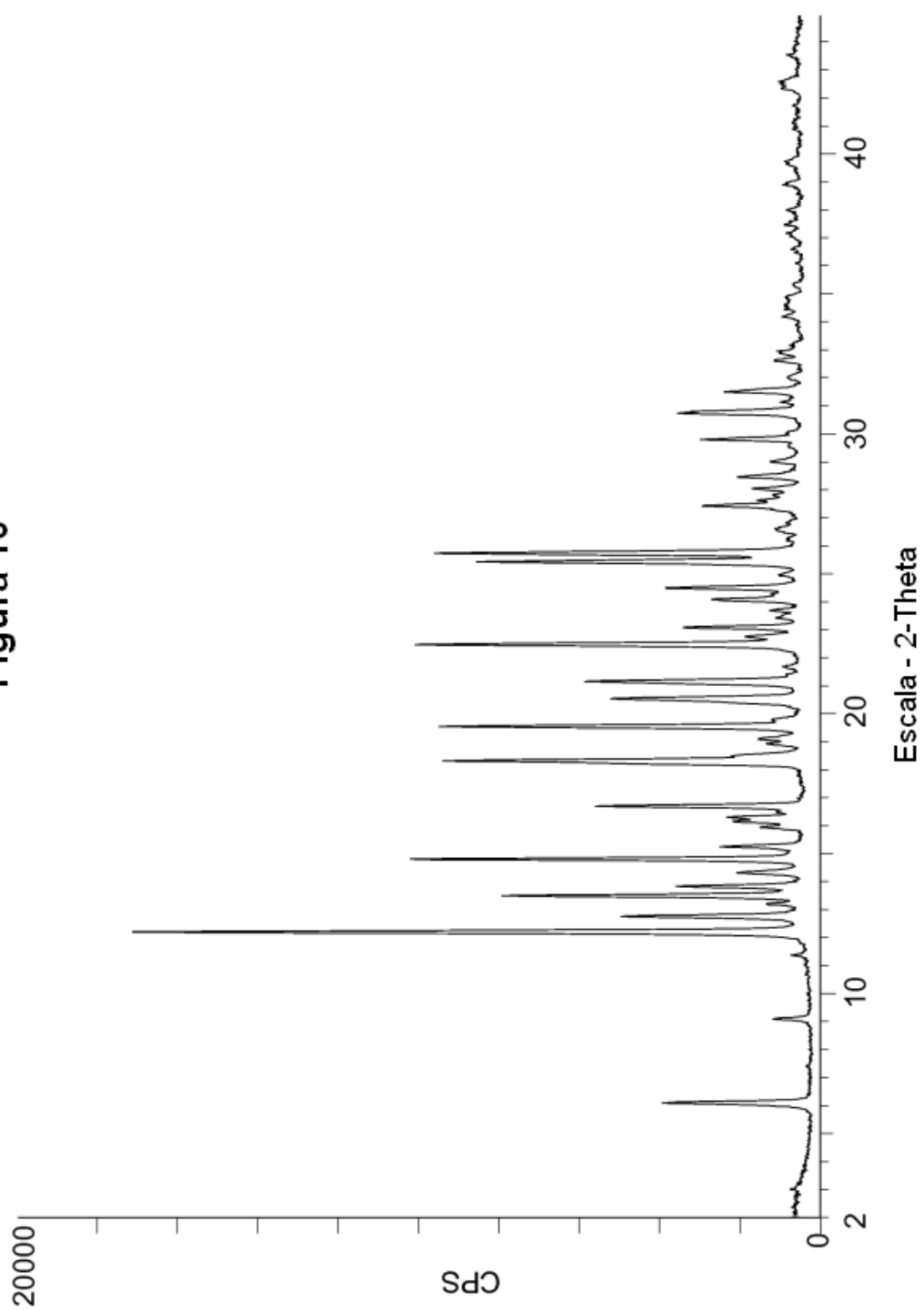


Figura 11

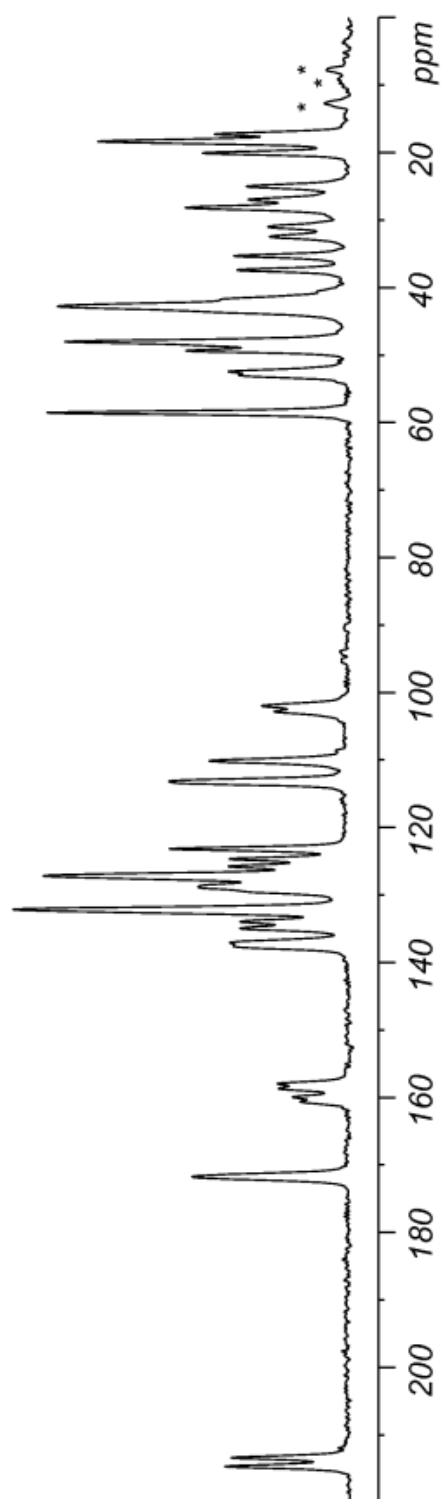


Figura 12

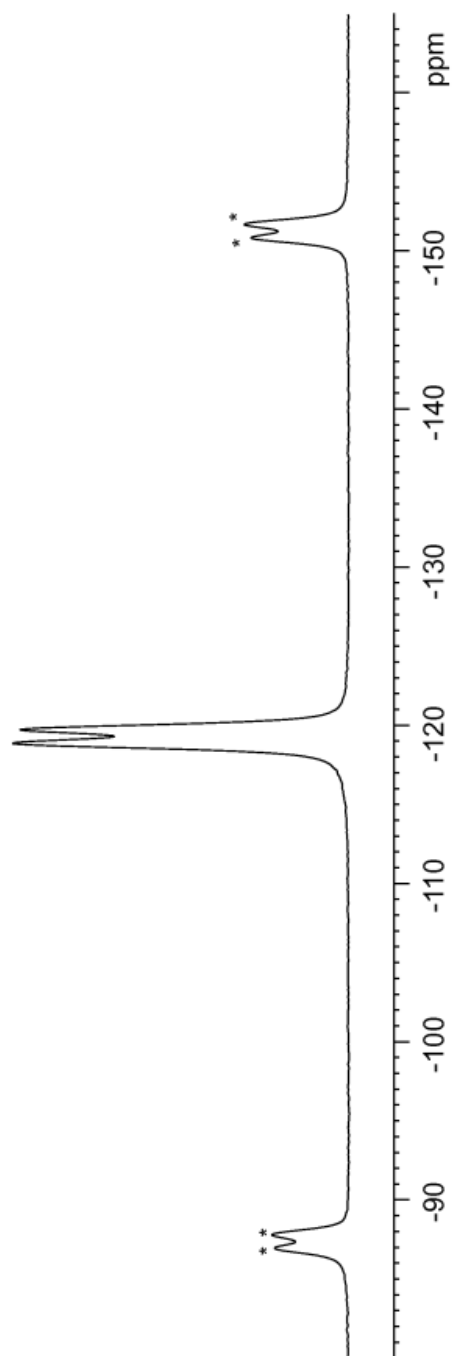


Figura 13

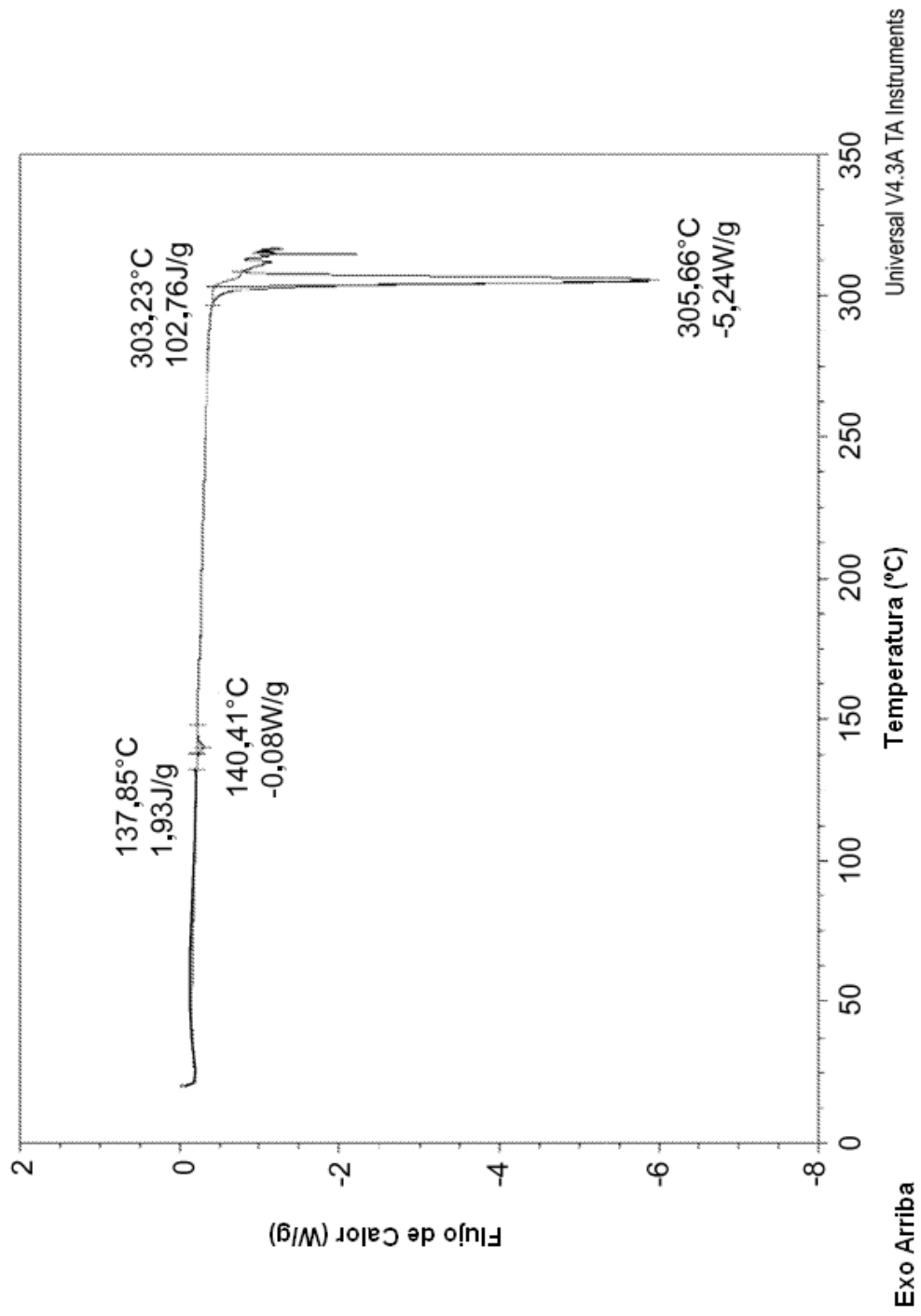


Figura 14

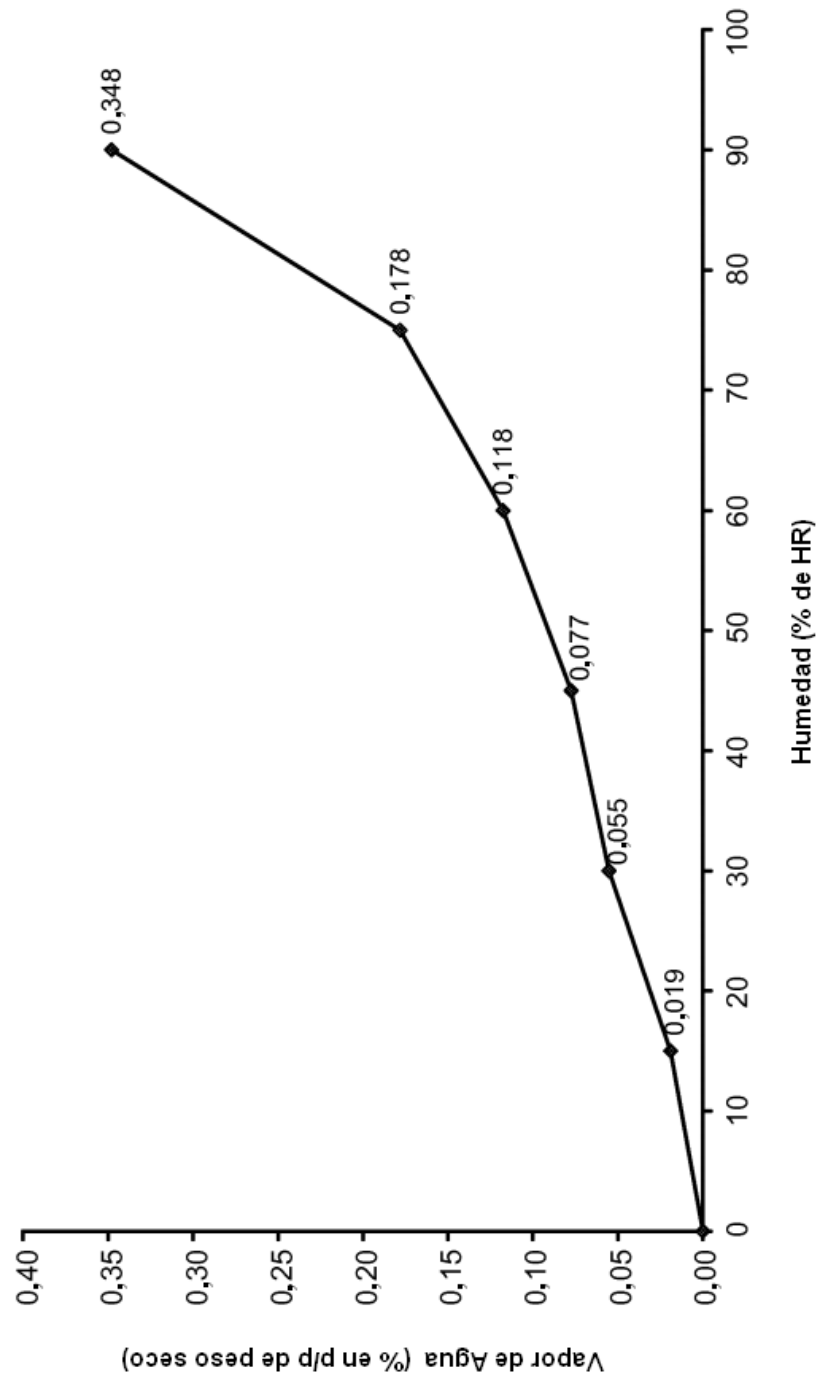


Figura 15

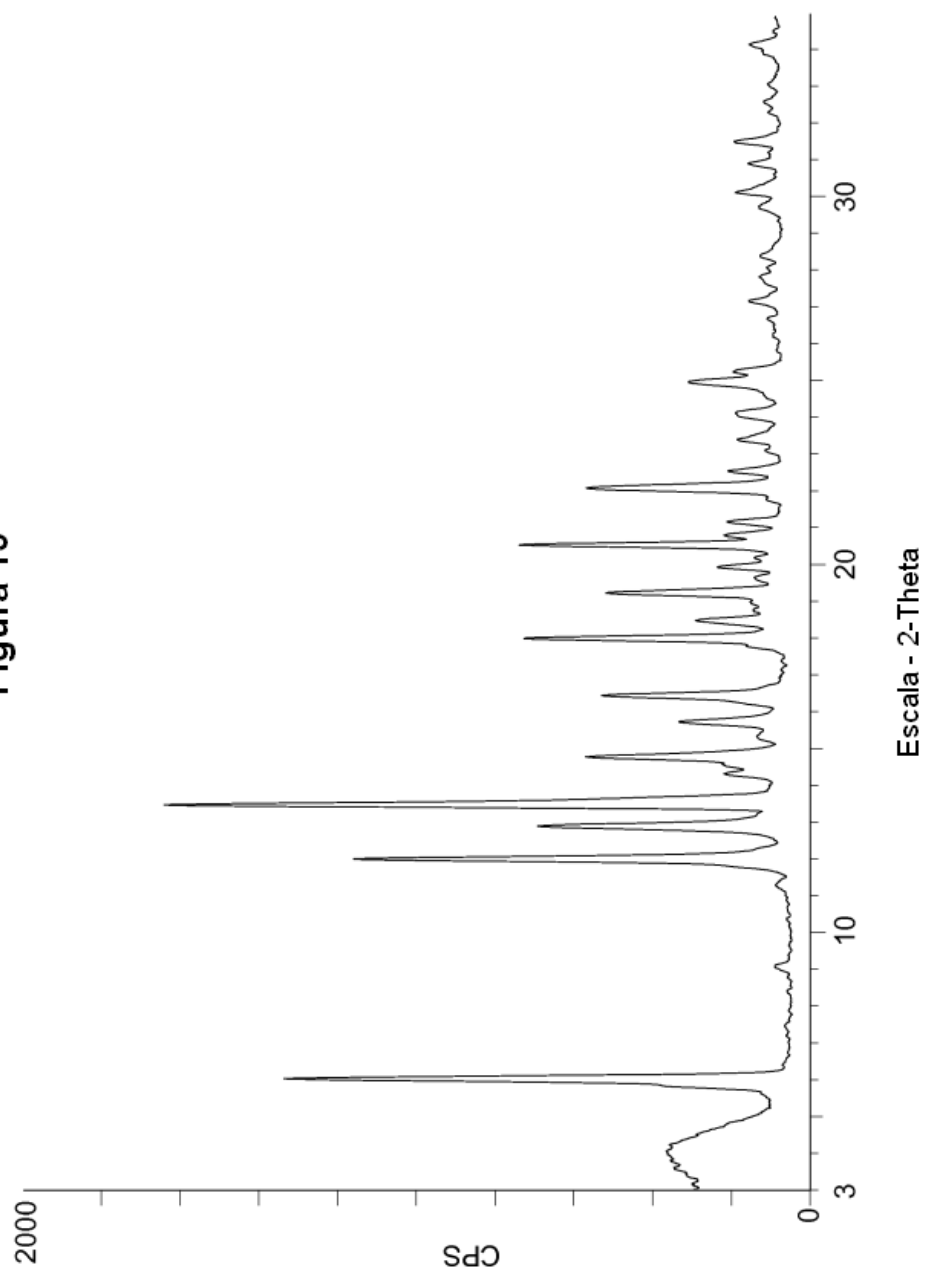


Figura 16

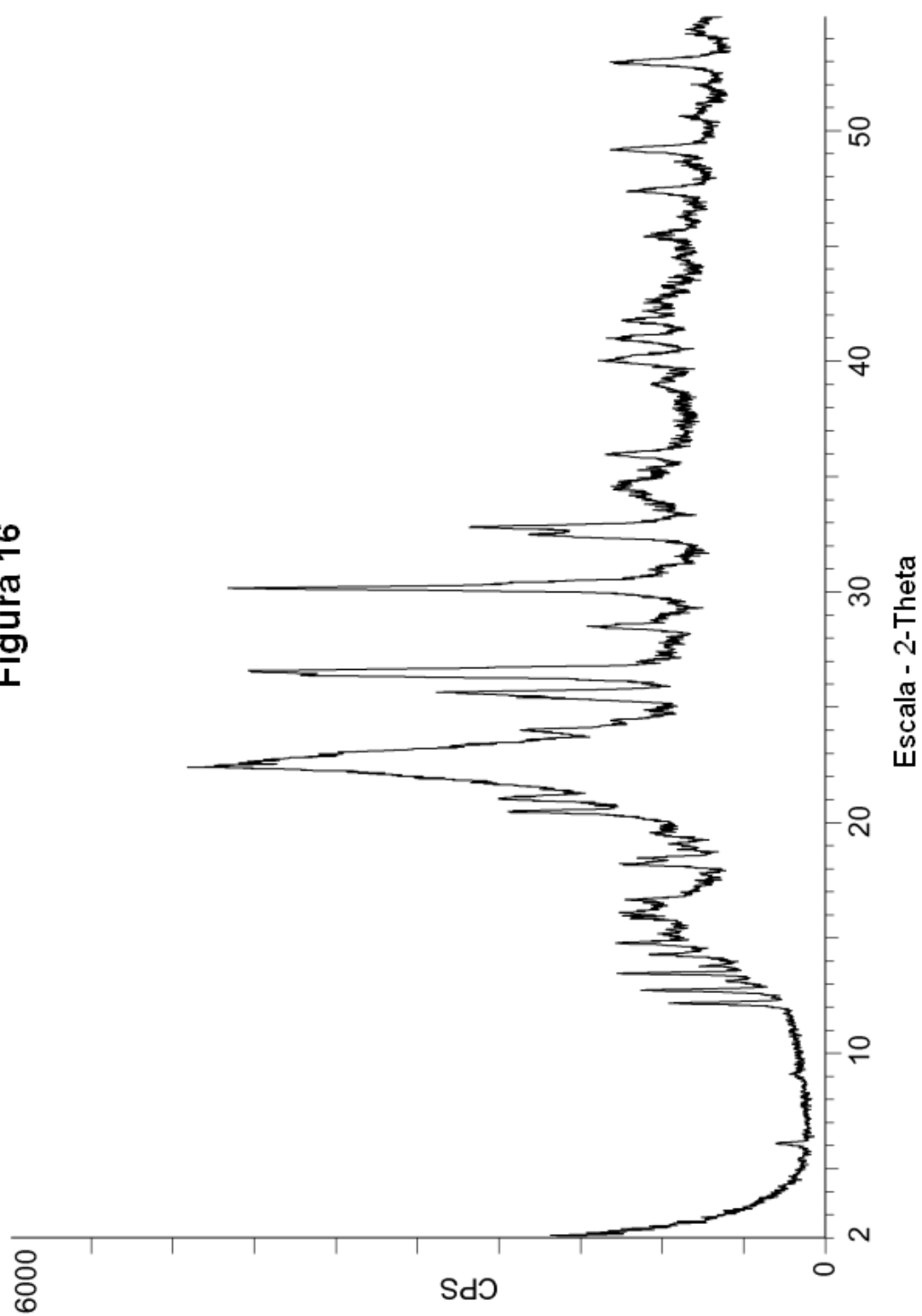
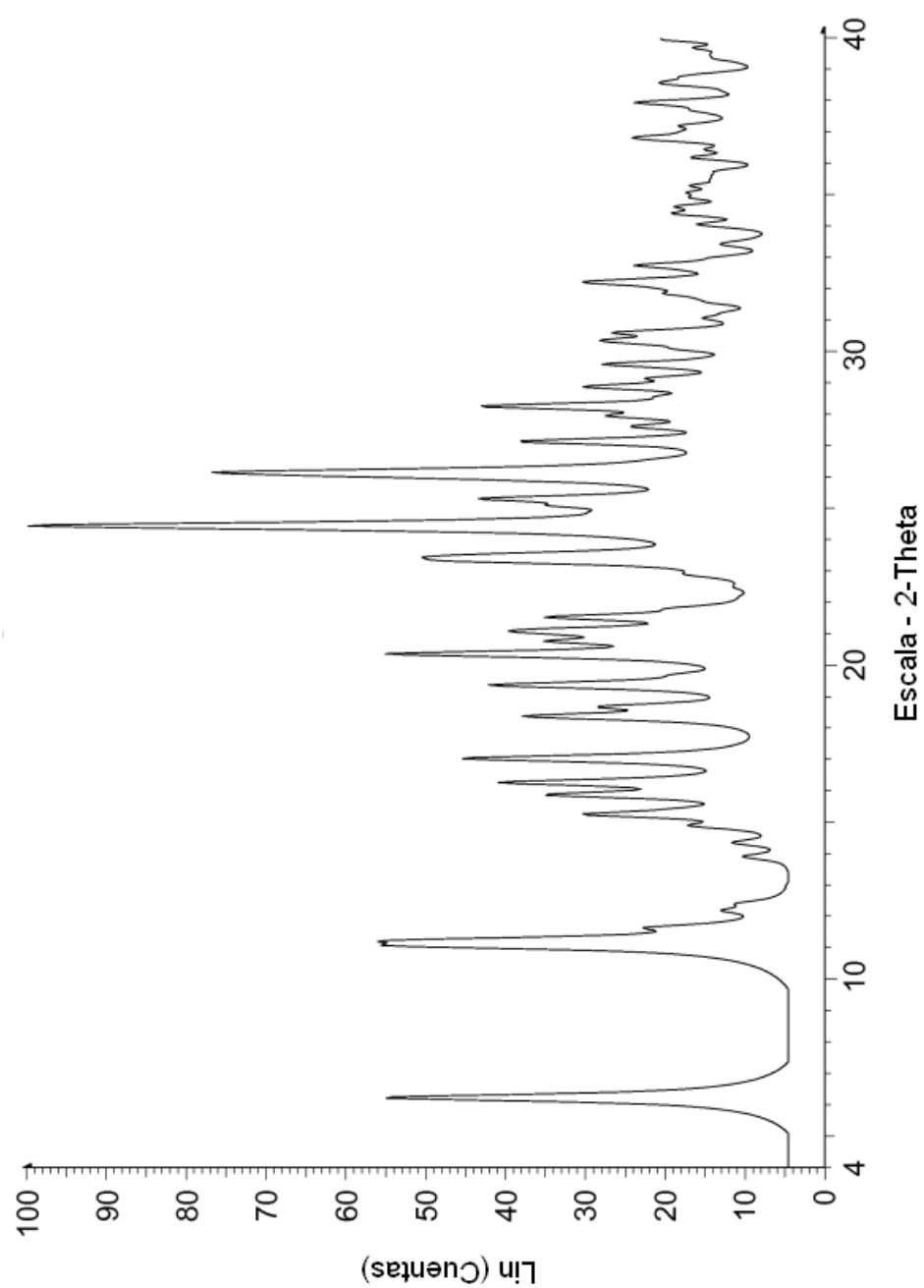
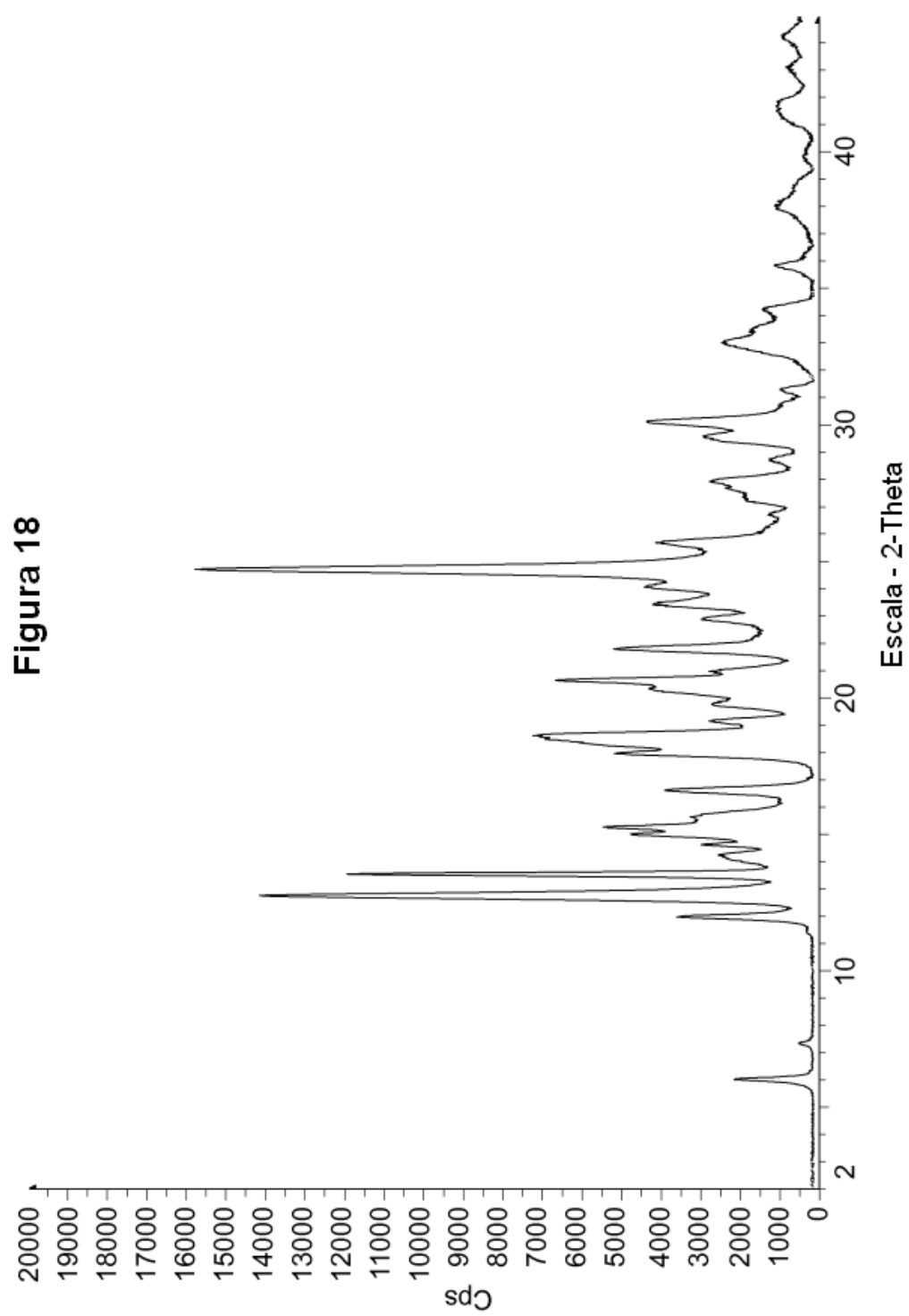
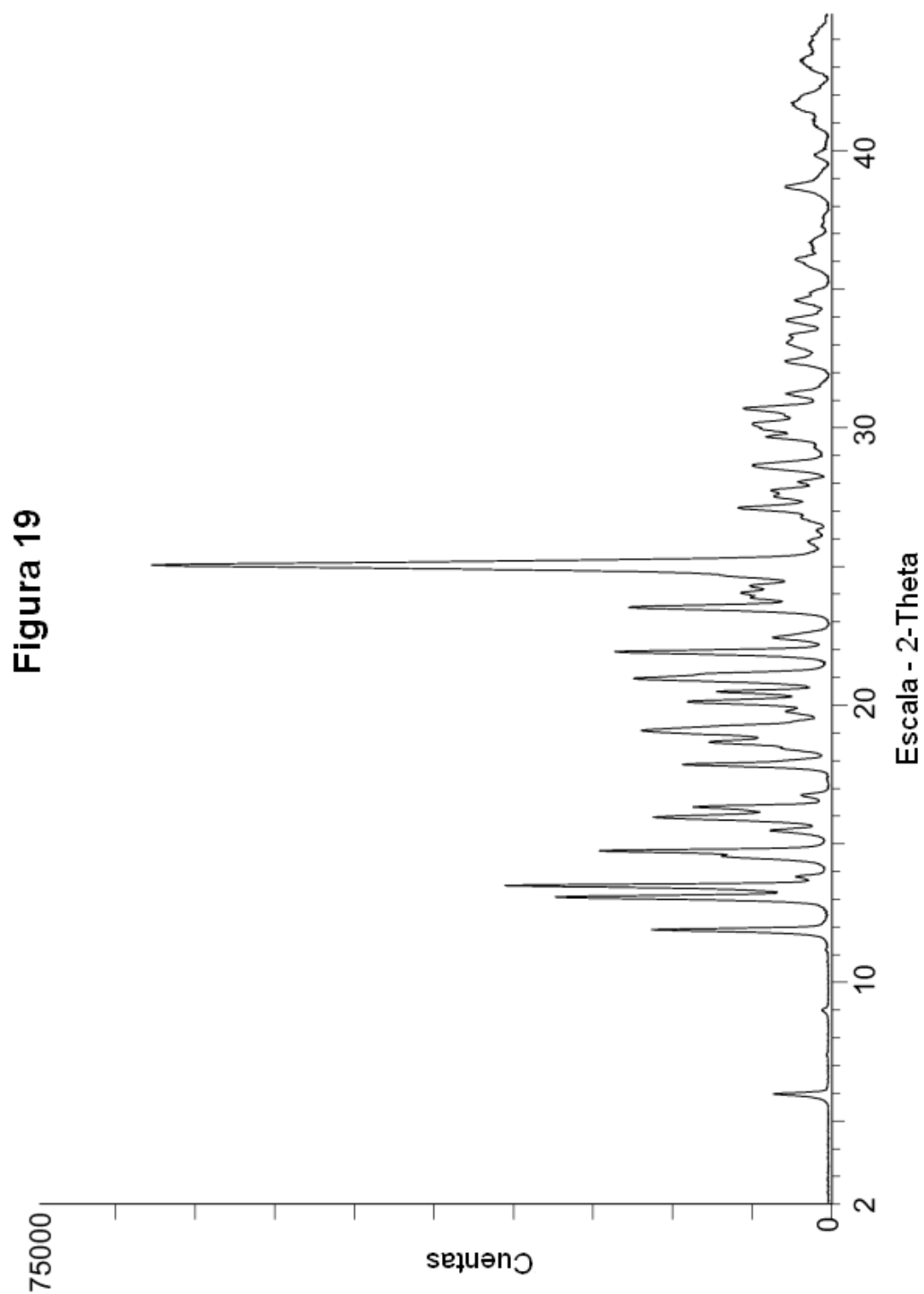
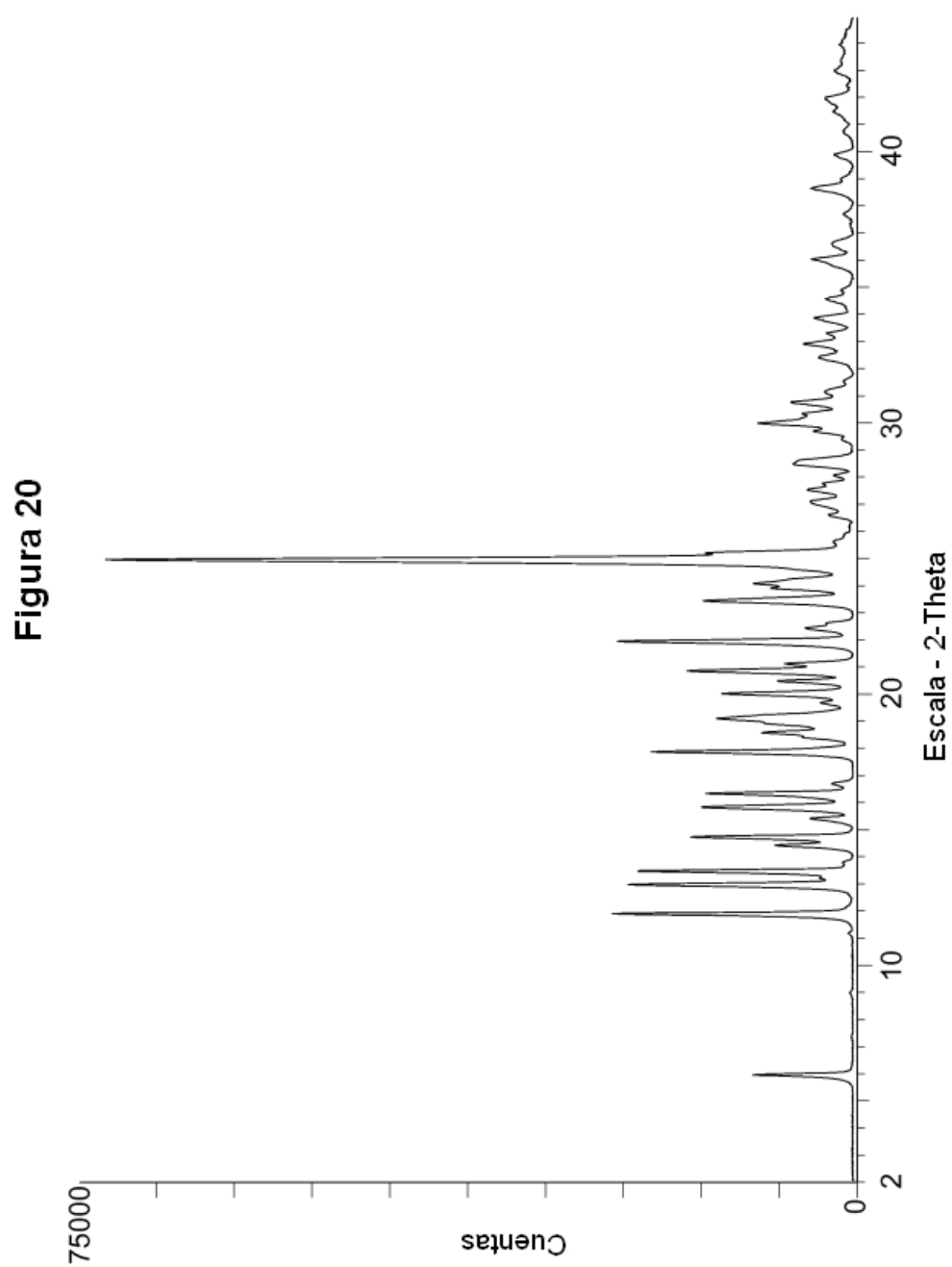


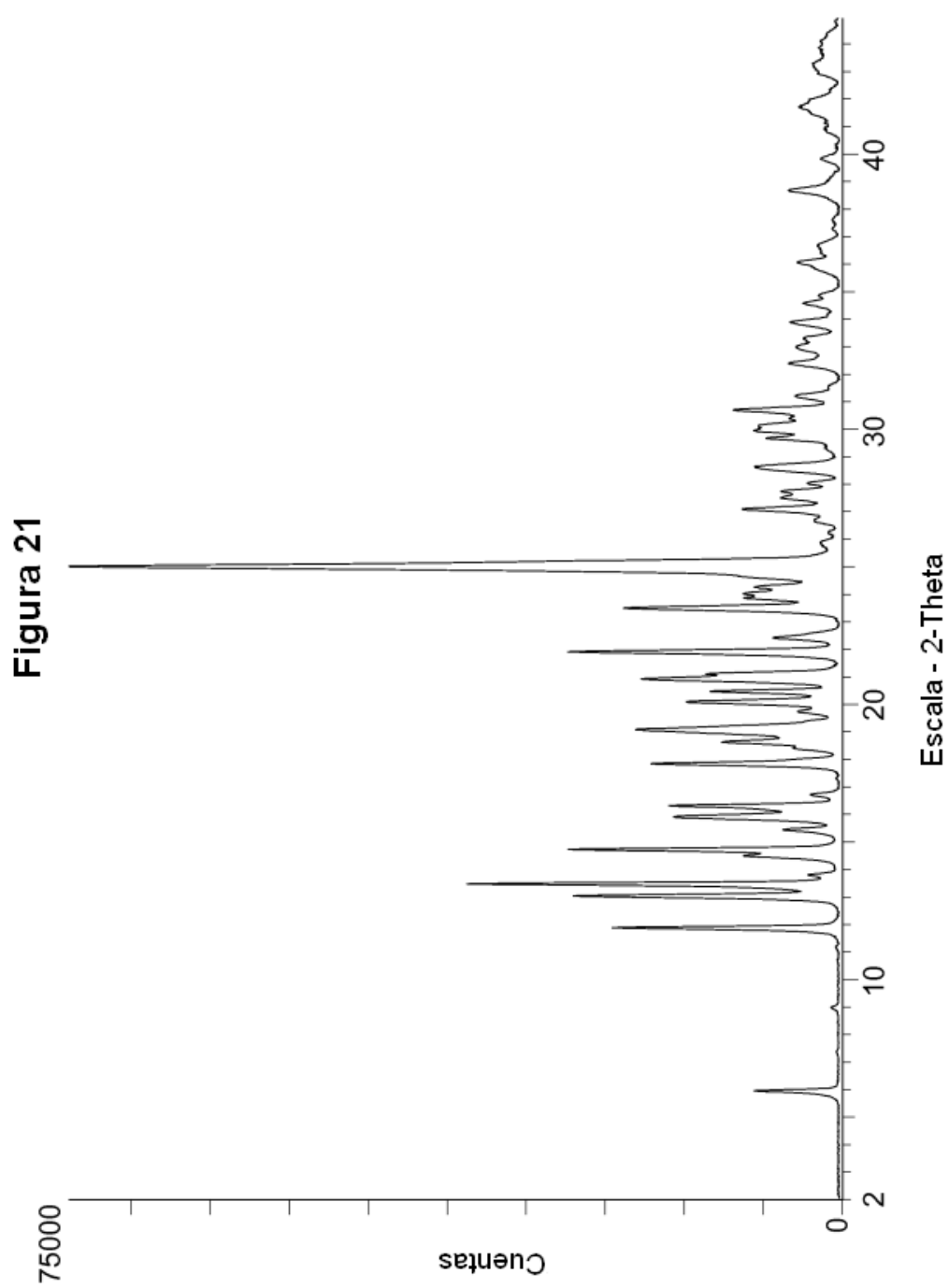
Figura 17

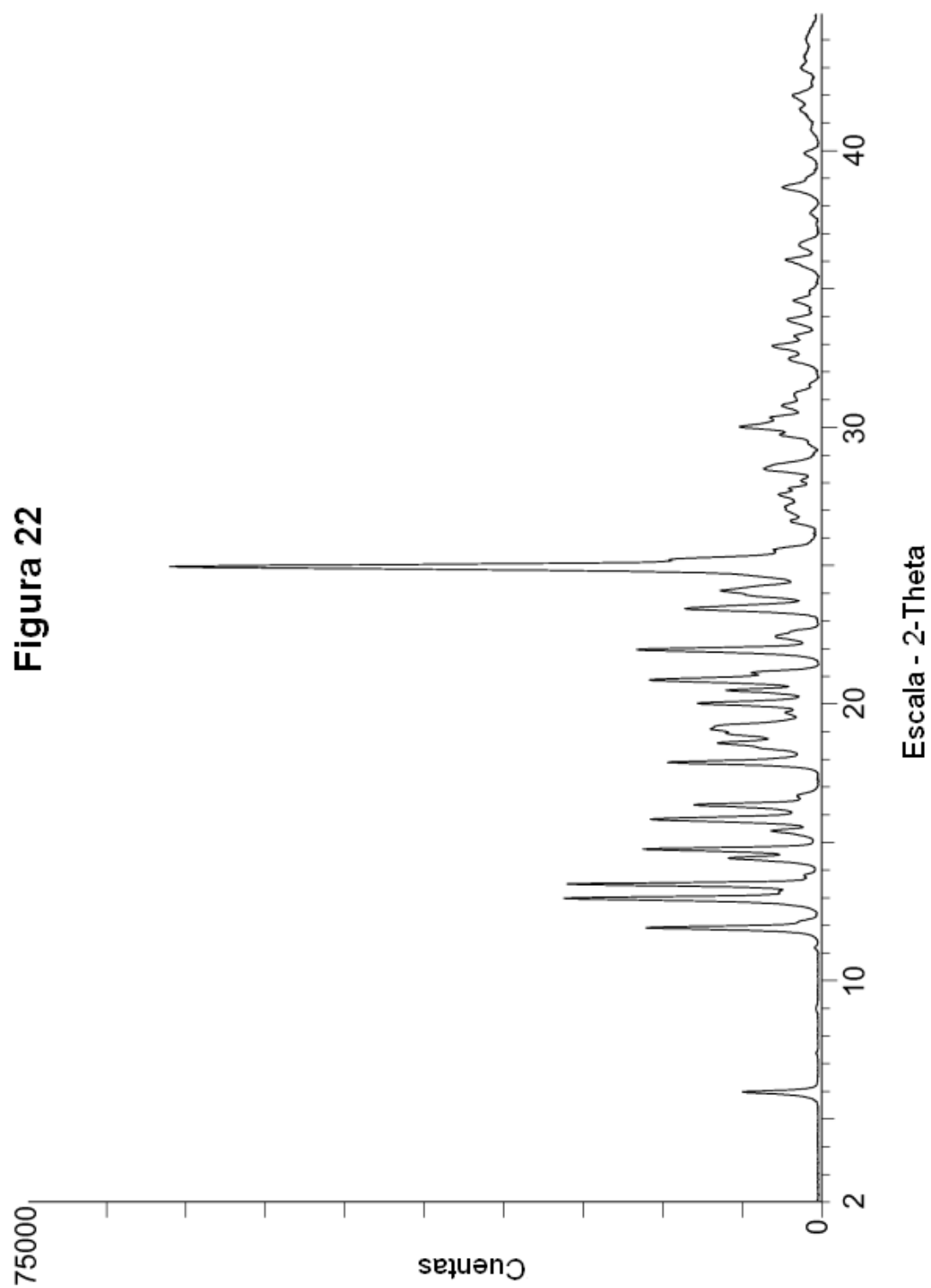












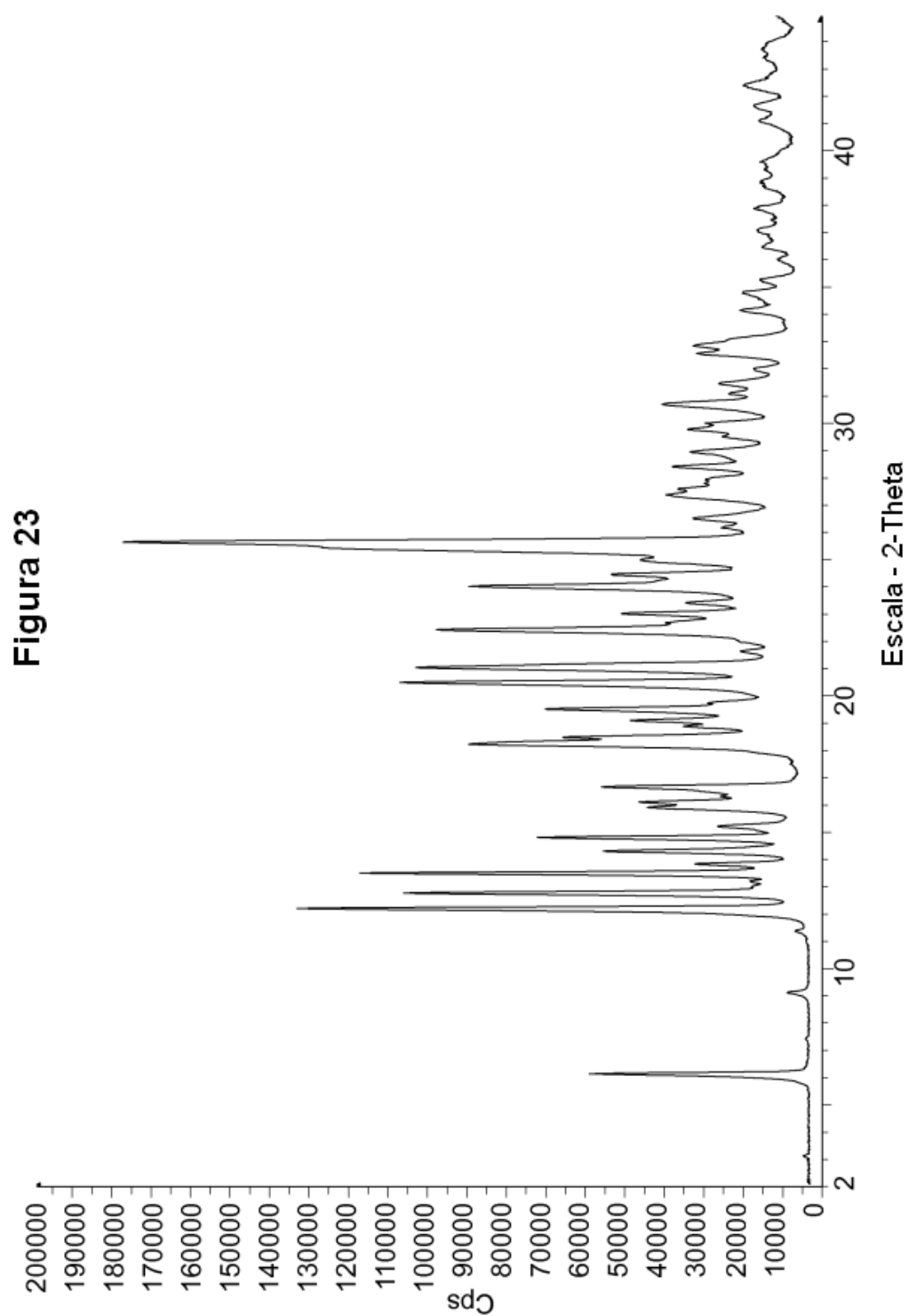


Figura 24

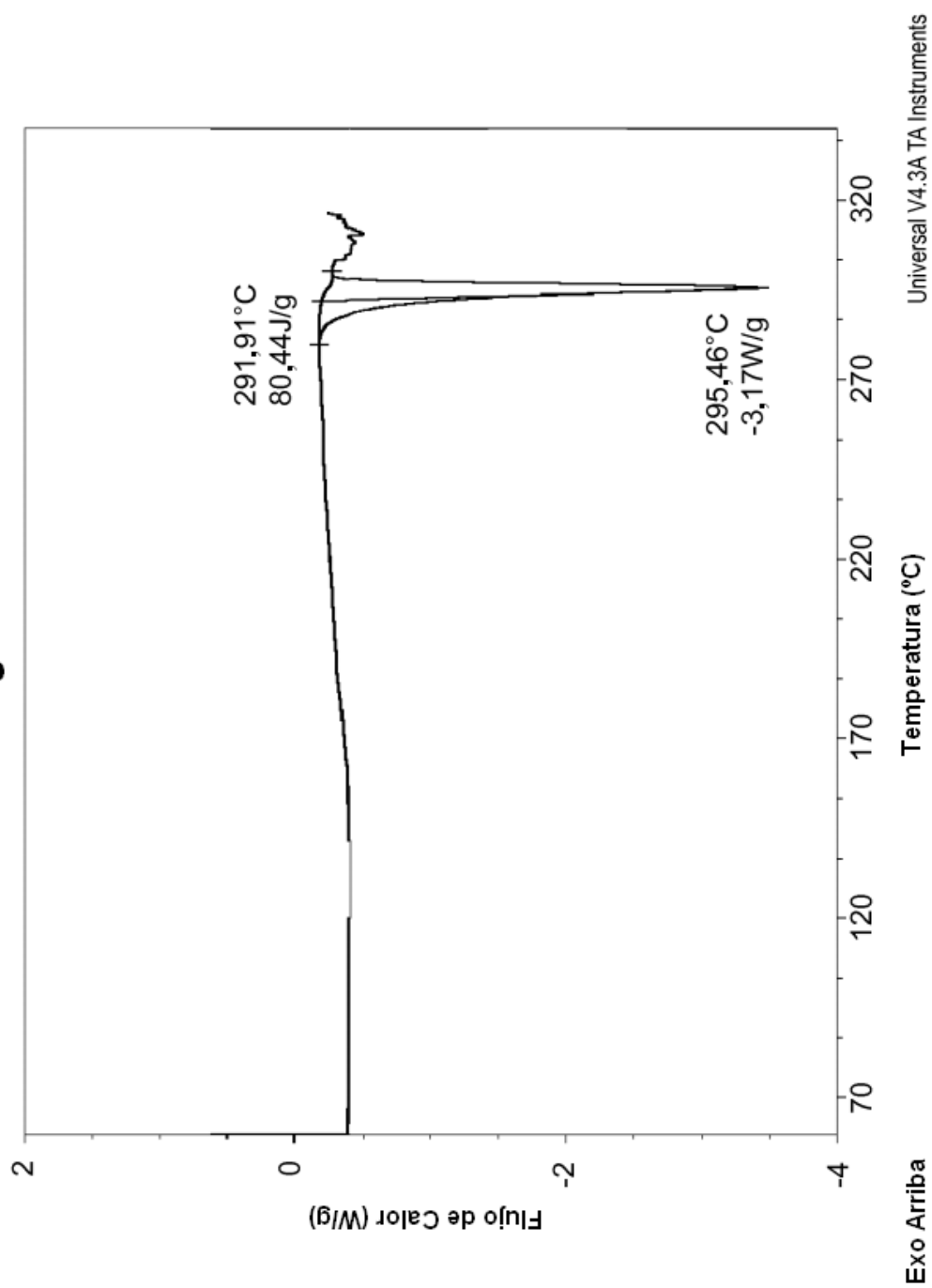


Figura 25

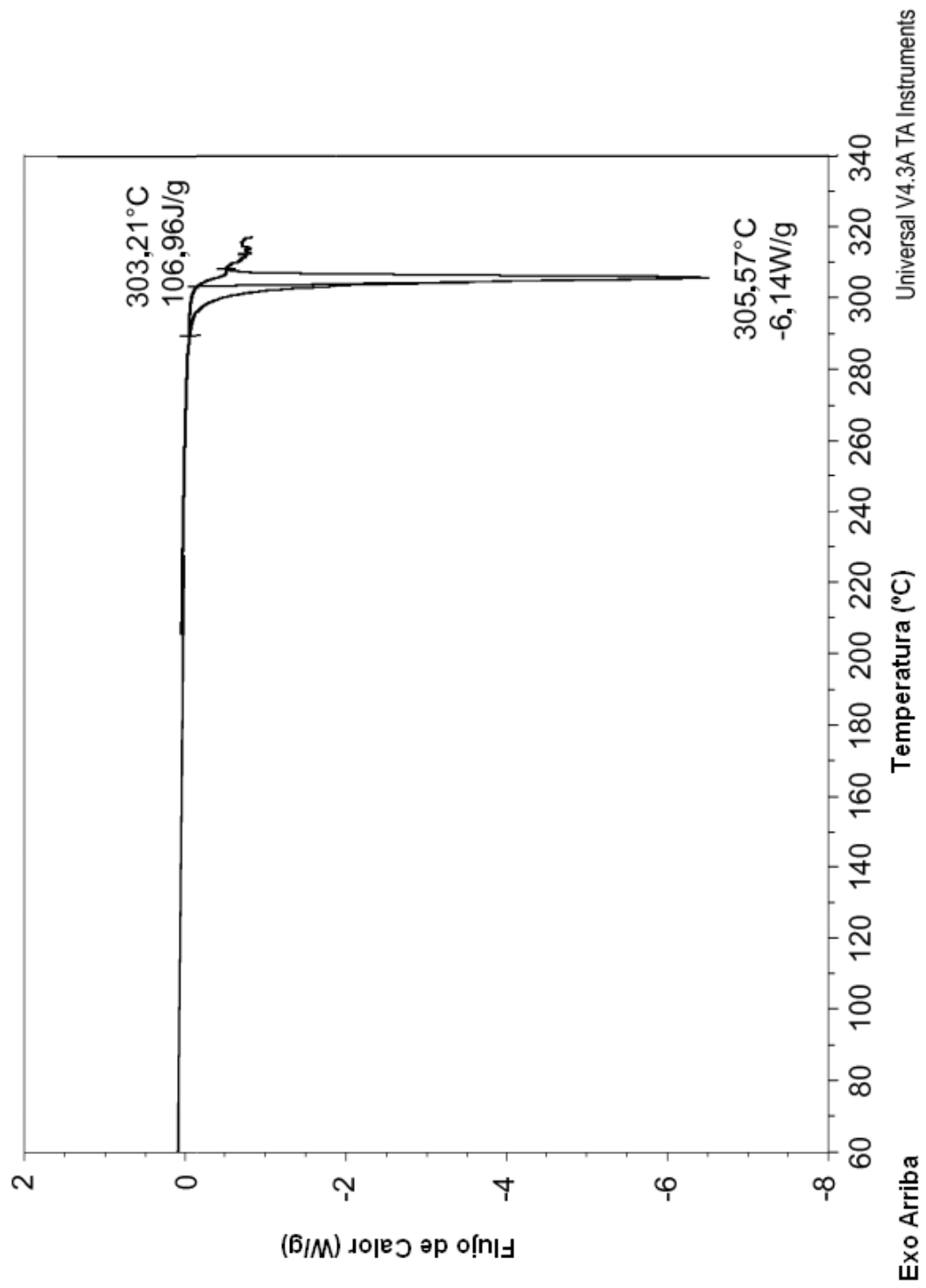


Figura 26

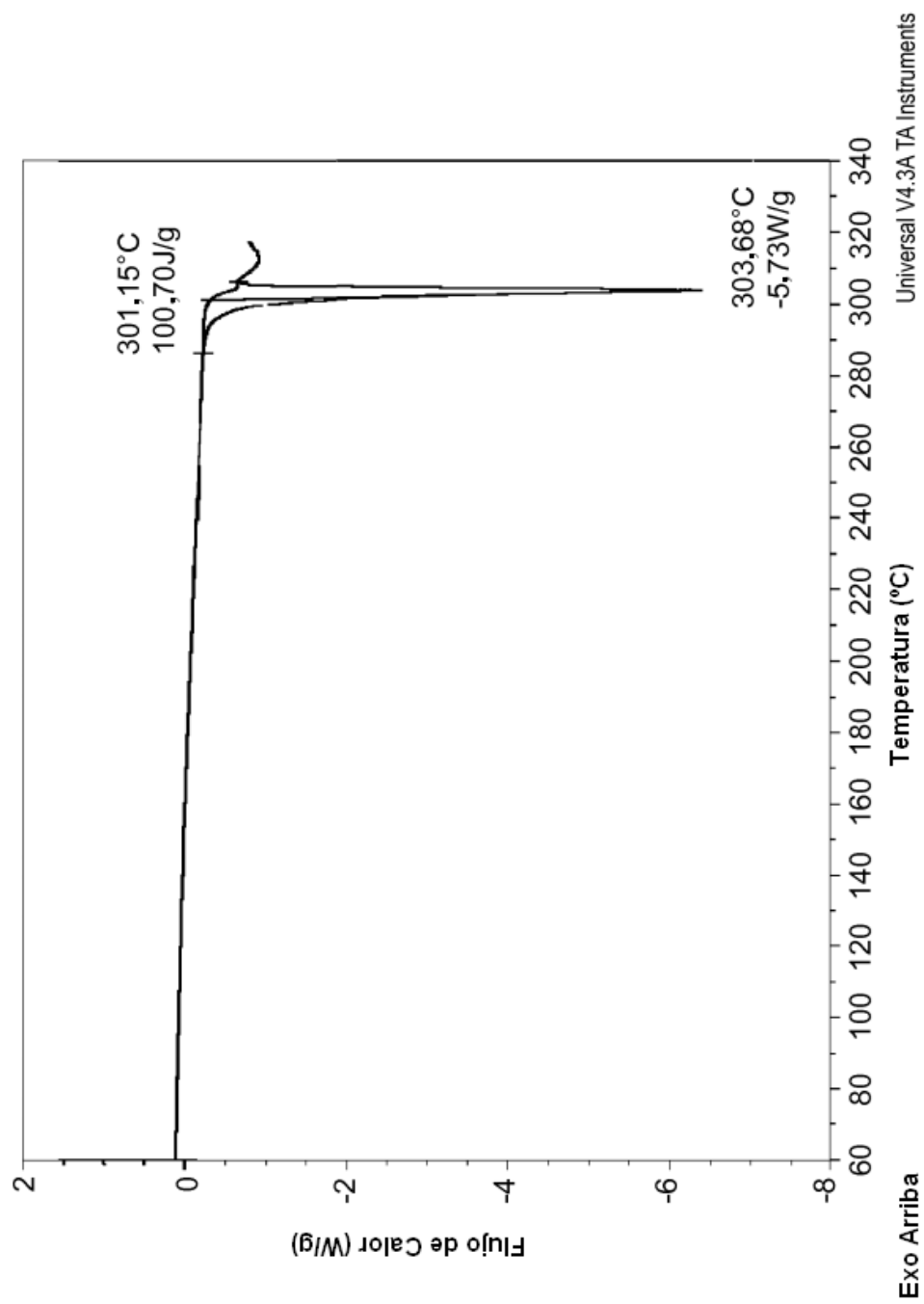


Figura 27

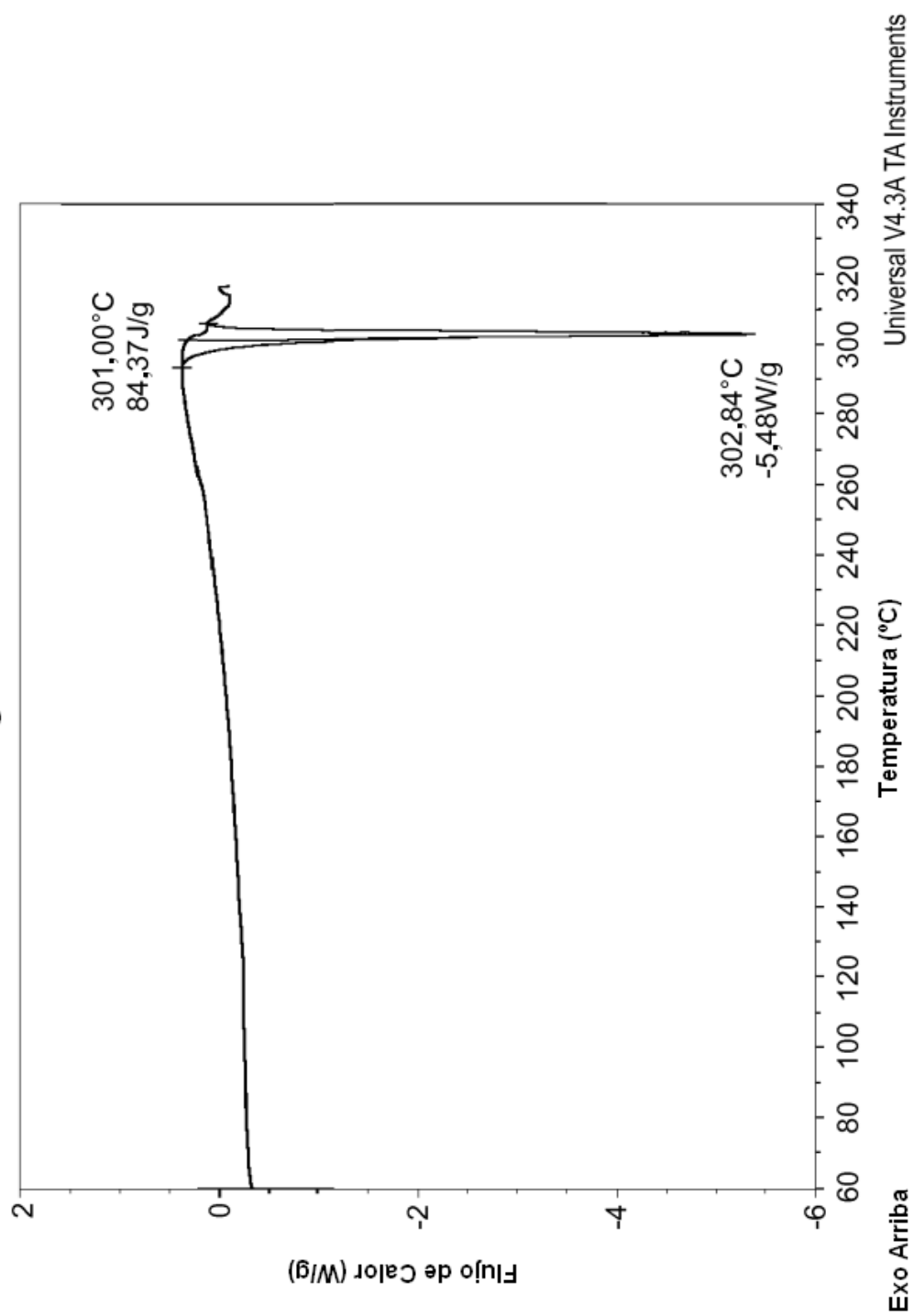


Figura 28

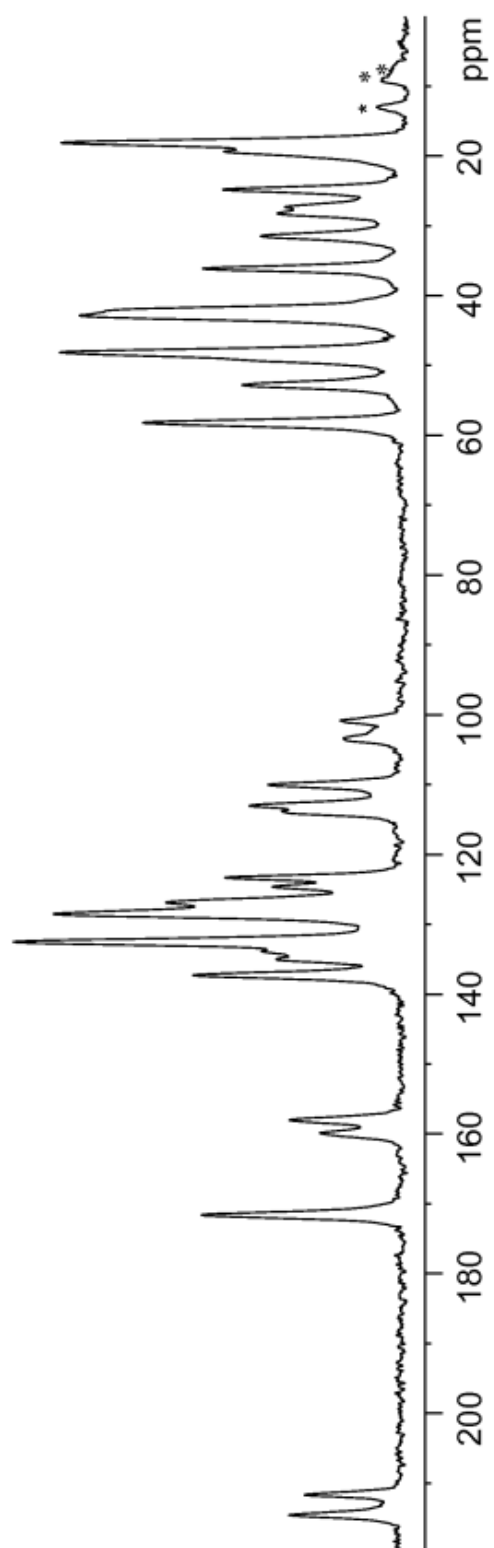


Figura 29

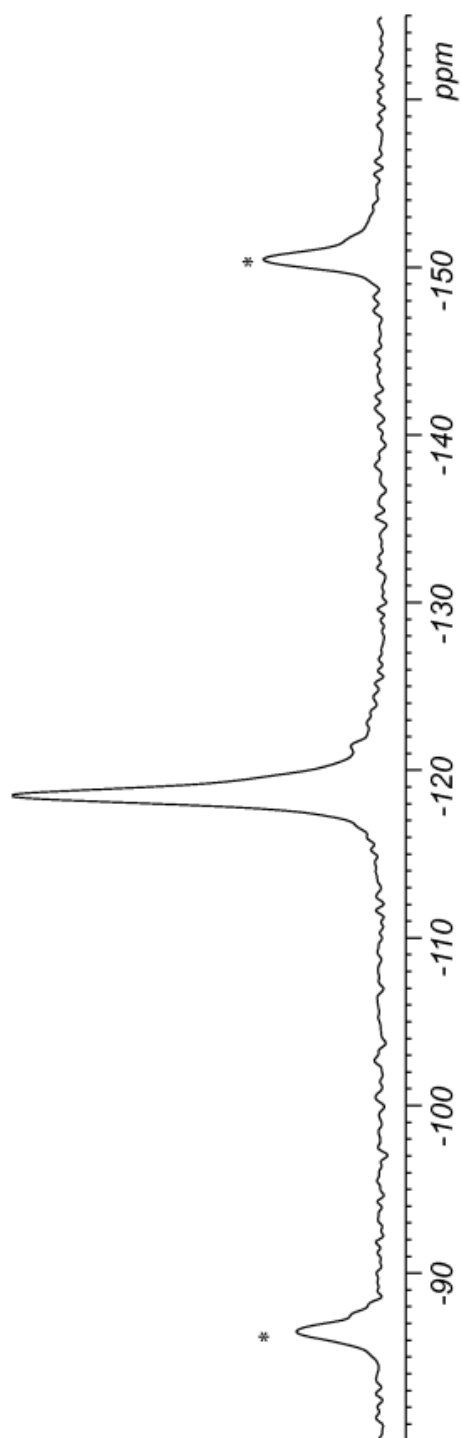


Figura 30

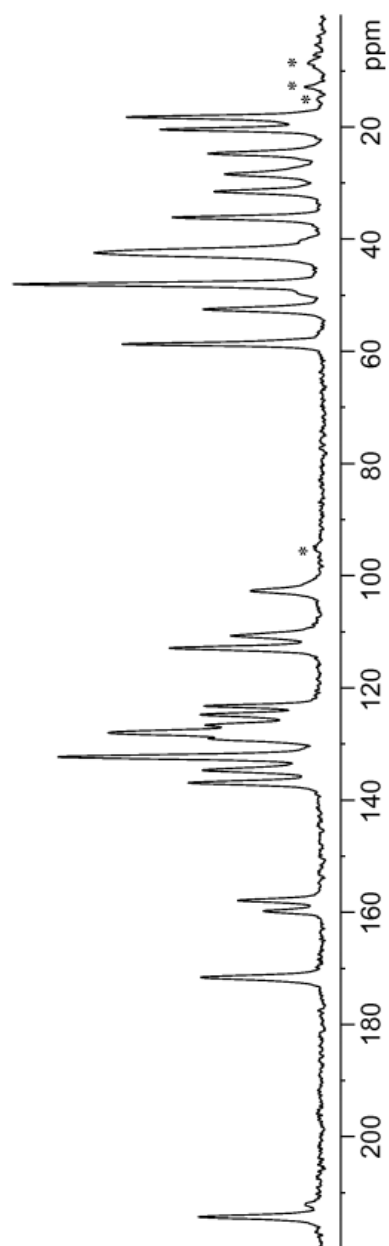


Figura 31

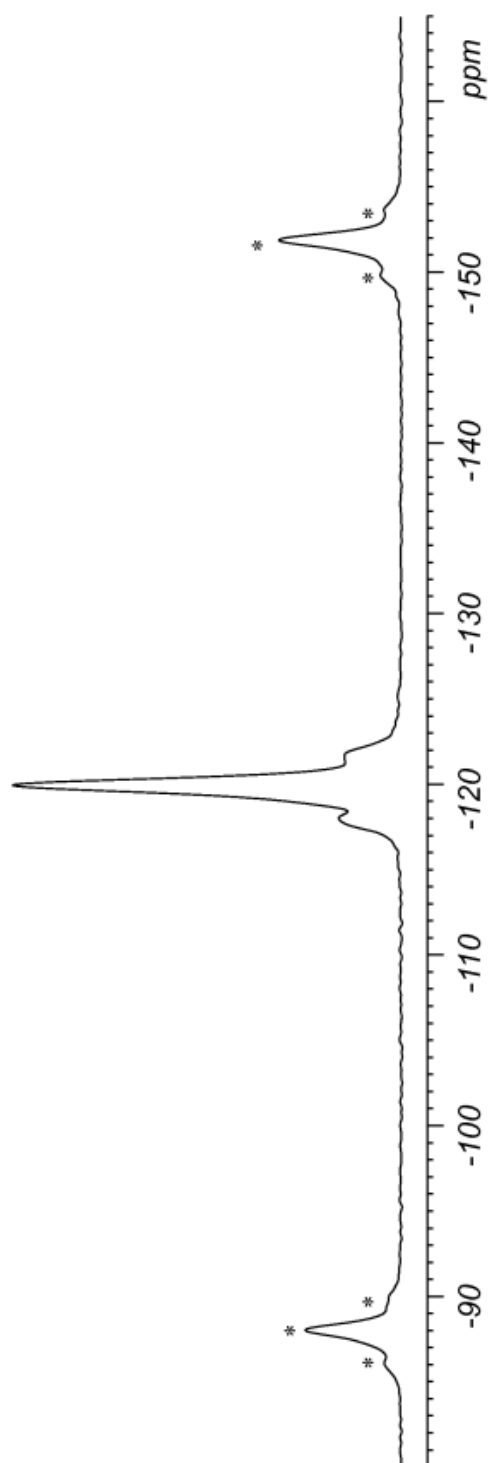


Figura 32

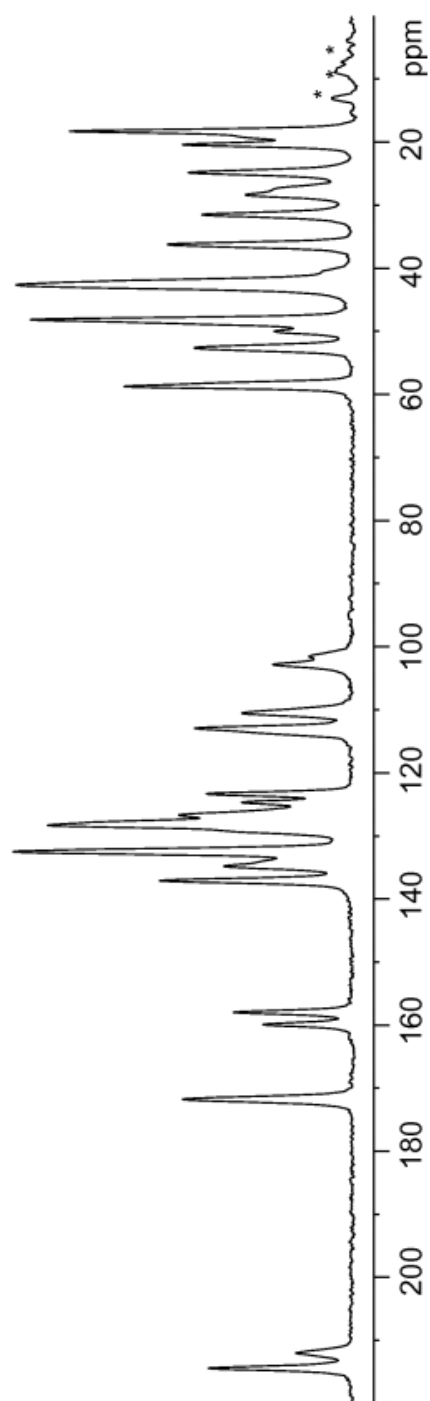


Figura 33

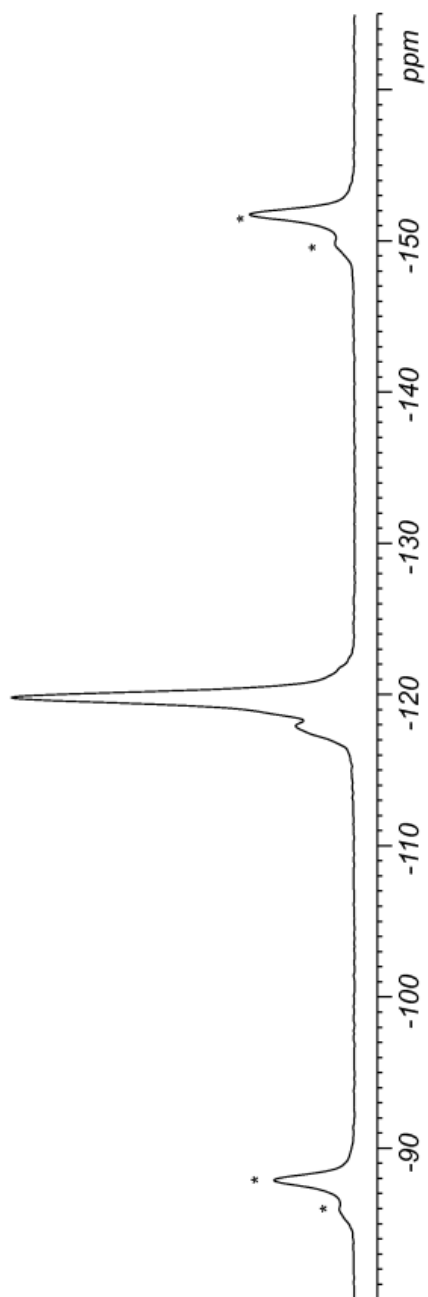


Figura 34

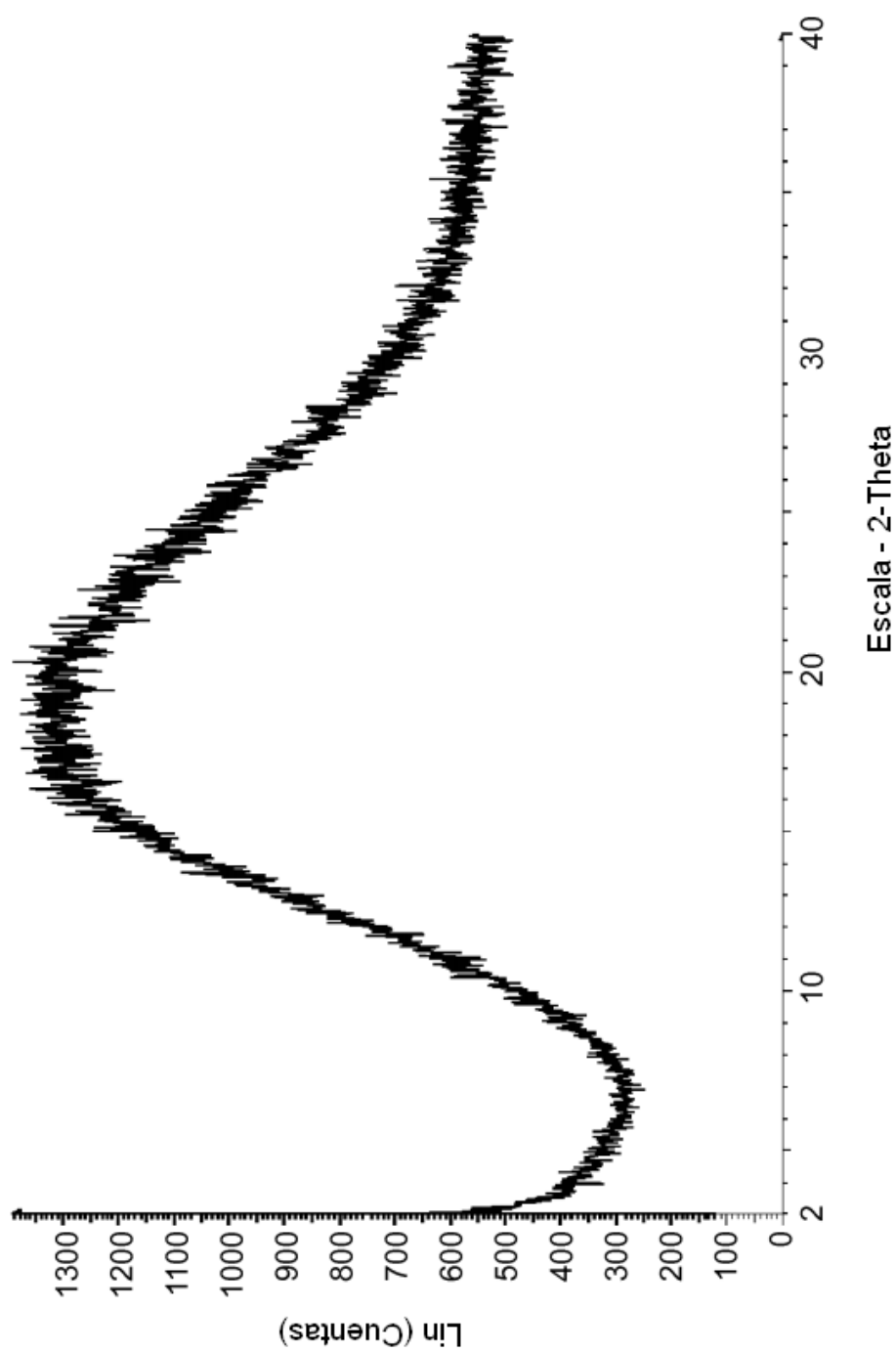


Figura 35

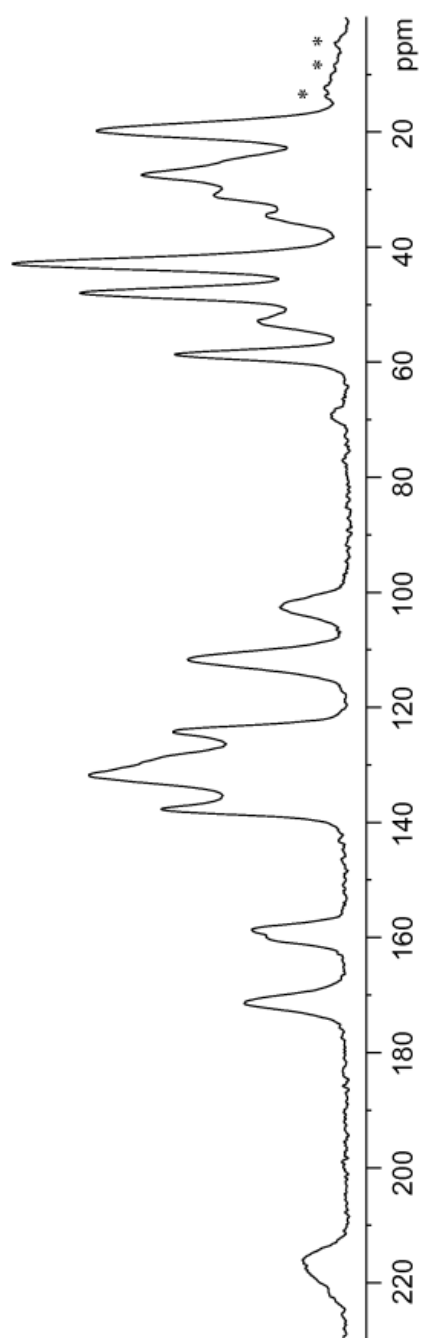


Figura 36

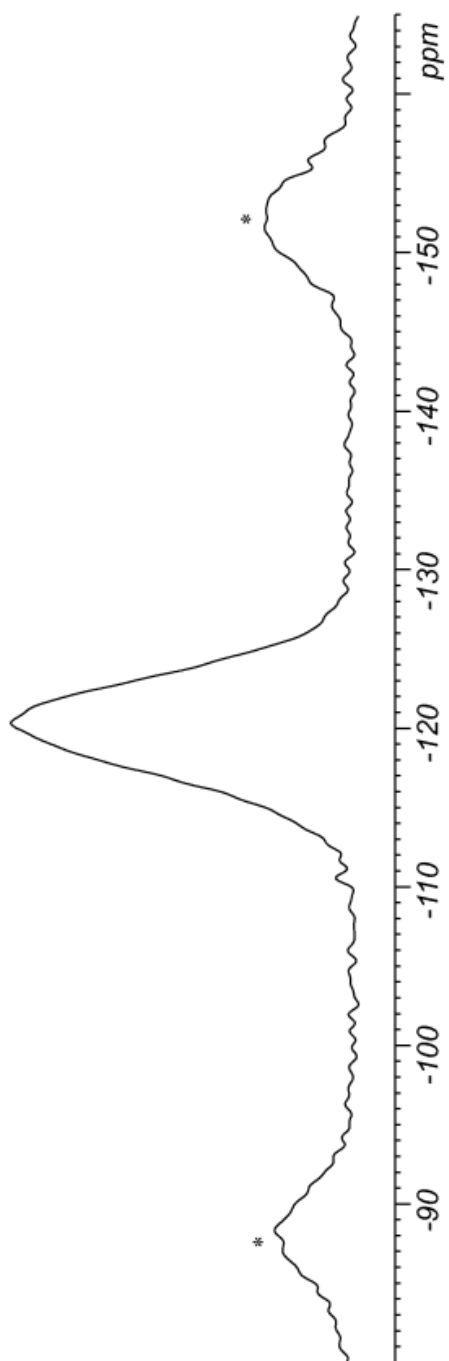


Figura 37

