

TRADUZIONE DEL TESTO DEL BREVETTO EUROPEO N. 2 534 153

Sali e polimorfi di 8-fluoro-2-{4-[(metilammino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetraidro-6H-azepino[5.4.3-cd]indol-6-one.

Pfizer Inc.,

con sede a New York, NY (Stati Uniti).

* * * * *

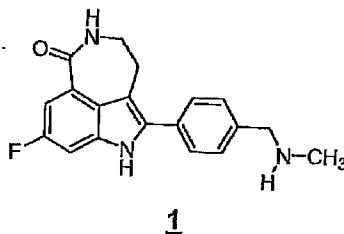
DESCRIZIONE

Campo

La presente invenzione riguarda nuovi sali polimorfici di 8-fluoro-2-{4-[(metilammino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetraidro-6H-azepino[5.4.3-cd]indol-6-one, e metodi per la loro preparazione. L'invenzione è diretta anche a composizioni farmaceutiche contenenti almeno una forma polimorfica e all'uso terapeutico e/o profilattico di tali forme polimorfiche e composizioni.

Sfondo

Il composto 8-fluoro-2-{4-[(metilammino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetraidro-6H-azepino[5.4.3-cd]indol-6-one ("Composto 1")



è un inibitore a piccola molecola di poli(ADP-ribosio)polimerasi (PARP). Il Composto 1 e i metodi per prepararlo sono descritti nei Brevetti U.S. n. 6.495.541; 6.977.298; 7.429.578 e 7.323.562. Alcuni sali e loro polimeri del Composto 1 sono divulgati nel Brevetto U.S.

M008.D1.SM.41E

n. 7.268.126 e nella Pubblicazione Brevettuale Internazionale n. WO 04/087713. Altre pubblicazioni che descrivono il Composto 1 e i suoi usi includono la Pubblicazione della Domanda di Brevetto 2006-0074073 e i Brevetti U.S. n. 7.351.701 e 7.531.530.

La PARP è una famiglia di enzimi nucleari responsabili della ribosilazione dell'ADP (una modifica post-traduzionale delle proteine) nella quale la poli(ADP-ribosil)transferasi trasferisce il gruppo ribosio dell'ADP NAD⁺ su specifiche catene laterali amminoacidiche presenti su proteine bersagli nucleari come gli istoni e gli enzimi di riparazione del DNA e/o su unità del ribosio attaccate all'ADP in precedenza. Nell'uomo la famiglia PARP comprende 17 enzimi dei quali PARP-1 è quello meglio caratterizzato (Otto H, Reche PA, Bazan F. et al., in *Silico characterization of the family of PARP-like poly(ADP-ribosyl)transferase (pARTs)*, BCM Genomics 2005: 6:139). Studi di farmacologia hanno dimostrato che il Composto 1 è un inibitore di PARP-1 (K_i = 1,4 nM) e PARP-2 (K_i = 0,17 nM).

PARP-1 è coinvolto nell'omeostasi del DNA attraverso il legame a rotture sul DNA e la attrazione di proteine che riparano il DNA nel sito in cui si trova il danno al DNA. PARP-1 tramite l'aggiunta di unità di ADP-ribosio sulle proteine bersaglio fornisce le fonti energetiche necessarie per il rilascio della cromatina e il processo di riparazione del DNA. Queste azioni promuovono e facilitano la riparazione del DNA. A seconda dell'entità del danno al DNA, l'attivazione di PARP-1 e la conseguente poli(ADP-ribosil)azione mediano la riparazione del DNA danneggiato e inducono la morte

M008.D1.SM.41E

cellulare. Quando il danno al DNA è moderato, PARP-1 svolge un ruolo significativo nel processo di riparazione del DNA. Al contrario, in caso di un danno massiccio al DNA, l'eccessiva attivazione di PARP-1 causa la deplezione del pool di ATP cellulare che infine determina la mortalità cellulare per necrosi (Tentori L., Portarena I., Graziani G., Potential applications of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors, Pharmacol. Res. 2002; 45:73-85).

Nella terapia anti-neoplastica, molti farmaci utili nonché le radiazioni ionizzanti esercitano il loro effetto terapeutico tramite il danno al DNA. La riparazione enzimi-mediata di rotture del DNA a singolo o a doppio filamento è un potenziale meccanismo di resistenza alla radioterapia o ai farmaci citotossici il cui meccanismo di azione dipende dal danno al DNA. L'inibizione degli enzimi che entrano nella via di riparazione del DNA è pertanto una strategia per il potenziamento degli agenti antitumorali. E' stato dimostrato che l'inibizione di PARP-1 potenzia l'attività degli agenti che danneggiano il DNA e delle radiazioni ionizzanti *in vivo* e *in vitro*. Concordemente, PARP è stato identificato come agente terapeutico per la terapia anti-neoplastica in combinazione con agenti che determinano un danno a carico del DNA. (Tentori L., Leonetti C., Scarsella M., et al., Systemic administration of GPA 15427, a novel poly(ADP-ribose) polymrase-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

M008.D1.SM.41E

extracts, J. Biol. Chem. 1993; 268:5480-7).

Oltre al ruolo potenziale come agenti chemio-potenzianti e radio-sensibilizzanti, sono emerse più di recente evidenze di sensibilità da parte delle linee cellulari omozigoti o per la mutazione su BRCA1 o per la mutazione su BRCA2, a un solo inibitore di PARP (Bryant HE, Schultz N., Thomas HD, et al., Specific killing of BRCA-2 deficient tumors with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase, *Natura* 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). Dati clinici preliminari emersi da uno studio di Fase I con un inibitore di PARP a singolo agente sono stati pubblicati di recente (Yap TA, Boss DS, Fong M., et al., First in human phase I pharmacokinetic (PK) pharmacodynamic (PD) study of KU-0059436 (Ku), a small molecule inhibitor of poly ADP-ribose polimerase (PARP) in cancer patients (p) including BRCA 1/2 mutation carriers, (J. Clin. Oncol. 2007; 25 (Supplement, June 20):3529).

E' desiderabile avere sali cristallini e loro forme polimorfiche che possiedono proprietà adattabili a ottenere una formulazione e una fabbricazione affidabile.

Riassunto dell'invenzione

Alcune forme di realizzazione qui divulgate forniscono un sale maleato dell'8-fluoro-2-{4-[(metilammino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetra-idro-6H-azepino[5.4.3-cd]indol-6-one. In alcune forme di realizzazione, il sale maleato è cristallino. In alcune forme di

M008.D1.SM.41E

realizzazione il sale maleato è un sale anidro cristallino.

In alcune forme di realizzazione, il sale maleato ha uno spettro di diffrazione dei raggi X su polvere comprendente uno o più o due o più picchi ad angoli di diffrazione (2θ) selezionati dal gruppo costituito da $6,0 \pm 0,2$, $20,3 \pm 0,2$ e $21,7 \pm 0,2$. In alcune forme di realizzazione, il detto spettro di diffrazione dei raggi X su polvere è ottenuto utilizzando raggi X K- α_1 del rame ad una lunghezza d'onda di 1,5406 Angstrom. In alcune forme di realizzazione, il sale maleato ha uno spettro di diffrazione dei raggi X su polvere comprendente picchi ad angoli di diffrazione (2θ) di $6,0 \pm 0,2$, $20,3 \pm 0,2$ e $21,7 \pm 0,2$, dove il detto spettro di diffrazione dei raggi X su polvere è ottenuto utilizzando raggi X K- α_1 del rame ad una lunghezza d'onda di 1,5406 Angstrom. In altre forme di realizzazione, il sale ha uno spettro di diffrazione dei raggi X su polvere comprendente picchi ad angoli di diffrazione (2θ) essenzialmente uguali a quelli mostrati nella Figura 1. In forme di realizzazione aggiuntive, il sale ha un termogramma calorimetrico tramite scansione differenziale essenzialmente identico a quello mostrato nella Figura 2. In alcune forme di realizzazione, il sale è un polimorfo sostanzialmente puro della Forma A del polimorfo del maleato.

In alcune forme di realizzazione, il sale maleato ha uno spettro di diffrazione dei raggi X su polvere comprendente uno o più o due picchi ad angoli di diffrazione (2θ) selezionati dal gruppo costituito da $7,5 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$ e $24,3 \pm 0,2$. In alcune forme di

M008.D1.SM.41E

realizzazione, il detto spettro di diffrazione dei raggi X su polvere è ottenuto utilizzando raggi X K-alfa₁ del rame alla lunghezza d'onda di 1,5406 Angstrom. In alcune forme di realizzazione, il sale maleato ha uno spettro di diffrazione dei raggi X su polvere comprendente picchi ad angoli di diffrazione (2θ) di $7,5 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$ e $24,3 \pm 0,2$, dove il detto spettro di diffrazione dei raggi X su polvere è ottenuto utilizzando raggi X K-alfa₁ del rame alla lunghezza d'onda di 1,5406 Angstrom. In altre forme di realizzazione, il sale maleato ha uno spettro di diffrazione dei raggi X su polvere comprendente picchi ad angoli di diffrazione (2θ) essenzialmente uguale a quello mostrato nella Figura 3 o Figura 4. In alcune forme di realizzazione, il sale maleato ha uno spettro RMN allo stato solido comprendente uno o più o due o più spostamenti chimici di ^{13}C selezionati dal gruppo costituito da $171,3 \pm 0,2$, $112,4 \pm 0,2$ e $43,8 \pm 0,2$ ppm. In alcune forme di realizzazione, il sale maleato ha uno spettro RMN allo stato solido comprendente spostamenti chimici di ^{13}C a $171,3 \pm 0,2$, $112,4 \pm 0,2$ e $43,8 \pm 0,2$ ppm. In altre forme di realizzazione, il sale maleato ha uno spettro RMN allo stato solido comprendente spostamenti chimici di ^{13}C in posizioni sostanzialmente identiche a quelle mostrate nella Figura 5. In alcune forme di realizzazione, il sale maleato ha uno spettro RMN allo stato solido comprendente uno spostamento chimico di ^{19}F a $-123,1 \pm 0,2$ ppm. In altre forme di realizzazione, il sale maleato ha uno spettro RMN allo stato solido comprendente spostamenti chimici di ^{19}F in posizioni essenzialmente identiche a quelle mostrate nella Figura 6. In alcune

M008.D1.SM.41E

forme di realizzazione, il sale maleato ha uno spettro di diffrazione dei raggi X su polvere comprendente uno o più o due o più o tre picchi ad angoli di diffrazione (2θ) selezionati dal gruppo costituito da $7,5 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$ e $24,3 \pm 0,2$ ottenuti utilizzando raggi X K- α_1 del rame alla lunghezza d'onda di $1,5406$ Angstrom; e 1) uno spettro RMN allo stato solido comprendente uno o più o due o più o tre spostamenti chimici di ^{13}C selezionati dal gruppo costituito da $171,3 \pm 0,2$, $112,4 \pm 0,1$ e $43,8 \pm 0,2$ ppm: e/o 2) uno spettro RMN allo stato solido comprendente uno spostamento chimico di ^{19}F a $-123,1 \pm 0,2$ ppm. In altre forme di realizzazione, il sale ha un termogramma calorimetrico mediante scansione differenziale essenzialmente identico a quello mostrato nella Figura 7. In altre forme di realizzazione, il sale ha un'isoterma di assorbimento dinamico del vapore essenzialmente uguale a quella mostrata nella Figura 8. In alcune forme di realizzazione, il sale maleato ha uno o più picchi degli spettri FT-IR come mostrato nella Tabella 6. In alcune forme di realizzazione, il sale maleato ha uno o più picchi degli spettri FT-Raman come mostrato nella Tabella 7. In alcune forme di realizzazione, il sale maleato è un polimorfo sostanzialmente puro della Forma B del polimorfo del maleato. Alcune forme di realizzazione forniscono la miscela della Forma A del polimorfo del maleato e della Forma B del polimorfo del maleato.

Altre forme di realizzazione forniscono la composizione farmaceutica comprendente un sale maleato (per esempio, Forma A del polimorfo del maleato o Forma B del polimorfo del maleato o una loro

M008.D1.SM.41E

miscela). In alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende una forma di dosaggio solido (per esempio una compressa). In alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende circa il 10%-25% del sale maleato, circa il 45%-60% di cellulosa microcristallina, circa il 20%-35% di dicalcio fosfato anidro, circa lo 0,1%-5% di sodio anidro glicolato (tipo A) e circa lo 0,1%-5% di magnesio stearato. In alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende circa il 17%-18% del sale maleato, circa il 52%-55% di cellulosa microcristallina, circa il 26%-27% di dicalcio fosfato anidro, circa il 3% di sodio amido glicolato (tipo A) e circa l'1% di magnesio stearato. Alcune forme di realizzazione forniscono un metodo per trattare una condizione morbosa nei mammiferi mediata da attività della poli(ADP-ribosio)polimerasi, il quale metodo comprende la somministrazione ad un mammifero che lo necessita di una quantità terapeuticamente efficace di una composizione farmaceutica comprendente un sale maleato (per esempio, Forma A del polimorfo del maleato, o Forma B del polimorfo del maleato o una loro miscela). Alcune forme di realizzazione forniscono un metodo per trattare il cancro in un mammifero, il quale metodo comprende la somministrazione al mammifero di una quantità terapeuticamente efficace di una composizione farmaceutica comprendente un sale maleato (per esempio, Forma A del polimorfo del maleato o Forma B del polimorfo del maleato o una loro miscela).

Alcune forme di realizzazione qui divulgate riguardano un sale

M008.D1.SM.41E

camsilato dell'8-fluoro-2-{4-[(metilammino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetraidro-6H-azepino[5.4.3-cd]indol-6-one. In alcune forme di realizzazione, il sale camsilato è cristallino. In alcune forme di realizzazione, il sale camsilato è un sale anidro cristallino. In alcune forme di realizzazione, il camsilato è S-camsilato. In alcune forme di realizzazione, il camsilato è R-camsilato.

In alcune forme di realizzazione, il sale camsilato ha uno spettro di diffrazione dei raggi X su polvere comprendente uno o più o due o più o tre o più o quattro o più picchi ad angoli di diffrazione (2θ) selezionati dal gruppo costituito da $6,0 \pm 0,2$, $12,2 \pm 0,2$, $12,7 \pm 0,2$, $14,8 \pm 0,2$, $16,7 \pm 0,2$ e $22,4 \pm 0,2$. In alcune forme di realizzazione, il sale camsilato ha uno spettro di diffrazione dei raggi X su polvere comprendente uno o più o due o più o tre picchi ad angoli di diffrazione (2θ) selezionati dal gruppo costituito da $12,2 \pm 0,2$, $14,8 \pm 0,2$ e $22,4 \pm 0,2$. In alcune forme di realizzazione, lo spettro di diffrazione dei raggi X su polvere è ottenuto utilizzando raggi X K- α_1 del rame alla lunghezza d'onda di 1,5408 Angstrom. In altre forme di realizzazione, il sale camsilato ha uno spettro di diffrazione dei raggi X su polvere comprendente picchi ad angoli di diffrazione (2θ) essenzialmente uguali a quelli mostrati nella Figura 9 o 10. In alcune forme di realizzazione, il sale camsilato ha uno spettro RMN allo stato solido comprendente uno o più o due o più spostamenti chimici ^{13}C selezionati dal gruppo costituito da $213,4 \pm 0,2$, $171,8 \pm 0,2$, e $17,3 \pm 0,2$ ppm. In alcune forme di realizzazione, il sale camsilato ha uno spettro

M008.D1.SM.41E

RMN allo stato solido comprendente spostamenti chimici di ^{13}C a $213,4 \pm 0,2$, $171,8 \pm 0,2$ e $17,3 \pm 0,2$ ppm. In altre forme di realizzazione, il sale camsilato ha uno spettro RMN allo stato solido comprendente spostamenti chimici di ^{13}C in posizioni essenzialmente uguali a quelle mostrate nella Figura 11. In alcune forme di realizzazione, il sale camsilato ha uno spettro RMN allo stato solido comprendente uno o più spostamenti chimici di ^{19}F selezionati dal gruppo costituito da $-118,9 \pm 0,2$ e $-119,7 \text{ ppm} \pm 0,2$. In alcune forme di realizzazione, il sale camsilato ha uno spettro RMN allo stato solido comprendente spostamenti chimici di ^{19}F a $-118,9 \pm 0,2$ e $-119,7 \text{ ppm} \pm 0,2$. In altre forme di realizzazione, il sale camsilato ha uno spettro RMN allo stato solido comprendente spostamenti chimici di ^{19}F in posizioni essenzialmente uguali a quelle mostrate nella Figura 12. In alcune forme di realizzazione, il sale camsilato ha uno spettro di diffrazione dei raggi X su polvere comprendente uno o più o due o più o tre o più o quattro o più o cinque picchi ad angoli di diffrazione (2 θ) selezionati dal gruppo costituito da $6,0 \pm 0,2$, $12,2 \pm 0,2$, $12,7 \pm 0,2$, $14,8 \pm 0,2$, $16,7 \pm 0,2$ e $22,4 \pm 0,2$ ottenuto utilizzando raggi X K- α_1 del rame alla lunghezza d'onda di 1,5406 Angstrom; e

1) uno spettro RMN allo stato solido comprendente uno o più o due o più o tre spostamenti chimici di ^{13}C selezionati dal gruppo costituito da $213,4 \pm 0,2$, $171,8 \pm 0,2$ e $17,3 \pm 0,2$ ppm; e/o 2) uno spettro RMN allo stato solido comprendente uno o più o due spostamenti chimici di ^{19}F selezionati dal gruppo costituito da $-118,9 \pm 0,2$ e $-119,7 \text{ ppm} \pm 0,2$. In forme di realizzazione aggiuntive, il sale ha un

M008.D1.SM.41E

termogramma calorimetrico mediante scansione differenziale essenzialmente identico a quello mostrato nella Figura 13. In altre forme di realizzazione, il sale ha un isoterma di assorbimento dinamico del vapore essenzialmente uguale a quella mostrata nella Figura 144. In alcune forme di realizzazione, il sale camsilato ha uno o più picchi spettrali in FT-IR come quelli mostrati nella Tabella 12. In alcune forme di realizzazione, il sale camsilato ha uno o più picchi spettrali in FT-Raman come quelli mostrati nella Tabella 13. In alcune forme di realizzazione, il sale è un polimorfo sostanzialmente puro della Forma A del polimorfo dell'S-camsilato.

In alcune forme di realizzazione, il sale camsilato ha uno spettro di diffrazione dei raggi X su polvere comprendente picchi ad angoli di diffrazione (2θ) essenzialmente identici a quelli mostrati nella Figura 15. In alcune forme di realizzazione, il sale è un polimorfo sostanzialmente puro della Forma B del polimorfmo dell'S-camsilato. Alcune forme di realizzazione forniscono una miscela della Forma A del polimorfo dell'S-camsilato e della Forma B del polimorfo dell'S-camsilato.

In alcune forme di realizzazione, il sale camsilato ha uno spettro di diffrazione dei raggi X su polvere comprendente picchi ad angoli di diffrazione (2θ) essenzialmente identici a quelli mostrati nella Figura 18. In alcune forme di realizzazione, il sale camsilato ha uno spettro di diffrazione dei raggi X su polvere comprendente uno o più o due o più o tre picchi ad angoli di diffrazione (2θ) selezionati dal gruppo costituito da $15,0 \pm 0,2$, $21,8 \pm 0,2$ e $24,7 \pm$

M008.D1.SM.41E

0,2. In alcune forme di realizzazione, il sale camsilato ha uno spettro RMN allo stato solido comprendente uno o più spostamenti chimici di ^{13}C come quelli mostrati nella Tabella 16. In alcune forme di realizzazione, il sale camsilato ha uno o più spostamenti chimici di ^{19}F come quelli mostrati nella Tabella 17. In alcune forme di realizzazione, il sale camsilato ha uno spettro RMN allo stato solido comprendente due o più spostamenti chimici di ^{13}C selezionati dal gruppo costituito da $211,7 \pm 0,2$, $132,5 \pm 0,2$ e $19,4 \pm 0,2$ ppm. In alcune forme di realizzazione, il sale camsilato ha uno spettro RMN allo stato solido comprendente spostamenti chimici di ^{13}C a $211,7 \pm 0,2$, $132,5 \pm 0,2$, e $19,4 \pm 0,2$ ppm. In alcune forme di realizzazione, il sale camsilato ha uno spettro RMN allo stato solido comprendente uno spostamento chimico di ^{19}F a $-118,5 \pm 0,2$. In alcune forme di realizzazione, il sale camsilato ha uno o più picchi dello spettro FT-IR come quelli mostrati nella Tabella 18. In alcune forme di realizzazione, il sale camsilato ha uno o più spicchi dello spettro FT-Raman mostrati nella Tabella 19. In alcune forme di realizzazione, il sale è un polimorfo sostanzialmente puro della Forma C del polimorfo di S-camsilato. Alcune forme di realizzazione forniscono una miscela di due o più tra Forma A del polimorfo di S-camsilato, Forma B del polimorfo di S-camsilato e Forma C del polimorfo di S-camsilato.

In alcune forme di realizzazione, il sale è un polimorfo sostanzialmente puro della Forma A del polimorfo di R-camsilato. Altre forme di realizzazione forniscono ulteriori sali del camsilato.

M008.D1.SM.41E

I sali possono avere diversi rapporti R:2 dell'acido camfor-solfonico, per esempio, un sale 1R:1S-camsilato, un sale 1R:9S-camsilato, un sale 1R:3S-camsilato e un sale 1R:7S-camsilato.

Altre forme di realizzazione forniscono una forma amorfa del sale S-camsilato del Composto 1.

Altre forme di realizzazione forniscono una composizione farmaceutica comprendente un sale camsilato descritto qui (per esempio, Forma A del polimorfo di S-camsilato, Forma B del polimorfo di S-camsilato, Forma C del polimorfo di S-camsilato, Forma A del polimorfo di R-camsilato o una loro miscela). In alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende una forma di dosaggio solida (per esempio, una compressa). In alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende circa il 10%-25% del sale camsilato, circa il 45%-60% di cellulosa microcristallina, circa il 20%-35% di dicalcio fosfato anidro, circa lo 0,1%-5% di sodio anidro glicolato (tipo A) e circa lo 0,1%-5% di magnesio stearato. In alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende circa il 17%-18% del sale camsilato, circa il 52%-55% di cellulosa microcristallina, circa il 26%-27% di dicalcio fosfato anidro, circa il 3% di sodio amido glicolato (tipo A) e circa l'1% di magnesio stearato. Alcune forme di realizzazione forniscono un metodo per trattare una condizione morbosa nei mammiferi mediata da attività della poli(ADP-ribosio)polimerasi, il quale metodo comprende la somministrazione ad un mammifero che lo necessita di una quantità terapeuticamente efficace di una composizione farmaceutica

M008.D1.SM.41E

comprendente un sale camsilato (per esempio, Forma A del polimorfo di S-camsilato, Forma B del polimorfo di S-camsilato, Forma C del polimorfo di S-camsilato, Forma A del polimorfo di R-camsilato, o una loro miscela). Alcune forme di realizzazione forniscono un metodo per trattare il cancro in un mammifero, il quale metodo comprende la somministrazione al mammifero di una quantità terapeuticamente efficace di una composizione farmaceutica comprendente un sale S-camsilato descritto qui (per esempio, Forma A del polimorfo di S-camsilato, Forma B del polimorfo di S-camsilato, Forma C del polimorfo di S-camsilato, forma A del polimorfo R-camsilato o una loro miscela).

Altre forme di realizzazione forniscono una composizione farmaceutica comprendente due o più forme polimorfe o sali descritti qui.

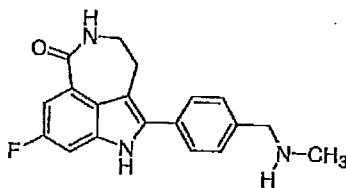
Altre forme di realizzazione descrivono metodi per trattare una condizione morbosa in un mammifero mediata dall'attività della poli(ADP-ribosio)polimerasi, il quale metodo comprende la somministrazione a un mammifero che lo necessita in una quantità terapeuticamente efficace di una composizione farmaceutica descritta qui in combinazione con una quantità terapeuticamente efficace di una o più sostanze, come agenti antitumorali, agenti anti-angiogenesi, inibitori della trasduzione del segnale e agenti anti-proliferativi, inibitori della mitosi, agenti alchilanti, anti-metaboliti, antibiotici intercalanti, inibitori dei fattori di crescita, inibitori del ciclo cellulare, enzimi, inibitori delle topoisomerasi,

M008.D1.SM.41E

modificatori della risposta biologica, anticorpi, citotossici, anti-ormoni e anti-androgeni. Alcune forme di realizzazione forniscono un metodo per trattare il cancro in un mammifero, il quale metodo comprende la somministrazione al mammifero di una quantità terapeuticamente efficace di una composizione farmaceutica descritta qui in combinazione con una quantità terapeuticamente efficace di una o più sostanze, come agenti antitumorali, agenti anti-angiogenesi, inibitori della trasduzione del segnale e agenti anti-proliferativi, inibitori della mitosi, agenti alchilanti, anti-metaboliti, antibiotici intercalanti, inibitori del fattore di crescita, inibitori del ciclo cellulare, enzimi, inibitori delle topoisomerasi, modificatori della risposta biologica, anticorpi, citotossici, anti-ormoni e anti-androgeni.

Definizioni

Come impiegato qui, il termine "Composto 1", si riferisce al composto chimico 8-fluoro-2-{4-[(metilammino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetraidro-6H-azepino[5.4.3-cd]indol-6-one rappresentato anche dalla formula di struttura:



1

Il termine "agente attivo" o "ingrediente attivo" si riferisce a una forma polimorfica del Composto 1, o a una forma solida che comprende due o più forme polimorfiche o forma amorfa del Composto 1.

M008.D1.SM.41E

Come impiegato qui, il termine "sostanzialmente puro" in riferimento ad una particolare forma polimorfica (o una miscela di due o più forme poliformiche) del Composto 1, indica che la forma polimorfica (o una miscela) include meno del 10%, preferibilmente meno del 5%, preferibilmente meno del 3%, preferibilmente meno dell'1% in peso di impurità, incluse altre forme polimorfiche del Composto 1. Tali impurità possono essere stabilite, per esempio, mediante diffrazione dei raggi X su polvere.

Come impiegato qui, il termine "polimorfo" si riferisce a diverse forme cristalline dello stesso composto e altre forme molecolari allo stato solido inclusi pseudo-polimorfi, come idrati (per esempio, acqua legata presente nella struttura cristallina) e solvati (per esempio, solventi legati diversi dall'acqua) dello stesso composto. Diversi polimorfi cristallini presentano strutture cristalline diverse a causa di un differente impaccamento della molecola nel reticolo. Ciò determina una differente simmetria cristallina e/o parametri delle singole cellule che influenzano direttamente le sue proprietà fisiche come le caratteristiche di diffrazione ai raggi X dei cristalli o delle polveri. Un diverso polimorfo, per esempio, in generale eserciterà una diffrazione a una serie diversa di angoli e darà valori diversi delle intensità. Pertanto, la diffrazione dei raggi X su polvere può essere usata per identificare diversi polimorfi o una forma solida che comprende più di un polimorfo, in un modo riproducibile ed affidabile (S. Byrn et al., Pharmaceutical Solids: A Strategic Approach to Regulatory

M008.D1.SM.41E

Considerations, Pharmaceutical research, Vol.12, N.7, pp.945-954, 1995; J. K. Haleblan e W. McCrone, Pharmaceutical Applications of Polymorphism, Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 58, n.8, pp.9122-929, 1969). Forme polimorfiche cristalline sono di interesse dell'industria farmaceutica e specialmente per coloro che sono coinvolti nello sviluppo di forme posologiche adatte. Se la forma polimorfica non è mantenuta costante durante gli studi clinici o di stabilità, l'esatta forma posologica usata o studiata può essere non confrontabile da un lotto all'altro. E' anche desiderabile avere una procedura di produzione di un composto con la forma polimorfica selezionata ad elevata purezza quando il composto è usato negli studi clinici o nei prodotti commerciali, poichè le impurità presenti possono produrre effetti tossicologici indesiderati. Alcune forme polimorfiche possono mostrare una stabilità termodinamica migliorata oppure possono essere più facilmente predette con elevata purezza in grandi quantità e pertanto sono più adatte all'inclusione nelle formulazioni farmaceutiche. Determinati polimorfi possono mostrare altre proprietà fisiche vantaggiose, come la mancanza di tendenze igroscopiche, migliorata solubilità e potenziati tassi di dissolvimento a causa di diverse energie del reticolo.

Il termine "spettro di diffrazione dei raggi X su polvere" o "spettro PXRD" si riferisce al diffattogramma osservato sperimentalmente o ai parametri derivati da esso. Tipicamente, gli spettri di diffrazione dei raggi X su polvere sono caratterizzati dalla posizione del picco (ascissa) e dalla intensità del picco

M008.D1.SM.41E

(ordinata). Il termine "intensità del picco" si riferisce alle intensità di segnale relativa all'interno di un dato spettro di diffrazione dei raggi X. I fattori che possono influenzare le intensità relative del picco sono lo spessore del campione e l'orientamento preferito (cioè, le particelle cristalline non sono distribuite in modo casuale). Il termine "posizioni del picco" come impiegato qui si riferisce alle posizioni di riflessione dei raggi X misurate e osservate negli esperimenti di diffrazione dei raggi X su polvere. Le posizioni del picco sono direttamente correlate alle dimensioni della cella unitaria. I picchi, identificati dalle loro rispettive posizioni del picco, sono stati estratti dagli spettri di diffrazione delle diverse forme polimorfiche dei sali del Composto 1.

Il termine "valore 2 teta" o " 2θ " si riferisce alla posizione del picco in gradi sulla base dell'impostazione sperimentale dell'esperimento di diffrazione dei raggi X ed è una comune unità delle ascisse negli spettri di diffrazione. In generale, l'impostazione sperimentale richiede che se una riflessione è diffratta quando il raggio incidente forma un angolo teta (θ) con un determinato piano del reticolo, il fascio riflesso è registrato ad un angolo 2 teta (2θ). E' chiaro che il riferimento qui presente a specifici valori 2θ per una forma polimorfica specifica è inteso significare i valori 2θ (in gradi) misurati utilizzando le condizioni sperimentali di diffrazione dei raggi X descritte qui.

Il termine "amorfo" si riferisce a qualsiasi sostanza solida che (i) è priva di ordine nelle tre dimensioni, o (ii) mostra ordine in

M008.D1.SM.41E

meno di tre dimensioni, ordine solo su distanze brevi (per esempio, meno di 10 Å), o entrambi. Pertanto, le sostanze amorfe includono materiali parzialmente cristallini e mesofasi cristalline con ordine traslazionale, per esempio, mono o bidirezionale (cristalli liquidi), disturbo dell'orientamento (cristalli disordinati dal punto di vista dell'orientamento), o disturbo conformazionale (cristalli disordinati dal punto di vista conformazionale). I solidi amorfi possono essere caratterizzati mediante tecniche note, inclusa la cristalligrafia mediante diffrazione dei raggi X su polvere (PXRD), spettroscopia in risonanza magnetica nucleare allo stato solido (ssMRN), calorimetria mediante scansione differenziale (DSC), o alcune combinazioni di queste tecniche. I solidi amorfi forniscono spettri PXRD diffusi, tipicamente comprendenti uno o più picchi ampi (cioè, picchi aventi ampiezza della base pari o superiore a circa $5^\circ 2\theta$).

Il termine "cristallino" si riferisce a qualsiasi sostanza solida che mostra un ordine tridimensionale, che al contrario di una sostanza solida amorfa, da uno spettro PXRD distintivo con picchi nettamente definiti.

Il termine "temperatura ambiente" si riferisce ad una condizione di temperatura che si incontra tipicamente in un laboratorio. Questa include l'intervallo di temperatura approssimativo da circa 20° a circa 30°C .

Il termine "quantità rivelabile" si riferisce ad una quantità o a una quantità per volume unitario che può essere rivelata utilizzando tecniche convenzionali, come la diffrazione dei raggi X

M008.D1.SM.41E

su polvere, la calorimetria mediante scansione differenziale, la HPLC, la spettroscopia agli infrarossi mediante trasformata di Fourier (FT-IR), spettroscopia Raman, e simili.

Il termine "solvato" descrive un complesso molecolare comprendente la sostanza farmacologica e una quantità stechiometrica o non-stechiometrica di una o più molecole di solvente (per esempio, etanolo). Quando il solvente è strettamente legato al farmaco il complesso risultante avrà una stechiometria ben definita che è indipendente dall'umidità. Tuttavia, quando il solvente è debolmente legato, come nei solvati canali e nei composti igroscopici, la quantità di solvente dipenderà dall'umidità e dalle condizioni di idratazione. In tali casi, il complesso spesso sarà non-stechiometrico.

Il termine "idrato" descrive un solvato comprendente una sostanza farmacologica e una quantità di acqua stechiometrica o non-stechiometrica.

Il termine "umidità relativa" si riferisce al rapporto della quantità del vapor acqueo nell'aria ad una data temperatura rispetto alla quantità massima di vapore acqueo che può essere mantenuta a quella temperatura a pressione, espresso come percentuale.

Il termine "intensità relativa" si riferisce a un valore di intensità derivato da uno spettro di diffrazione del campione ai raggi X. Alla scala completa dell'intervallo delle ordinate di uno spettro di diffrazione si assegna un valore di 100. Un picco avente una intensità che ricade tra circa il 50% e circa il 100% su questa

M008.D1.SM.41E

intensità della scala è indicato molto forte (very strong, vs); un picco avente una intensità che ricade tra circa il 50% e circa il 25% è chiamato forte (strong, s). Negli spettri di diffrazione tipici sono presenti anche altri picchi più deboli e anch'essi sono caratteristici di un dato polimorfo.

Il termine "sospensione" si riferisce a una sostanza solida sospesa in un mezzo liquido, tipicamente acqua o un solvente organico.

Il termine "sotto vuoto" si riferisce a pressioni tipiche ottenibili mediante una pompa a vuoto con diaframma privo di olio o con olio da laboratorio.

Il termine "composizione farmaceutica" si riferisce ad una composizione comprendente una o più delle forme polimorfiche dei sali del Composto 1 descritto qui, e altri componenti chimici, come veicoli, diluenti, veicoli e/o eccipienti accettabili dal punto di vista fisiologico/farmaceutico. Lo scopo di una composizione farmaceutica è di facilitare la somministrazione di un composto a un organismo, come l'uomo o altro mammifero.

I termini "farmaceuticamente accettabile", "vettore", "diluyente", "veicolo" o "eccipiente" si riferiscono a un materiale (o materiali) che possono essere inclusi con un agente farmaceutico particolare per formare una composizione farmaceutica e possono essere solidi o liquidi. Esempi di veicoli solidi sono lattosio, saccarosio, talco, gelatina, agar, peptina, gomma arabica, magnesio stearato, acido stearico e simili. Esempi di veicoli liquidi sono

M008.D1.SM.41E

sciropo, olio di arachidi, olio di oliva, acqua e simili. Analogamente, il veicolo o diluente può includere un materiale ritardante o a rilascio ritardato noto nel campo, come gliceril monostearato o gliceril distearato singolarmente o con una cera, etilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa, metilmetacrilato e simili.

Il termine "mediato da attività della poli(ADP-ribosio) polimerasi (PARP)" si riferisce a processi biologici o molecolari che sono regolati, modulati o inibiti dall'attività di PARP. Per determinate applicazioni, l'inibizione dell'attività di PARP associata con il cancro è preferita. Le forme di realizzazione qui divulgate includono metodi per modulare o inibire l'attività PARP, per esempio nei mammiferi, per esempio somministrando forme dei sali polimorfici del Composto 1, una forma solida che comprende due o più forme di sali polimorfici del Composto 1. L'attività o l'efficacia delle forme dei sali polimorfici del Composto 1, o di una forma solida che comprende due o più di tali forme, può essere misurata come descritto, per esempio, nel Brevetti U.S. n. 6.495.541 e nella Pubblicazione di Domanda Brevettuale U.S. n. 2006-0074073.

Il termine "trattare", come impiegato qui, salvo diversamente indicato, indica invertire, alleviare, inibire la progressione di, o prevenire il disturbo o condizioni a cui tale termine si applica, di uno o più sintomi di tale disturbo o condizione. Il termine "trattamento" come impiegato qui, salvo diversamente indicato, si riferisce all'atto di "trattare" definito immediatamente sopra. Per

M008.D1.SM.41E

esempio, i termini "trattare", e "trattamento" si possono riferire ad un metodo per alleviare o eliminare il disturbo iperproliferativo (per esempio, il cancro) e/o uno o più dei suoi sintomi con cui si presenta. In relazione in particolare al cancro, tali termini possono indicare che l'aspettativa di vita di un individuo affetto da un cancro verrà prolungata o che uno o più dei sintomi della malattia verranno ridotti.

Una "quantità efficace" si riferisce alla quantità di un agente che inibisce significativamente la proliferazione e/o impedisce la de-differenziazione di una cellula eucariotica, per esempio, una cellula di mammifero, insetto, pianta o fungo, ed è efficace per l'utilità indicata, per esempio, un trattamento terapeutico specifico.

Il termine "quantità terapeuticamente efficace" si riferisce a quella quantità di composto o polimorfo che viene somministrata che può alleviare di un certo grado uno o più dei sintomi del disturbo in trattamento. In riferimento al trattamento del cancro, una quantità terapeuticamente efficace si riferisce a quella quantità che, per esempio, esercita almeno dei seguenti effetti:

- (1) riduce la dimensione del tumore;
- (2) inibisce (cioè, rallenta di un certo grado, preferibilmente ferma) le metastasi tumorali;
- (3) inibisce di un certo grado (cioè rallenta di un certo grado, preferibilmente ferma) la crescita tumorale, e
- (4) allevia di un certo grado (o, preferibilmente elimina) uno o

più dei sintomi associati con il cancro.

Breve descrizione dei disegni

La Figura 1 mostra uno spettro di diffrazione dei raggi X su polvere (PXR) di un sale maleato del Composto 1, Forma A del polimorfo, usando radiazione $\text{CuK}\alpha$ a 1,5406 Å.

La Figura 2 mostra un termogramma ottenuto mediante calorimetria a scansione differenziale (DSC) di un sale maleato del Composto 1, Forma A del polimorfo.

La Figura 3 mostra uno spettro PXR simulato di un sale maleato del Composto 1, Forma B del polimorfo, usando radiazione $\text{CuK}\alpha$ a 1,5406 Å.

La Figura 4 mostra uno spettro PXR sperimentale di un sale maleato del Composto 1, Forma B del polimorfo, usando radiazione $\text{CuK}\alpha$ a 1,5406 Å.

La Figura 5 mostra uno spettro di risonanza magnetica nucleare (RMN) allo stadio solido di ^{13}C di un sale maleato del Composto 1, Forma B del polimorfo.

La Figura 6 mostra uno spettro RMN allo stato solido di ^{19}F di un sale maleato del Composto 1, Forma B del polimorfo.

La Figura 7 mostra un termogramma mediante DSC di un sale maleato del Composto 1, Forma B del polimorfo.

La Figura 8 mostra una isoterma di assorbimento dinamico del vapore di un sale maleato del Composto 1, Forma B del polimorfo.

La Figura 9 mostra uno spettro PXR simulato di un sale S-camsilato del Composto 1, Forma A del polimorfo, usando

radiazione $\text{CuK}\alpha$ a 1,5406 Å.

La Figura 10 mostra uno spettro PXRD sperimentale di un sale S-camsilato del Composto 1, Forma A del polimorfo, usando radiazione $\text{CuK}\alpha$ a 1,5406 Å.

La Figura 11 mostra uno spettro RMN allo stato solido di ^{13}C di un sale S-camsilato del Composto 1, Forma A del polimorfo.

La Figura 12 mostra uno spettro RMN allo stato solido di ^{19}F di un sale S-camsilato del Composto 1, Forma A del polimorfo.

La Figura 13 mostra un termogramma mediante DSC di un sale S-camsilato del Composto 1, Forma A del polimorfo.

La Figura 14 mostra una isoterma di assorbimento dinamico del vapore di un sale S-camsilato del Composto 1, Forma A del polimorfo S-camsilato.

La Figura 15 mostra uno spettro PXRD di un sale S-camsilato del Composto 1, Forma B, usando radiazione $\text{CuK}\alpha$ a 1,5406 Å.

La Figura 16 mostra uno spettro PXRD sperimentale di una composizione formulata contenente il sale S-camsilato di un Composto 1, Forma A del polimorfo.

La Figura 17 mostra uno spettro PXRD simulato di un sale idrocloruro triidrato del Composto 1, usando radiazione $\text{CuK}\alpha$ a 1,5406 Å.

La Figura 18 mostra uno spettro PXRD sperimentale di un sale S-camsilato del Composto 1, Forma C del polimorfo, usando radiazione $\text{CuK}\alpha$ a 1,5406 Å.

La Figura 19 mostra uno spettro PXRD sperimentale di un sale

M008.D1.SM.41E

1R:1S-camsilato, usando radiazione $\text{CuK}\alpha$ a 1,5406 Å.

La Figura 20 mostra uno spettro PXRD sperimentale di un sale 1R:9S-camsilato, usando radiazione $\text{CuK}\alpha$ a 1,5406 Å.

La Figura 21 mostra uno spettro PXRD sperimentale di un sale 1R:3S-camsilato, usando radiazione $\text{CuK}\alpha$ a 1,5406 Å.

La Figura 22 mostra uno spettro PXRD sperimentale di un sale 1R:7S-camsilato, usando radiazione $\text{CuK}\alpha$ a 1,5406 Å.

La Figura 23 mostra uno spettro PXRD sperimentale di un sale R-camsilato del Composto 1, Forma A del polimorfo, usando radiazione $\text{CuK}\alpha$ a 1,5406 Å.

La Figura 24 mostra un termogramma mediante DSC di un sale S-camsilato del Composto 1, Forma C del polimorfo.

La Figura 25 mostra un termogramma mediante DSC di un sale 1R:1S-camsilato.

La Figura 26 mostra un termogramma mediante DSC di un sale 1R:9S-camsilato.

La Figura 27 mostra un termogramma mediante DSC di un sale R-camsilato del Composto 1, Forma A del polimorfo.

La Figura 28 mostra uno spettro RMN allo stato solido di ^{13}C di un sale S-camsilato del Composto 1, Forma C del polimorfo.

La Figura 29 mostra uno spettro RMN allo stato solido di ^{19}F di un sale S-camsilato del Composto 1, Forma C del polimorfo.

La Figura 30 mostra uno spettro RMN allo stato solido di ^{13}C di un sale 1R:1S-camsilato.

La Figura 31 mostra uno spettro RMN allo stato solido di ^{19}F di

M008.D1.SM.41E

un sale 1R:1S-camsilato.

La Figura 32 mostra uno spettro RMN allo stato solido di ^{13}C di un sale 1R:9S-camsilato.

La Figura 33 mostra uno spettro RMN allo stato solido di ^{19}F di un sale 1R:9S-camsilato.

La Figura 34 mostra uno spettro PXRD sperimentale di una forma amorfa del sale S-camsilato del Composto 1.

La Figura 35 mostra uno spettro RMN allo stato solido di ^{13}C di una forma amorfa del sale S-camsilato del Composto 1.

La Figura 36 mostra uno spettro RMN allo stato solido di ^{19}F di una forma amorfa del sale S-camsilato del Composto 1.

La Figura 37 mostra uno spettro Raman di una forma amorfa del sale S-camsilato del Composto 1.

La Figura 38 mostra un termogramma mediante DSC di una forma amorfa del sale S-camsilato del Composto 1.

Descrizione dettagliata dell'invenzione

Sono state ora prodotte diverse forme fisiche uniche del Composto 1. Il Composto 1, e i metodi per produrlo, sono descritti nei Brevetti U.S. n. 6.495.541; 6.977.298; 7.429.578 e 7.323.562. Alcuni sali e loro polimorfi, del Composto 1, sono divulgati nel Brevetto U.S. n. 7.268.126 e nella Pubblicazione Brevettuale Internazionale n. WO 04/08771 3.

E' stato scoperto, come descritto qui, che il Composto 1 può esistere in più forme di sali cristallini, come le forme del sale maleato e le forme del sale camsilato. Queste forme possono essere

M008.D1.SM.41E

usate nei prodotti formulati per il trattamento di una condizione morbosa in un mammifero mediata dall'attività della poli(ADP-ribosio) polimerasi (PARP), incluso il cancro. Ogni forma può presentare vantaggi rispetto alle altre in termini di proprietà come biodisponibilità, stabilità e fabbricabilità. Sono state scoperte nuove forme del sale cristallino del Composto 1, che con buona probabilità sono più appropriate per la preparazione in bulk e per la manipolazione rispetto ad altre forme. Per esempio, il sale fosfato del Composto 1, sebbene particolarmente stabile, per esempio, per le forme posologiche endovenose, può essere meno adatto per una forma posologica solida a causa della sua sensibilità all'idratazione. Le forme dei sali maleato e camsilato descritte qui (per esempio, Forma B del polimorfo maleato e Forma A del polimorfo S-camsilato) esistono come forme fisicamente stabili e non sono suscettibili all'idratazione rispetto ad altre forme saline del Composto 1, rendendole particolarmente adatte alla preparazione di forme posologiche solide. Inoltre, i sali maleato e camsilato descritti qui possono essere isolati in meno fasi rispetto ad altre forme saline del processo di sintesi, offrendo una maggiore possibilità di controllare la cristallizzazione. Una cristallizzazione controllata può essere usata, per esempio, per fornire alle particelle API proprietà che sono vantaggiose per una forma posologica solida, come dimensioni particellari controllate, cristallinità e forma dei cristalli. Nella presente si descrivono anche procedure per la preparazione di ciascuna forma del sale polimorfico del Composto 1,

M008.D1.SM.41E

sostanzialmente priva di altre forme polimorfiche del Composto 1. Inoltre, nella presente si descrivono formulazioni farmaceutiche comprendenti i sali cristallini del Composto 1 in diverse forme polimorfiche, e metodi per trattare condizioni iperproliferative somministrando tali formulazioni farmaceutiche. Inoltre, nella presente si descrivono formulazioni farmaceutiche comprendenti sali cristallini del Composto 1 in diverse forme polimorfiche, e metodi per trattare una condizione morbosa di un mammifero (per esempio, il cancro) mediata dall'attività della poli(ADP-ribosio)polimerasi (PARP) somministrando tali formulazioni farmaceutiche.

I. Forme cristalline dei sali del composto 1

Nella presente si descrivono numerose forme cristalline del Composto 1. Ogni forma cristallina del sale del Composto 1 può essere caratterizzata da uno o più dei seguenti: spettro di diffrazione dei raggi X su polvere (per esempio, picchi di diffrazione dei raggi X a diversi angoli di diffrazione (2θ)); pattern dello spettro di risonanza magnetica nucleare (RMN) allo stato solido; insorgenza del punto di fusione (insorgenza della disidratazione per le forme idrate) come illustrata dalle endoterme di un termogramma ottenuto mediante calorimetria a scansione differenziale (DSC); proprietà igroscopiche come illustrate dalle misurazioni dell'assorbimento dinamico del vapore; pattern dei diagrammi degli spettri FT-IR; pattern del diagramma degli spettri Raman; solubilità in acqua; stabilità alla luce in base a condizioni luminose ad alta intensità secondo la Conferenza Internazionale sull'Armonizzazione (ICH) e

M008.D1.SM.41E

stabilità fisica e chimica in seguito alla conservazione secondo metodi noti nel campo descritti qui. Per esempio, la Forma A del polimorfo maleato, la forma B del polimorfo maleato; la forma A del polimorfo S-camsilato, e la forma B del polimorfo S-camsilato e del Composto 1, sono state tutte caratterizzate dalle posizioni e dalle intensità relative dei picchi nei loro spettri di diffrazione dei raggi X su polvere. I parametri di diffrazione dei raggi X su polvere differiscono per ciascuna delle forme polimorfiche del Composto 1. Per esempio, la Forma A del polimorfo maleato, la Forma B del polimorfo maleato, la Forma A del polimorfo S-camsilato e la Forma B del polimorfo S-camsilato del Composto 1 possono pertanto essere distinte l'una dall'altra e da altre forme polimorfiche del Composto 1, utilizzando la diffrazione dei raggi X su polvere.

Gli spettri di diffrazione dei raggi X su polvere delle diverse forme polimorfiche (per esempio, la Forma A del polimorfo maleato, la Forma B del polimorfo maleato, la Forma A del polimorfo S-camsilato e la Forma B del polimorfo S-camsilato) del Composto 1 possono essere state stabilite secondo procedure descritte negli Esempi 6-8 utilizzando la radiazione $\text{CuK}\alpha$ a $1,5406 \text{ \AA}$. I picchi per gli spettri PXRD ottenuti per la Forma A del polimorfo maleato, la Forma B del polimorfo maleato, la Forma A del polimorfo S-camsilato e la Forma B del polimorfo S-camsilato sono stati selezionati utilizzando il software di valutazione Bruker-AXS Ltd. con una soglia di 1 e un'ampiezza del picco pari a $0,3^\circ$ 2-teta. Con l'eccezione della Forma B del polimorfo S-camsilato, i dati sono stati raccolti a 21°C .

M008.D1.SM.41E

Per eseguire una misurazione della diffrazione dei raggi X su uno strumento di Bragg-Brentano come il sistema di Bruker usato per le misurazioni qui riportate, tipicamente il campione viene posizionato su un supporto che presenta una cavità. La polvere del campione viene pressata da un vetrino o un oggetto equivalente per assicurare una superficie casuale e una altezza appropriata del campione. Il supporto del campione viene poi posizionato nello strumento. Il fascio incidente dei raggi X è diretto verso il campione, inizialmente a un angolo piccolo rispetto al piano del supporto, e quindi mosso attraverso un arco che aumenta in modo continuo l'angolo tra il fascio incidente e il piano del supporto. Le differenze delle misurazioni associate a tali analisi dei raggi X su polvere possono derivare da diversi fattori inclusi: (a) errori di preparazione del campione (per esempio, altezza del campione); (b) errori dello strumento (per esempio, errori del campione piatto); (c) errori di calibrazione; (d) errori dell'operatore (inclusi quegli errori presenti quando si determinano le posizioni dei picchi); e (e) la natura del materiale (per esempio, errori di orientamento preferito e di trasparenza). Gli errori di calibrazione e gli errori di altezza del campione possono spesso determinare uno spostamento di tutti i picchi nella stessa direzione. Piccole differenze di altezza del campione quando si usa un supporto piatto determineranno grandi spiazamenti nelle posizioni dei picchi PXRD. Uno studio sistematico ha dimostrato che, utilizzando un Shimadzu XRD-6000 nella tipica configurazione di Bragg-Brentano, differenze di altezza del campione

M008.D1.SM.41E

di 1 mm determinavano spostamenti dei picchi di ben 1 grado (2θ) (Chen et al., J. Pharmaceutical and Biomedical Analysis 26:63 (2001)). Questi spostamenti possono essere identificati dal diffrattogramma ai raggi X e possono essere eliminati compensando lo spostamento (applicando un fattore di correzione sistematico a tutti i valori dei picchi) o ri-tarando lo strumento. E' possibile rettificare le misurazioni da diverse apparecchiature applicando un fattore di correzione sistematico per portare le posizioni dei picchi in modo che concordino. In generale, questo fattore di correzione porterà le posizioni dei picchi misurati da Bruker in accordo con le posizioni attese dei picchi e possono essere nell'intervallo da 0 a 0,2 gradi (2θ).

Un esperto nel campo apprezzerà che le posizioni dei picchi (2θ) mostreranno una certa variabilità, tipicamente di ben da 0,1 a 0,2 gradi (2θ) a seconda, per esempio, dei solventi utilizzati e/o dall'apparato utilizzato per misurare la diffrazione. Concordemente, laddove sono riportate le posizioni dei picchi (2θ), un esperto nel campo riconoscerà che tali numeri sono intesi a comprendere tale variabilità. Inoltre, laddove i polimorfi della presente invenzione sono descritti come aventi uno spettro di diffrazione dei raggi X su polvere essenzialmente uguale a quello mostrato in una data figura, il termine "essenzialmente uguale" è anche si inteso comprendente tale variabilità nelle posizioni dei picchi di diffrazione. Inoltre, un esperto nel campo apprezzerà che le intensità relative dei picchi mostreranno una variabilità tra i diversi apparati nonché una

M008.D1.SM.41E

variabilità dovuta al grado di cristallinità, orientamento preferito, superficie del campione preparato, grado di purezza del campione che viene analizzato e altri fattori noti agli esperti nel campo, e devono essere considerati solo come misure qualitative. La persona esperta apprezzerà anche che le misurazioni eseguite utilizzando una diversa lunghezza d'onda determineranno spostamenti diversi secondo l'equazione di Bragg $n\lambda = 2d \sin\theta$. Tali spettri PXRD aggiuntivi generati durante l'uso di lunghezze d'onda alternative sono considerati come rappresentazioni alternative degli spettri PXRD dei materiali cristallini delle forme di realizzazione descritte qui e in quanto tali rientrano nello scopo delle presenti forme di realizzazione.

I diversi polimorfi descritti qui possono essere caratterizzati anche utilizzando la spettroscopia mediante RMN allo stato solido secondo i metodi noti nell'arte o descritti qui. Per esempio, gli spettri allo stato solido di ^{13}C e gli spettri allo stato solido di ^{19}F possono essere raccolti secondo le procedure descritte negli Esempi 9-10. Va notato che gli spostamenti chimici di ^{13}C o ^{19}F misurati nella RMN allo stato solido tipicamente avranno una variabilità massima di 0,2 ppm per picchi ben definiti e persino più grande per linee ampie.

Diverse forme cristalline dei sali del Composto 1 sono state distinte anche utilizzando la calorimetria a scansione differenziale (DSC) secondo le procedure descritte negli Esempi. La DSC misura la differenza di captazione dell'energia termica tra un campione e un appropriato riferimento con un aumento della temperatura. Per

M008.D1.SM.41E

esempio, per la misurazione di un campione di polvere solida, il riferimento può essere un pan vuoto del campione del tipo usato nella preparazione del campione. I termogrammi di DSC possono essere caratterizzati da endoterme (che indicano captazione di energia) e anche dalle esoterme (che indicano rilascio di energia), tipicamente man mano che il campione viene riscaldato. A seconda di diversi fattori, le endoterme esibite possono variare da circa $0,01-5^{\circ}$ per i polimorfi cristallini che fondono a temperature superiori o inferiori di quelle delle endoterme, come quelli riportati nelle figure allegate. I fattori responsabili di tali varianze includono, per esempio, la velocità di riscaldamento (per esempio, la velocità di scansione) alla quale l'analisi DSC è stata condotta, il modo in cui viene definita e determinata la temperatura di insorgenza di DSC, lo standard di calibrazione usato, la taratura dello strumento, l'umidità relativa e la purezza chimica del campione. Per ogni dato esempio, le endoterme osservate possono differire anche da strumento a strumento; tuttavia, generalmente rientreranno negli intervalli descritti qui, posto che gli strumenti siano tarati in modo simile.

Diverse forme polimorfiche di un composto possono presentare proprietà igroscopiche diverse. Per esempio, i sali del Composto 1 sono stati caratterizzati sulla base delle loro proprietà igroscopiche utilizzando misure di assorbimento dinamico del vapore secondo le procedure descritte nell'Esempio 12.

In alcune forme di realizzazione, le forme solide possono comprendere anche più di una forma polimorfica. L'esperto nel campo

M008.D1.SM.41E

riconoscerà anche che le forme cristalline di un dato composto possono esistere in forme sostanzialmente pure di un singolo polimorfo ma possono esistere anche in una forma cristallina che comprende una miscela di due o più diversi polimorfi o forme amorfe. Quando una forma solida comprende due o più polimorfi, lo spettro di diffrazione dei raggi X tipicamente avrà picchi caratteristici di ciascuno dei singoli polimorfi. Per esempio, una forma solida che comprende due polimorfi tipicamente avrà uno spettro di diffrazione dei raggi X su polvere che è una convoluzione di due spettri di diffrazione ai raggi X che corrispondono alle forme polimorfiche sostanzialmente pure. Per esempio, una forma solida del Composto 1 o un suo sale può contenere una prima e una seconda forma polimorfica, dove la forma solida contiene almeno il 10% in peso del primo polimorfo. In un altro esempio, la forma solida può contenere almeno il 20% in peso del primo polimorfo. Anche altri esempi contengono almeno il 30%, almeno il 40%, almeno il 50% in peso del primo polimorfo. Un esperto nel campo riconoscerà che sono possibili molte di tali combinazioni di più singoli polimorfi e forme amorfe in quantità variabili.

Due forme polimorfiche del sale maleato del Composto 1 sono state identificate e caratterizzate come indicato nelle Figure da 1 a 8, e sono indicate come Forma A del polimorfo maleato e Forma B del polimorfo maleato. Inoltre, sono state identificate e caratterizzate forme polimorfiche del sale camsilato del Composto 1 e diversi sali contenenti diversi rapporti R:S dell'acido camfor-solfonico come

M008.D1.SM.41E

indicato nelle Figure da 9 a 33, e sono indicate con Forma A del polimorfo S-camsilato, Forma B del polimorfo S-camsilato, Forma C del polimorfo S-camsilato e Forma A del polimorfo R-camsilato, oppure sale con il rapporto indicato R:S dell'acido camfor-solfonico. Inoltre, è stata identificata e caratterizzata una forma amorfa del sale S-camsilato del Composto 1 come indicato nelle Figure 34-38. Come impiegato qui, il termine "sale camsilato" si riferisce al sale S-camsilato, al sale R-camsilato o a sali con acido camfor-solfonico in particolari rapporti R:S. I polimorfi, le composizioni farmaceutiche comprendenti uno o più polimorfi e i metodi per utilizzare i polimorfi e le loro composizioni farmaceutiche sono descritti in maggior dettaglio nei seguenti paragrafi ed esempi.

A. Sale maleato del composto 1, forma A del polimorfo

Il sale maleato del Composto 1, Forma A del maleato, può essere prodotto come descritto nell'Esempio 1.

La Forma A del polimorfo maleato è stata caratterizzata mediante lo spettro PXRD mostrato nella Figura 1 e descritto nell'Esempio 7. Lo spettro PXRD della Forma A del polimorfo maleato, espresso in termini di grado (2θ) e intensità relative con una intensità relativa di $\geq 15,0\%$, misurato su un diffrattometro Bruker D5000 con una radiazione $\text{CuK}\alpha$ a $1,5406 \text{ \AA}$ è mostrato anche nella Tabella 1.

Tabella 1

Angolo (grado $2\theta + 0,2^\circ$)	Intensità 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

Il termogramma di DSC per la Forma A del polimorfo maleato, è mostrato nella Figura 2 e descritto nell'Esempio 11, indica un'insorgenza dell'endoterma a $220,36^\circ\text{C}$.

B. Sale maleato del composto 1, forma B del polimorfo maleato

Il sale maleato del Composto 1, Forma B del polimorfo maleato, può essere prodotto come descritto nell'Esempio 2, usando etanolo nello schema di sintesi. Il sale maleato del Composto 1, Forma B del polimorfo maleato, può essere prodotto anche come descritto nell'Esempio 3, usando isopropil alcool nello schema di sintesi.

La Forma B del polimorfo maleato è stata caratterizzata dallo spettro PXRD simulato calcolato dalla struttura di un unico cristallo, come mostrato nella Figura 3. Lo spettro PXRD simulato

M008.D1.SM.41E

della Forma B del polimorfo maleato, espresso in termini di grado (2θ) e intensità relative con una intensità relativa di $\geq 5,0\%$, calcolato dalla struttura cristallina singola della Forma B del maleato usando il modulo "Reflex Powder Diffraction" di Accelrys MS Modelling™ [versione 4.4], è mostrato nella Tabella 2. I parametri di simulazione pertinenti comprendevano una lunghezza d'onda di $1,5406 \text{ \AA}$ ($\text{CuK}\alpha$) e un fattore di polimerizzazione pari a 0,5.

Tabella 2

Angolo (grado 2θ)	Intensità 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

Anche la Forma B del polimorfo maleato è stata caratterizzata misurando lo spettro PXRD per un particolare lotto di Forma B del polimorfo maleato. Questo spettro PXRD sperimentale mostrato nella Figura 4 e descritto nell'Esempio 6. Lo spettro PXRD sperimentale della Forma B del polimorfo maleato, espresso in termini di grado (2θ) e le intensità relative con una intensità relativa di $\geq 5,0\%$, misurato su un diffrattometro Bruker-AXS Ltd., D4 con radiazione $\text{CuK}\alpha$

a 1,5406 Å, è mostrato nella Tabella 3.

Tabella 3

Angolo (grado $2\theta + 0,2^\circ$)	Intensità relativa ($\geq 5,0\%$)
7,5	14,4
10,4	26,6
11,3	9,0
12,9	5,4
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

Si può osservare che le posizioni dei picchi per gli spettri PXRD simulati e sperimentali concordano molto bene. Qualsiasi differenza nella posizione dei picchi, intensità relativa e ampiezza dei picchi di diffrazione può essere attribuita, per esempio, alla variabilità tra gli apparecchi nonché alla variabilità dovuta al grado di cristallinità, orientamento preferito, superficie del campione preparato, grado di purezza del campione in analisi e altri

M008.D1.SM.41E

fattori noti agli esperti nel campo.

Anche la Forma B del polimorfo maleato del Composto 1 è stata caratterizzata mediante lo spettro RMN allo stato solido mostrato nella Figura 5, condotto su una sonda Bruker-Biospin 4 mm BL CPMAS, posizionata su uno spettrometro Bruker-Biospin DSX 500 MHz RMN a fori ampi descritto nell'Esempio 9. Gli spostamenti chimici di ^{13}C della Forma B del polimorfo maleato del Composto 1 sono mostrati nella Tabella 4.

Tabella 4

Spostamenti chimici di $^{13}\text{C}^a$ [$\pm 0,2$ ppm]	Intensità ^b
171,3	11,7
169,6	7,3
160,5	2,6
158,6	3,4
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) Riferiti al campione esterno dell'adamantano in fase solida a 29,5 ppm.
(b) Definiti come altezze dei picchi. Le intensità possono variare a seconda delle reali impostazioni dei parametri sperimentali di CPMAS e della storia termica del campione. Le intensità di CPMAS non sono necessariamente quantitative.

La Forma B del polimorfo maleato del Composto 1 è stata anch'essa caratterizzata mediante lo spettro RMN allo stato solido mostrato nella Figura 6, condotta su una sonda Bruker-Biospin 4 mm BL

M008.D1.SM.41E

CPMAS posizionata su uno spettrometro Bruker-Biospin DSX 500 MHz RMN a fori ampi come descritto nell'Esempio 9. Gli spostamenti chimici di ^{19}F della Forma B del polimorfo maleato del Composto 1 sono mostrati nella Tabella 5.

Tabella 5

Spostamenti chimici di $^{19}\text{F}^a$ [$\pm 0,2$ ppm]	Intensità ^b
-123,1	12,0
(a) Riferiti allo standard esterno dell'acido trifluoroacetico (50% V/V in H ₂ O) a -76,54 ppm.	
(b) Definiti come altezze dei picchi.	

Il termogramma mediante DSC della Forma B del polimorfo maleato, mostrato nella Figura 7, indica un'insorgenza dell'endoterma a 228,0°C. L'isoterma di assorbimento dinamico del vapore della Forma B del polimorfo maleato è mostrata nella Figura 8. L'isoterma dell'assorbimento dinamico del vapore indica che la Forma B del polimorfo maleato non è igroscopica.

La Forma B del polimorfo maleato del Composto 1 è stata caratterizzata mediante spettroscopia agli infrarossi con trasformata di Fourier (FT-IR) come descritto nell'Esempio 25, e i picchi degli spettri sono mostrati nella Tabella 6. Le frequenze delle bande di assorbimento sono elencate (w: debole, m: media, s: forte, vs: molto forte). L'errore sperimentale è ± 2 cm⁻¹ eccetto per l'errore * sulla posizione dei picchi che potrebbe essere considerevolmente più grande.

Tabella 6

Numero d'onda (cm ⁻¹)
3179* w
2970w
2927w
2884w
2830w
2484w
1685w

Numero d'onda (cm ⁻¹)
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
836s
788s
761s
741m
699w
679s
663m

La Forma B del polimorfo maleato del Composto 1 è stata caratterizzata mediante spettroscopia Raman con trasformata di

M008.D1.SM.41E

Fourier (FT-Rama) come descritto nell'Esempio 26, e i picchi degli spettri sono mostrati nella Tabella 7 (w: debole, m: medio, s: forte, vs: molto forte). L'errore sperimentale è $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

Tabella 7

Numero d'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
1218w
1195w
1181w
1130w
1069s
1033w
961w
940w
898w
883w
857w

Numero d'onda (cm ⁻¹)
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. Sale S-camsilato del composto 1, forma A del polimorfo S-camsilato

Il sale S-camsilato del Composto 1, Forma A del polimorfo S-camsilato, può essere prodotto come descritto nell'Esempio 4, usando il tetraidrofurano nello schema di sintesi. Il sale S-camsilato del Composto 1, Forma A del polimorfo S-camsilato, può essere prodotto come descritto nell'Esempio 5, usando isopropil alcool nello schema di sintesi.

La Forma A del polimorfo S-camsilato è stata caratterizzata dallo spettro PXRD simulato calcolato da una struttura cristallina unica, come mostrato nella Figura 9. Lo spettro PXRD simulato della Forma A del polimorfo S-camsilato, espresso in termini di grado (2 θ)

M008.D1.SM.41E

e intensità relative con una intensità relativa di $\geq 15,0\%$, calcolato dalla struttura cristallina singola della Forma A del camsilato usando il modulo "Reflex Powder Diffraction" di Accelrys MS Modelling™ [versione 4.4], è mostrato nella Tabella 2. I parametri di simulazione pertinenti comprendevano una lunghezza d'onda di 1,5406 Å (CuK α) e un fattore di polimerizzazione pari a 0,5.

Tabella 8

Angolo (grado 2 θ)	Intensità 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

Anche la Forma A del polimorfo S-camsilato è stata caratterizzata misurando lo spettro PXRD per un particolare lotto di Forma A del polimorfo S-camsilato. Questo spettro PXRD sperimentale è

M008.D1.SM.41E

mostrato nella Figura 10. Lo spettro PXRD sperimentale della Forma A del polimorfo S-camsilato, espresso in termini di grado (2θ) e le intensità relative con una intensità relativa di $\geq 10,0\%$, misurato su un diffrattometro Bruker-AXS Ltd., D4 con radiazione $\text{CuK}\alpha$ a $1,5406 \text{ \AA}$, è mostrato nella Tabella 9.

Tabella 9

Angolo (grado $2\theta \pm 0,2^\circ$)	Intensità 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

Si può osservare che le posizioni dei picchi per gli spettri PXRD simulati e sperimentali concordano molto bene. Qualsiasi differenza nella posizione dei picchi, intensità relativa e ampiezza

M008.D1.SM.41E

dei picchi di diffrazione può essere attribuita, per esempio, alla variabilità tra gli apparecchi nonché alla variabilità dovuta al grado di cristallinità, orientamento preferito, superficie del campione preparato, grado di purezza del campione in analisi e altri fattori noti agli esperti nel campo.

Anche la Forma A del polimorfo S-camsilato del Composto 1 è stata caratterizzata mediante lo spettro RMN allo stato solido mostrato nella Figura 11, condotto su una sonda Bruker-Biospin 4 mm BL CPMAS, posizionata su uno spettrometro Bruker-Biospin DSX 500 MHz RMN a fori ampi descritto nell'Esempio 10. Gli spostamenti chimici di ^{13}C della Forma A del polimorfo S-camsilato del Composto 1 sono mostrati nella Tabella 10.

Tabella 10

Spostamenti chimici di $^{13}\text{C}^a$ [$\pm 0,2$ ppm]	Intensità ^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

Spostamenti chimici di $^{13}\text{C}^a$ [$\pm 0,2$ ppm]	Intensità ^b
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

(a) Riferiti al campione esterno dell'adamantano in fase solida a 29,5 ppm.
(b) Definiti come altezze dei picchi. Le intensità possono variare a seconda delle reali impostazioni dei parametri sperimentali di CPMAS e della storia termica del campione. Le intensità di CPMAS non sono necessariamente quantitative.

Anche la Forma A del polimorfo S-camsilato del Composto 1 è stata anch'essa caratterizzata mediante lo spettro RMN allo stato solido mostrato nella Figura 12, condotta su una sonda Bruker-Biospin 4 mm BL CPMAS posizionata su uno spettrometro Bruker-Biospin DSX 500 MHz RMN a fori ampi come descritto nell'Esempio 10. Gli spostamenti chimici di ^{19}F della Forma A del polimorfo S-camsilato del Composto 1 sono mostrati nella Tabella 11.

Tabella 11

Spostamenti chimici di $^{19}\text{F}^a$ [$\pm 0,2$ ppm]	Intensità ^b
-118,9	12,0
-119,7	11,7

(a) Riferiti allo standard esterno dell'acido trifluoroacetico (50% V/V in H_2O) a -76,54 ppm.
(b) Definiti come altezze dei picchi.

Il termogramma mediante DSC della Forma A del polimorfo S-camsilato, mostrato nella Figura 13, indica un'insorgenza dell'endoterma a 303,2°C. L'isoterma di assorbimento dinamico del

M008.D1.SM.41E

vapore della Forma A del polimorfo S-camsilato è mostrata nella Figura 14. L'isoterma dell'assorbimento dinamico del vapore indica che la Forma A del polimorfo S-camsilato non è igroscopica.

Anche la Forma A del polimorfo S-camsilato del Composto 1 è stata caratterizzata mediante spettroscopia agli infrarossi con trasformata di Fourier (FT-IR) come descritto nell'Esempio 25, e i picchi degli spettri sono mostrati nella Tabella 12. Le frequenze delle bande di assorbimento sono elencate (w: debole, m: media, s: forte, vs: molto forte). L'errore sperimentale è ± 2 cm^{-1} eccetto per l'errore * sulla posizione dei picchi che potrebbe essere considerevolmente maggiore.

Tabella 12

Numero d'onda (cm^{-1})
3287m
3237m
3074w
2962m
2949w
2892w
2839w
1743s
1637s
1615s
1581w
1510w
1474m
1451m
1415m
1366w
1348w
1315m
1289w
1266m
1255m
1240m
1234m
1226m

(continuazione)
Numero d'onda (cm ⁻¹)
1202s
1193s
1151s
1128s
1103s
1066m
1056w
1030s
1015s
979w
967w
958w
936w
898w
870m
864m
848m
834m
811m
787s
753m
720m
706m
674m

Anche la Forma A del polimorfo S-camsilato del Composto 1 è stata caratterizzata mediante spettroscopia Raman con la trasformata di Fourier (FT-Raman) come descritto nell'Esempio 26 e i picchi degli spettri sono mostrati nella Tabella 13 (w: debole, m: media, s: forte, vs: molto forte). L'errore sperimentale è ± 2 cm⁻¹.

Tabella 13

Numero d'onda (cm ⁻¹)
3299w
3230w
3109w
3076w
3059w
3043w
3024w
3000w
2968m
2942w

Numero d'onda (cm ⁻¹)
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
726w
689w
645w
621w
585w
550w
516w
503w
430w
416w
401w
370w
350w
278w

Numero d'onda (cm ⁻¹)
261w
243w
219w
158m
137w
115m
84m
64s

D. Sale S-camsilato del composto 1, forma B del polimorfo S-camsilato

Il sale S-camsilato del Composto 1, Forma B del polimorfo S-camsilato, è stato caratterizzato mediante lo spettro PXRD mostrato nella Figura 15.

E. Sale cloridrato triidrato del polimorfo del composto 1

Un polimorfo del sale cloridrato triidrato del Composto 1 è stato caratterizzato mediante lo spettro PXRD simulato calcolato da una struttura cristallina unica, come mostrato nella Figura 17, usando radiazione CuK α a 1,5406 Å. Lo spettro PXRD simulato del polimorfo del sale cloridrato triidrato, espresso in termini di grado (2θ) e intensità relative con una intensità relativa di $\geq 15,0\%$, è mostrato nella Tabella 14.

Tabella 14

Angolo (grado 2θ)	Intensità 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
16,2	40,9
17,0	45,4
18,4	37,9
18,7	28,9
19,4	42,1
19,7	20,3

Angolo (grado 2 θ)	Intensità relativa ($\geq 15,0\%$)
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
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. Sale S-camsilato del composto 1, forma C del polimorfo S-camsilato

Il sale S-camsilato del Composto 1, Forma C del polimorfo S-camsilato, può essere prodotto come descritto nell'Esempio 16.

La Forma C del polimorfo S-camsilato è stata caratterizzata misurando lo spettro PXRD per un particolare lotto di Forma C del polimorfo S-camsilato. Questo spettro PXRD sperimentale è mostrato nella Figura 18. Lo spettro PXRD sperimentale della Forma C del polimorfo S-camsilato, espresso in termini di grado (2θ) e le intensità relative con una intensità relativa di $\geq 10,0\%$, misurato su un diffrattometro Bruker-AXS Ltd., D4 con radiazione $\text{CuK}\alpha$ a $1,5406 \text{ \AA}$, è mostrato anche nella Tabella 15.

Tabella 15

Angolo (grado $2\theta \pm 0,1^\circ$)	Intensità relativa ($\geq 10,0\%$)
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
29,6	18,4
30,1	27,6
33,0	15,4

La Forma C del polimorfo S-camsilato del Composto 1 è stata caratterizzata anche mediante lo spettro RMN allo stato solido

M008.D1.SM.41E

mostrato nella Figura 28, condotto su una sonda Bruker-Biospin 4 mm BL CPMAS, posizionata su uno spettrometro Bruker-Biospin DSX 500 MHz RMN a fori ampi come descritto nell'Esempio 23. Gli spostamenti chimici di ^{13}C della Forma A del polimorfo S-camsilato del Composto 1 sono mostrati nella Tabella 16.

Tabella 16

Spostamenti chimici di $^{13}\text{C}^a$ [ppm]	Intensità ^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

(a) Riferiti al campione esterno dell'adamantano in fase solida a 29,5 ppm.

(b) Definiti come altezze dei picchi. Le intensità possono variare a seconda delle reali impostazioni dei parametri sperimentali di CPMAS e della storia termica del campione. Le intensità di CPMAS non sono necessariamente quantitative.

M008.D1.SM.41E

La Forma C del polimorfo S-camsilato del Composto 1 è stata caratterizzata anche mediante lo spettro RMN allo stato solido mostrato nella Figura 29, condotta su una sonda Bruker-Biospin 4 mm BL CPMAS posizionata su uno spettrometro Bruker-Biospin DSX 500 MHz RMN a fori ampi come descritto nell'Esempio 23. Gli spostamenti chimici di ^{19}F della Forma A del polimorfo S-camsilato del Composto 1 sono mostrati nella Tabella 17.

Tabella 17

Spostamenti chimici di $^{19}\text{F}^a$ [ppm]	Intensità ^b
-118,5	12,0
(a) Riferiti allo standard esterno dell'acido trifluoroacetico (50% V/V in H ₂ O) a -76,54 ppm.	
(b) Definiti come altezze dei picchi.	

Il termogramma mediante DSC della Forma C del polimorfo S-camsilato, mostrato nella Figura 24, indica un'insorgenza dell'endoterma a 291,9°C.

La Forma C del polimorfo S-camsilato del Composto 1 è stata anch'essa caratterizzata mediante spettroscopia agli infrarossi con trasformata di Fourier (FT-IR) come descritto nell'Esempio 25, e i picchi degli spettri sono mostrati nella Tabella 18. Le frequenze delle bande di assorbimento sono elencate (w: debole, m: media, s: forte, vs: molto forte). L'errore sperimentale è $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ eccetto per l'errore * sulla posizione dei picchi che potrebbe essere considerevolmente maggiore.

Tabella 18

Numero d'onda (cm^{-1})
3284m
3074w
3024w
2962m
2912w

Numero d'onda (cm ⁻¹)
2891w
2839w
2581w
1753m
1743m
1637m
1615s
1582w
1513w
1472m
1451m
1367w
1346m
1324m
1315m
1261m
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 del polimorfo S-camsilato del Composto 1 è stata caratterizzata anche mediante spettroscopia Raman con la trasformata di Fourier (FT-Raman) come descritto nell'Esempio 26 e i picchi degli spettri sono mostrati nella Tabella 19 (w: debole, m: media, s:

M008.D1.SM.41E

forte, vs: molto forte). L'errore sperimentale è $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$.**Tabella 19**

Numero d'onda (cm^{-1})
3291w*
3229w
3074w
3057w
3029w
2967w
2946w
2915w
2892w
2844w
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

(continuazione)

Numero d'onda (cm ⁻¹)
683w
646w
636w
616w
582w
549w
504w
485w
430w
413w
370w
350w
275w
262w
242w
222w
160w
114m
89m
61m

G. Sali di R-camsilato e S-camsilato

Sono stati prodotti e caratterizzati diversi sali del camsilato con diversi rapporti R:S di acido camfor-solfonico. Il sale 1R:1S camsilato, il sale 1R:9S-camsilato, il sale 1R:3S-camsilato e il sale 1R:7S-camsilato possono essere prodotti come descritto negli Esempi 17-20.

Il sale 1R:1S-camsilato, il sale 1R:9S-camsilato, il sale 1R:3S-camsilato ed il sale 1R:7S camsilato sono stati caratterizzati misurando lo spettro PXRD per un particolare lotto di ciascun sale. Questi spettri PXRD sperimentali sono mostrati nelle Figure 19-22. Gli spettri PXRD per questi sali indicano che l'impaccamento delle molecole all'interno del reticolo cristallino di questi sali misti era più o meno equivalente. Piccoli cambiamenti nella densità di impaccamento molecolare risultavano accomodarsi a diversi rapporti di

M008.D1.SM.41E

acido S- e R-camfor-solfonico nel reticolo. Questo cambiamento nella densità del reticolo determinava piccoli spostamenti nella posizione dei picchi per alcuni dei picchi negli spettri PXRD. I sali camsilato contenenti diversi rapporti dell'acido R- e S-camfor-solfonico, rispetto a quelli descritti qui, potrebbero formarsi, e questi sali avrebbero reticoli cristallini abbastanza equivalenti.

Lo spettro PXRD sperimentale del sale 1R:1S-camsilato, espressi in termini di grado (2θ) e intensità relative con una intensità relativa di $\geq 10,0\%$, misurato sul diffrattometro Bruker-AXS Ltd., D4 con radiazione $\text{CuK}\alpha$ a $1,5406 \text{ \AA}$ è mostrato nella Tabella 20.

Tabella 20

Angolo (grado $2\theta \pm 0,1^\circ$)	Intensità 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
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

Anche il sale 1R:1S-camsilato e il sale 1R:9S-camsilato sono

M008.D1.SM.41E

stati caratterizzati mediante gli spettri RMN allo stato solido mostrati nelle Figure 30 e 32, eseguiti su una sonda Bruker-Biospin 4 mm BL CPMAS, posizionata su uno spettrometro Bruker-Biospin DSX 500 MHz RMN a fori ampi come descritto nell'Esempio 24. Gli spostamenti chimici di ^{13}C del sale 1R:1S-camsilato sono mostrati nella Tabella 21.

Tabella 21

Spostamenti chimici di $^{13}\text{C}^a$ [ppm]	Intensità ^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
132,2	10,3
129,0	4,4
128,0	8,3
126,6	4,5
124,8	4,7
123,3	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
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) Riferiti al campione esterno dell'adamantano cristallino a 29,5 ppm.

(b) Definiti come altezze dei picchi. Le intensità possono variare a seconda delle reali impostazioni dei parametri sperimentali di CPMAS e della storia termica del campione. Le intensità di CPMAS non sono necessariamente quantitative.

M008.D1.SM.41E

Gli spostamenti chimici di ^{13}C del sale 1R:9S-camsilato sono mostrati nella Tabella 22.

Tabella 22

Spostamenti chimici di $^{13}\text{C}^a$ [ppm]	Intensità ^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
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) Riferiti al campione esterno dell'adamantano cristallino a 29,5 ppm.

(b) Definiti come altezze dei picchi. Le intensità possono variare a seconda delle reali impostazioni dei parametri sperimentali di CPMAS e della storia termica del campione. Le intensità di CPMAS non sono necessariamente quantitative.

(c) Spalla del picco.

Anche il sale 1R:1S-camsilato e il sale 1R:9S-camsilato sono stati caratterizzati mediante lo spettro MRN allo stato solido mostrato nelle Figure 31 e 33, condotta su una sonda Bruker-Biospin 4

M008.D1.SM.41E

mm BL CPMAS posizionata su uno spettrometro Bruker-Biospin DSX 500 MHz RMN a fori ampi come descritto nell'Esempio 23. Gli spostamenti chimici di ^{19}F del sale 1R:1S-camsilato sono mostrati nella Tabella 23.

Tabella 23

Spostamenti chimici di $^{19}\text{F}^{\text{a}}$ [ppm]	Intensità ^b
-118,0	1,9
-119,9	12,0
-121,6	1,8
(a) Riferiti allo standard esterno dell'acido trifluoroacetico (50% V/V in H_2O) a -76,54 ppm.	
(b) Definiti come altezze dei picchi.	

Gli spostamenti chimici di ^{19}F del sale 1R:9S-camsilato sono mostrati nella Tabella 24.

Tabella 24

Spostamenti chimici di $^{19}\text{F}^{\text{a}}$ [ppm]	Intensità ^b
-117,9	2,0
-119,8	12,0
(a) Riferiti al campione esterno dell'adamantano cristallino a 29,5 ppm.	
(b) Definiti come altezze dei picchi.	

I termogrammi mediante DSC del sale 1R:1S-camsilato e del sale 1R:9S-camsilato, mostrati nelle Figure 25 e 26 indicano un'insorgenza dell'endoterma a $303,2^\circ\text{C}$ per il sale 1R:1S-camsilato e un'insorgenza dell'endoterma a $301,2^\circ\text{C}$ per il sale 1R:9S-camsilato.

Il sale 1R:1S-camsilato è stato caratterizzato anche mediante spettroscopia agli infrarossi con trasformata di Fourier (FT-IR) come descritto nell'Esempio 25, e i picchi degli spettri sono mostrati nella Tabella 25. Le frequenze delle bande di assorbimento sono elencate (w: debole, m: media, s: forte, vs: molto forte). L'errore sperimentale è $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ eccetto per l'errore * sulla posizione dei picchi che potrebbe essere considerevolmente maggiore.

Tabella 25

Numero d'onda (cm ⁻¹)
3293w
3078w
2966w
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
788s
754m
742w

Numero d'onda (cm ⁻¹)
721m
705m
674m
657m

Il sale 1R:1S-camsilato è stato caratterizzato anche mediante spettroscopia di Raman con trasformata di Fourier (FT-Raman) come descritto nell'Esempio 26 e i picchi degli spettri sono mostrati nella Tabella 26 (w: debole, m: medio, s:orte, vs: molto forte). L'errore sperimentale è ± 2 cm⁻¹.

Tabella 26

Numero d'onda (cm ⁻¹)
3298w*
3228w
3074w
3059w
3026w
2986w
2965w
2943w
2917w
2895w
2845w
2818w
2777w
2718w
2553w
1744w
161vs
1583s
1578s
1554vs
1511w
1454vs
1434m
1419w
1407w
1368m
1348s
1324m
1269w
1251w

Numero d'onda (cm ⁻¹)
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
242w
215w
161w
136w
116m
86m
63m

H. Sale R-camsilato del composto 1, forma A del polimorfo R-camsilato

Il sale R-camsilato del Composto 1, Forma A del polimorfo r-

M008.D1.SM.41E

camsilato, può essere prodotto come descritto nell'Esempio 21.

La Forma A del polimorfo R-camsilato è stata caratterizzata misurando lo spettro PXRD per un particolare lotto di Forma A del polimorfo R-camsilato. Questo spettro PXRD sperimentale è mostrato nella Figura 23. Lo spettro PXRD sperimentale della Forma A del polimorfo R-camsilato, espresso in termini di grado (2θ) e intensità relative con una intensità relativa maggiore di 10,0% misurata su un diffrattometro Bruker-AXS Ltd., 4, con radiazione $\text{CuK}\alpha$ a 1,5406 Å è mostrato anche nella Tabella 27.

Tabella 27

Angolo (grado $2\theta \pm 0,1^\circ$)	Intensità 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
25,0	21,6
25,6	100,0
26,5	13,5
27,4	17,5
28,4	16,6

Angolo (grado $2\theta \pm 0,1^\circ$)	Intensità relativa (> 10,0%)
29,0	14,0
29,8	14,4
30,7	18,5
31,5	10,1
32,9	14,3

Il termogramma legante DSC per la Forma A del polimorfo R-camsilato mostrato nella Figura 27, indica un'insorgenza dell'endoterma a $301,0^\circ\text{C}$.

La Forma A del polimorfo R-camsilato è stata caratterizzata anche mediante spettroscopia agli infrarossi con trasformata di Fourier (FT-IR) come descritto nell'Esempio 25, e i picchi degli spettri sono mostrati nella Tabella 28. Sono elencate le frequenze delle bande di assorbimento (w: debole, m: medio, s: forte, vs: molto forte). L'errore sperimentale è $\pm 2 \text{ m}^{-1}$ eccetto per l'errore * sulla posizione dei picchi che potrebbe essere considerevolmente maggiore.

Tabella 28

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

Numero d'onda (cm ⁻¹)
1266m
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 del polimorfo R-camsilato è stata caratterizzata anche mediante spettroscopia Raman con trasformata di Fourier (FT-Raman) come descritto nell'Esempio 26, e i picchi degli spettri sono mostrati nella Tabella 29. (w: debole, m: medio, s: forte, vs: molto forte). L'errore sperimentale è ± 2 m⁻¹.

Tabella 29

Numero d'onda (cm ⁻¹)
3296w
3231w
3109w
3075w
3059w

Numero d'onda (cm ⁻¹)
3042w
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
679w
645w
621w
585w
549w
516w
503w

Numero d'onda (cm ⁻¹)
484w
430w
415w
370w
350w
277w
261w
243w
219w
158w
137w
115m
84m
64m

Le Forme B e C del polimorfo R-camsilato possono essere prodotte e caratterizzate anche secondo i metodi descritti sopra.

II. Forma amorfa del sale S-camsilato del composto 1

La forma amorfa del sale S-camsilato del Composto 1 può essere prodotta come descritto nell'Esempio 27.

La forma amorfa del sale S-camsilato del Composto 1 è stata caratterizzata misurando lo spettro PXRD per un particolare lotto della forma amorfa del sale S-camsilato del Composto 1 come descritto nell'Esempio 28. Questo spettro PXRD sperimentale è mostrato nella Figura 34.

La forma amorfa del sale S-camsilato del Composto 1 è stata caratterizzata anche mediante lo spettro RMN allo stato solido mostrato nella Figura 25 condotto su una sonda Bruker-Biospin 4 mm BL CPMAS posizionata su uno spettrometro Bruker-Biospin DSX 500 MHz RMN a fori larghi come descritto nell'Esempio 29. Gli spostamenti chimici di ¹³C della forma amorfa del sale S-camsilato del Composto 1 sono mostrati nella Tabella 30.

Tabella 30

Spostamenti chimici di $^{13}\text{C}^{\text{a}}$ [ppm]	Intensità ^b
216,1	1,5
171,5	3,6
160,2 ^c	2,8
158,6	3,4
137,7	6,6
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) Riferiti al campione esterno dell'adamantano in fase solida a 29,5 ppm.
 (b) Definiti come altezze dei picchi. Le intensità possono variare a seconda delle reali impostazioni dei parametri sperimentali di CPMAS e della storia termica del campione. Le intensità di CPMAS non sono necessariamente quantitative.
 (c) Spalla del picco.

La forma amorfa del sale S-camsilato del Composto 1 è stata caratterizzata anche mediante lo spettro RMN allo stato solido mostrato nella Figura 36, condotta su una sonda Bruker-Biospin 4 mm BL CPMAS posizionata su uno spettrometro Bruker-Biospin DSX 500 MHz RMN a fori ampi come descritto nell'Esempio 29. Gli spostamenti chimici di ^{19}F della forma amorfa del sale S-camsilato del Composto 1 sono mostrati nella Tabella 31.

Tabella 31

Spostamenti chimici di $^{19}\text{F}^{\text{a}}$ [ppm]	Intensità ^b
-120,3	12,0

(a) Riferiti allo standard esterno dell'acido trifluoroacetico (50% V/V in H₂O) a -76,54 ppm.
 (b) Definiti come altezze dei picchi.

Il termogramma mediante DSC della Forma amorfa del sale S-

M008.D1.SM.41E

camslato del Composto 1, mostrato nella Figura 38, indica una temperatura di transizione allo stato vetroso (T_g) di 156,5°C.

III. Composizioni farmaceutiche dell'invenzione

Gli agenti attivi (per esempio, le forme cristalline dei sali o le forme solide comprendenti due o più di tali forme, del Composto 1, descritti qui possono essere formulati in composizioni farmaceutiche adatte per l'uso medico nei mammiferi. Qualsiasi via di somministrazione adatta può essere impiegata per fornire al paziente un dosaggio efficace di qualsiasi delle forme polimorfiche del Composto 1. Per esempio, si possono impiegare formulazioni periorali o parenterali e simili. Le forme posologiche includono capsule, compresse, dispersioni, sospensioni e simili, per esempio, capsule e/o compresse con rivestimento enterico, capsule e/o compresse contenenti pellet con rivestimento enterico del Composto 1. In tutte le forme di dosaggio, le forme polimorfiche del Composto 1 possono essere miscelate con altri costituenti adatti. Per praticità le composizioni possono essere presentate in forme monodose preparate mediante qualsiasi metodo noto nell'arte farmaceutica. Le composizioni farmaceutiche dell'invenzione tipicamente includono una quantità terapeuticamente efficace dell'agente attivo e uno o più veicoli inerti, farmaceuticamente accettabili, e opzionalmente qualsiasi altro ingrediente terapeutico, stabilizzante o simili. I veicoli sono tipicamente accettabili farmaceuticamente nel senso che sono compatibili con gli altri ingredienti della formulazione e non sono indebitamente deleteri alla persona che le riceve. Le

M008.D1.SM.41E

composizioni possono inoltre includere diluenti, tamponi, leganti, disintegranti, addensanti, lubrificanti, conservanti (inclusi antiossidanti), aromatizzanti, agenti di mascheramento del sapore, sali inorganici (per esempio, cloruro di sodio), agenti antimicrobici (per esempio, benzalconio cloruro), dolcificanti, agenti antistatici, surfattanti (per esempio, polisorbati come "TWEEN 20" e "TWEEN 80", e pluronici come F68 e F88, disponibili da BASF), sorbitan-esteri, lipidi (per esempio, fosfolipidi come lecitina ed altre fosfatidilcoline, fosfatidiletanolammine, acidi grassi ed esteri grassi, steroidi (per esempio, colesterolo)), e agenti chelanti (per esempio, EDTA, zinco ed altri cationi adatti simili). Altri eccipienti e/o additivi farmaceutici adatti per l'uso nelle composizioni secondo l'invenzione sono elencati in Remington: The Science & Practice of Pharmacy, 19° Ed., Williams & Williams, (1995), e in the "Physician'S Desk Reference", 52° Ed., Medical Economics, Montvale, NJ (1998), e in Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3° Ed. Ed. A.H. Kibbe, Pharmaceutical Press, 2000. Gli agenti attivi dell'invenzione possono essere formulati in composizioni comprendenti quelle adatte per la somministrazione per via orale, rettale, topica, nasale, oftalmica o parenterale (inclusa la somministrazione per via intraperitoneale, endovenosa, sottocutanea o intramuscolare).

La quantità di agente attivo nella formulazione può variare a seconda di diversi fattori, inclusa la forma di dosaggio, la condizione da trattare, la popolazione di pazienti bersaglio e altre considerazioni, e generalmente sarà facilmente determinata da un

M008.D1.SM.41E

esperto nel campo. Tipicamente, una quantità terapeuticamente efficace sarà una quantità necessaria per modulare, regolare o inibire un enzima PARP. In pratica, questa può variare ampiamente a seconda, del particolare agente attivo, della gravità della condizione da trattare, dalla popolazione di pazienti, dalla stabilità della formulazione e simili. Generalmente, le composizioni contengono un valore qualsiasi compreso tra circa lo 0,001% in peso e circa il 99% in peso dell'agente attivo, preferibilmente da circa lo 0,001% a circa il 5% in peso dell'agente attivo e più preferibilmente da circa lo 0,001% al 2% in peso dell'agente attivo, e può dipendere anche dalle quantità relative degli eccipienti/additivi contenuti nella composizione.

In alcune forme di realizzazione, una composizione farmaceutica può essere somministrata in una forma di dosaggio convenzionale preparata combinando una quantità terapeuticamente efficace di un agente attivo come un ingrediente attivo con uno o più appropriati veicoli farmaceutici secondo procedure convenzionali. Tali procedure possono prevedere la miscelazione, la granulazione, la pressatura o dissolvimento degli ingredienti in base a quanto appropriato per la preparazione desiderata.

I veicoli farmaceutici impiegati possono essere in forma solida o liquida. Esempi di veicoli solidi includono, tra gli altri, lattosio, saccarosio, talco, gelatina, agar, pectina, gomma arabica, magnesio stearato, acido stearico e simili. Esempi di veicoli liquidi includono sciroppo, olio di arachidi, olio di oliva, acqua e simili.

M008.D1.SM.41E

Analogamente, i veicoli possono includere i materiali ritardanti o a rilascio ritardato noti nel campo, come gliceril monostearato o gliceril distearato singolarmente o insieme a una cera, etilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa, metilmetacrilato e simili.

Si possono impiegare diverse forme farmaceutiche. Per esempio, se si usa un veicolo solido, la preparazione può essere formata in una compressa, inserita in una capsula di gelatina dura in forma di polvere o pellet o nella forma di una pastiglia o caramella. La quantità di veicolo solido può variare, ma generalmente sarà da circa 25 mg a circa 1 g. Se si usa un veicolo liquido, la preparazione può essere nella forma di sciroppo, emulsione, capsula di gelatina morbida, soluzione iniettabile sterile o sospensione iniettabile sterile in una fiala o in un flaconcino o sospensione liquida non acquosa.

Per ottenere una forma di dosaggio idrosolubile stabile, si può dissolvere un sale accettabile farmaceuticamente di un agente attivo in una soluzione acquosa di un acido organico o inorganico, come una soluzione di 0,3 M di acido succinico o acido citrico. Se non è disponibile una forma salina solubile, l'agente attivo può essere dissolto in un co-solvente adatto o combinazioni di co-solventi. Esempi di co-solventi adatti includono, tra gli altri, alcool, propilen glicole, polietilen glicole 300, polisorbato 80, glicerina e simili in concentrazioni variabili da circa 0 a circa il 60% del volume totale. La composizione può essere anche nella forma di una

M008.D1.SM.41E

soluzione di una forma salina dell'agente attivo in un veicolo acquoso appropriato come acqua o soluzione salina isotonica o soluzione di destrosio.

Si apprezzerà che i reali dosaggi del Composto 1 usato nelle composizioni di questa invenzione possono variare a seconda del tipo di forma polimorfica particolare usata, dalla particolare composizione formulata, dalla modalità di somministrazione e dalla sede particolare, dall'ospite e dell'animale in trattamento. Gli esperti nel campo dell'utilizzo dei test convenzionali di determinazione del dosaggio, sulla base dei dati sperimentali di un dato agente, possono accertare i dosaggi ottimali per una data serie di condizioni. Per la somministrazione orale, un esempio di dose giornaliera generalmente impiegato varia da circa 0,001 a circa 1000 mg/kg di peso corporeo, più preferibilmente da circa 0,001 a circa 50 mg/kg di peso corporeo, e i cicli di trattamento possono essere ripetuti a intervalli appropriati. La somministrazione dei profarmaci è tipicamente dosata a livelli di peso che sono chimicamente equivalenti ai livelli di peso della forma completamente attiva. Nella realizzazione dell'invenzione, la via di somministrazione più adatta nonché l'entità di una dose terapeutica dipenderanno dalla natura e dalla gravità della malattia da trattare. La dose e la frequenza della dose possono variare anch'esse a seconda dell'età, peso corporeo, o risposta del singolo paziente. In generale, una forma di dosaggio orale adatta può coprire un intervallo posologico da 0,5 mg a 100 mg di dose totale giornaliera di principio attivo,

M008.D1.SM.41E

somministrato in un'unica dose o in egual dosi suddivise. Una quantità preferita di Composto 1 in tali formulazioni varia da circa 0,5 mg a circa 20 mg, come da circa 1 mg a circa 10 mg o da circa 1 mg a circa 5 mg.

Le composizioni dell'invenzione possono essere fabbricate in modi generalmente noti per la preparazione delle composizioni farmaceutiche, per esempio, utilizzando tecniche convenzionali come miscelatura, dissoluzione, granulazione, preparazione di pastiglie, levigazione, emulsificazione, incapsulamento, intrappolamento o liofilizzazione. Le composizioni farmaceutiche possono essere formulate in modo convenzionale utilizzando uno o più veicoli accettabili fisiologicamente, che sono selezionabili da eccipienti ausiliari che facilitano la lavorazione dei composti attivi in preparazioni utilizzabili dal punto di vista farmaceutico.

Per la somministrazione orale, una forma polimorfica del Composto 1 può essere formulata prontamente combinando l'agente attivo con veicoli accettabili farmaceuticamente noti nel campo. Tali veicoli consentono ai composti dell'invenzione di essere formulati sotto forma di compresse, pillole, pastiglie, capsule, gel, sciroppi, impasti liquidi, sospensioni e simili, per l'ingestione orale da parte del paziente da trattare. Le preparazioni farmaceutiche per uso orale possono essere ottenute utilizzando l'eccipiente solido miscelato con l'agente attivo, opzionalmente macinando la miscela risultante e lavorando la miscela di granuli dopo l'aggiunta di ausiliari adatti, se desiderato, per ottenere compresse o cuori di

M008.D1.SM.41E

pastiglie. Gli eccipienti adatti includono: riempitivi come zuccheri, inclusi lattosio, saccarosio, mannitolo o sorbitolo; e preparazioni a base di cellulosa, per esempio, amido di mais, amido di frumento, amido di riso, amido di patata, gelatina, gomma, metilcellulosa, idrossipropilmetil-cellulosa, sodio carbossimetilcellulosa, o polivinil pirrolidone (PVP). Se desiderato, si possono aggiungere agenti disgreganti come polivinil pirrolidone reticolato, agar o acido alginico o un suo sale come sodio alginato.

I cuori o nuclei di pastiglie sono forniti con rivestimenti adatti. Per questo scopo, si possono utilizzare soluzioni zuccherine concentrate che possono opzionalmente contenere gomma arabica, polivinil pirrolidone, carbopol gel, polietilen glicole e/o diossido di titanio, soluzioni laccanti e solventi organici adatti o miscele di solventi. Coloranti o pigmenti possono essere aggiunti ai rivestimenti delle compresse o delle pastiglie per l'identificazione o per la caratterizzazione di diverse combinazioni di agenti attivi.

Le preparazioni farmaceutiche utilizzabili per via orale includono le capsule spingi-adatta fatte di gelatina, nonchè le capsule sigillate morbide fatte di gelatina e di un plastificante, come glicerolo o sorbitolo. Le capsule spingi-adatta possono contenere i principi attivi miscelati con riempitivi come lattosio, leganti come amidi e/o lubrificanti come talco magnesio stearato e, opzionalmente, stabilizzanti. Nelle capsule morbide, gli agenti attivi possono essere dissolti o sospesi in liquidi adatti, come oli grassi, paraffina liquida, o polietilen glicoli liquidi. Inoltre, si

M008.D1.SM.41E

possono aggiungere stabilizzanti. Tutte le formulazioni per la somministrazione orale devono essere in dosaggi adatti per tale somministrazione. Per la somministrazione buccale, le composizioni possono assumere la forma di compresse o pastiglie formulate in modo convenzionale.

Per la somministrazione per via endonasale o per inalazione i composti possono essere con praticità rilasciati nella forma di una presentazione spray per aerosol da confezioni sotto pressione o un nebulizzatore, con l'uso di un propellente adatto, per esempio, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluorometano, diossido di carbonio e altri gas adatti. Nel caso di un aerosol pressurizzato, l'unità posologica può essere stabilita fornendo una valvola per rilasciare una quantità pre-misurata. Le capsule e le cartucce di gelatina per l'uso in un inalatore o insufflatore e simili possono essere formulate in modo che contengano una miscela in polvere del composto e una base in polvere adatta come lattosio o amido.

Gli agenti attivi possono essere formulati per la somministrazione parenterale per iniezione, per esempio, mediante iniezione in bolo o in infusione continua. Le formulazioni per iniezioni possono essere presentate in forme monodose, per esempio, in fiale, oppure in contenitori per più dosi con l'aggiunta di un conservante. Le composizioni possono assumere le forme come sospensioni, soluzioni o emulsioni in veicoli oleosi o acquosi e possono contenere agenti di formulazioni come agenti di sospensione,

M008.D1.SM.41E

stabilizzazione e/o dispersione.

Le formulazioni farmaceutiche per la somministrazione parenterale includono, per esempio, sospensioni degli agenti attivi e possono essere preparate come sospensioni oleose per iniezioni appropriate. I solventi o veicoli lipofilici adatti includono acidi grassi come olio di sesamo, oppure esteri di acidi grassi sintetici, come etil oleato o triglicerici o liposomi. Le sospensioni acquose per iniezioni possono contenere sostanze che aumentano la viscosità della sospensione, come sodio carbossimetil cellulosa, sorbitolo o destrano. Opzionalmente, la sospensione può contenere anche stabilizzanti o agenti adatti che aumentano la solubilità degli agenti attivi per consentire la preparazione di soluzioni altamente concentrate.

Per la somministrazione oculare, l'agente attivo può essere rilasciato in un veicolo oftalmico accettabile farmaceuticamente così che il composto sia mantenuto in contatto con la superficie oculare per un periodo di tempo sufficiente a consentire al composto di penetrare nelle regioni della cornea e interne dell'occhio, incluse, per esempio, la camera anteriore, la camera posteriore, il corpo vitreo, l'umore acqueo, l'umore vitreo, la cornea, l'iris/ciliare, le lenti, la coroide/retina e la sclera. Il veicolo oftalmico accettabile farmaceuticamente può essere, per esempio, un unguento, un olio vegetale oppure un materiale incapsulato. Un agente attivo dell'invenzione può essere inoltre iniettato direttamente nell'umore vitreo e acquoso o nella sub-tenone.

M008.D1.SM.41E

In alternativa, l'ingrediente attivo può essere nella forma di una polvere per la ricostituzione con un veicolo adatto, per esempio, acqua apirogena sterile, prima dell'uso. I composti possono anche essere formulati in composizioni per uso rettale o vaginale come supposte o clisteri, per esempio, contenenti basi per supposte convenzionali come burro di cacao o altri gliceridi.

Oltre alle formulazioni sopra descritte, le forme polimorfiche possono essere formulate anche come preparazioni a depot. Tali formulazioni a lunga azione possono essere somministrate per impianto (per esempio, sotto cute o intramuscolo) o mediante iniezione intramuscolare. Così, per esempio, le forme polimorfiche possono essere formulate con materiali polimerici o idrofobici adatti (per esempio, come emulsione in un olio accettabile) o resine a scambio ionico, o come derivati debolmente solubili, per esempio, come un sale debolmente solubile.

Inoltre, le forme polimorfiche del Composto 1 possono essere rilasciate utilizzando un sistema a rilascio prolungato, come matrici semipermeabili di polimeri idrofobici solidi contenenti l'agente terapeutico. Sono stati preparati e sono ben consolidate diversi materiali a rilascio prolungato che sono noti dagli esperti nel campo. Le capsule a rilascio prolungato possono, a seconda della loro natura chimica, rilasciare il composto per poche settimane fino a più di 100 giorni.

Le composizioni farmaceutiche possono comprendere anche veicoli o eccipienti in fase solida o di gel adatti. Esempi di tali veicoli o

M008.D1.SM.41E

eccipienti includono calcio carbonato, calcio fosfato, zuccheri, amidi, derivati della cellulosa, gelatina e polimeri come polietilen glicoli.

IV. Metodi d'uso dei polimorfi dell'invenzione

Le forme polimorfiche dei sali cristallini del Composto 1 possono essere utili per mediare l'attività della poli(ADP-ribosio) polimerasi (PARP). Più in particolare, queste forme polimorfiche possono essere utili come chemiosensibilizzanti che aumentano l'efficacia della radioterapia o dei farmaci citotossici i cui meccanismi dipendono dal danno al DNA. Questi farmaci includono, tra gli altri, temozolomide (SCHERING), irinotecan (PFIZER), topotecan (GLAXO SMITHKLINE), cisplatino (BRISTOL MEYERS SQUIBB; AM PHAR, PARTNERS; BEDFORD; GENZIA SICOR PHARMS; PHARMACHEMIE), e doxorubicina cloridrato (AM PHARM PARTNERS; BEDFORD; GENZIA; SICOR PHARMS; PHARMACHEMIE; ADRIA; ALZA).

Le forme polimorfiche dei sali del Composto 1 possono essere utili anche per amplificare l'induzione dell'espressione del gene Reg nelle cellule β e del gene HGF e, concordemente, promuovere la proliferazione delle cellule β pancreatiche delle isole di Langerhans e sopprimere l'apoptosi delle cellule. Inoltre, le forme polimorfiche dei sali del Composto 1 dell'invenzione possono essere utili per preparare cosmetici, per esempio, lozioni dopo-sole.

Si possono somministrare quantità terapeuticamente efficaci degli agenti dell'invenzione tipicamente nella forma di una composizione farmaceutica, per trattare malattie mediate dalla

M008.D1.SM.41E

modulazione o dalla regolazione di PARP. Una "quantità efficace" si riferisce a quella quantità di agente che, quando somministrato ad un mammifero, incluso l'uomo, che necessita di tale trattamento, è sufficiente per effettuare il trattamento per una malattia mediata dall'attività di uno o più enzimi PARP. Pertanto, una quantità terapeuticamente efficace di un composto si riferisce ad una quantità sufficiente per modulare, regolare o inibire l'attività di uno o più enzimi PARP così che la condizione morbosa mediata da quella attività sia ridotta o alleviata. La quantità efficace di un dato composto può variare a seconda di fattori come la condizione morbosa e la sua gravità e l'identità e la condizione (per esempio, peso) del mammifero che necessita del trattamento, ma ciononostante può essere stabilita di routine da un esperto nel campo. Con "trattamento" ci si riferisce almeno a mitigare una condizione morbosa in un mammifero, incluso l'uomo, che ne è colpito, almeno in parte, mediante l'attività di uno o più enzimi PARP e include: prevenzione della comparsa della condizione morbosa in un mammifero, in particolare quando risulta che il mammifero è predisposto ad avere la condizione morbosa ma essa non è ancora stata diagnosticata; modulazione e/o inibizione della condizione morbosa; e/o alleviare la condizione morbosa. Esempi di condizioni morbose includono retinopatia diabetica, glaucoma neovascolare, artrite reumatoide, psoriasi, degenerazione maculare correlata all'età (AMD) e crescita cellulare alterata, come il cancro. Tra i cancri vi sono, tra gli altri, mesotelioma, epatobiliare (dotto epatico e biliare), un tumore

M008.D1.SM.41E

primario o secondario al SNC, un tumore cerebrale primario o secondario, cancro ai polmoni (NSCLC e SCLC), cancro alle ossa, cancro al pancreas, cancro alla cute, cancro di test e collo, melanoma cutaneo o intraoculare, cancro dell'ovaio, cancro del colon, cancro del retto, cancro della regione anale, cancro dello stomaco, cancro gastrointestinale (gastrico, coloretale e duodenale), cancro della mammella, cancro dell'utero, carcinoma delle tube di Fallopio, carcinoma dell'endometrio, carcinoma della cervice, carcinoma della vagina, carcinoma della vulva, malattia di Hodgkin, cancro dell'esofago, cancro dell'intestino tenue, cancro del sistema endocrino, cancro della ghiandola tiroide, cancro della ghiandola paratiroide, cancro della ghiandola surrenale, sarcoma dei tessuti molli, cancro dell'uretra, cancro del pene, cancro della prostata, cancro del testicolo, leucemia cronica o acuta, leucemia mieloide cronica, linfomi linfocitari, cancro della vescica, cancro del rene o dell'uretere, carcinoma a cellule drenali, carcinoma della pelvi renale, neoplasmi del sistema nervoso centrale (SNC), linfoma primario al SNC, linfoma non-Hodgkin, tumore dell'asse spinale, glioma del tronco encefalico, adenoma pituitario, cancro adenocorticale, cancro della colecisti, mieloma multiplo, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma o una combinazione di uno o più dei cancri precedenti.

Con crescita cellulare alterata si includono anche, tra le altre, malattie proliferative benigne, incluse, fra le altre, psoriasi, ipertrofia prostatica benigna o restenosi.

M008.D1.SM.41E

L'attività delle forme polimorfiche del sale del Composto 1 come modulatori dell'attività di PARP può essere misurata mediante qualsiasi dei metodi disponibili agli esperti nel campo, inclusi saggi *in vivo* e/o *in vitro*. Esempi di saggi adatti per la misurazione dell'attività includono quelli descritti nei Brevetti U.S. n. 6.495.541 e Domanda Brevettuale Provvisoria U.S. n. 60/612.458.

Alcune forme di realizzazione sono indirizzate anche a metodi terapeutici per trattare una condizione morbosa mediata dall'attività di PARP, per esempio, il cancro e diverse malattie e stati tossici che coinvolgono uno stress ossidativo o stress indotto da ossido nitrico e successiva iperattivazione di PARP. Tali condizioni includono, tra le altre, disturbi neurologici e neurovegetativi (per esempio, malattia di Parkinson, malattia di Alzheimer), disturbi cardiovascolari (per esempio, infarto del miocardio, lesione da ischemia-riperfusione), disfunzione vascolare diabetica, nefrotossicità indotta da cisplatino. In alcune forme di realizzazione, i metodi terapeutici includono la somministrazione a un mammifero che lo necessita di una quantità terapeuticamente efficace della composizione farmaceutica che include qualsiasi delle forme polimorfiche, o le composizioni farmaceutiche qui discusse.

Alcune forme di realizzazione sono dirette anche alla combinazione di metodi terapeutici per trattare una condizione morbosa mediata dall'attività di PARP, che comprende la somministrazione a un mammifero che lo necessita di una quantità terapeuticamente efficace di una composizione farmaceutica che

M008.D1.SM.41E

comprende qualsiasi delle forme polimorfiche, o composizioni farmaceutiche qui discusse, in combinazione con una quantità terapeuticamente efficace di una o più sostanze, come agenti antitumorali, agenti anti-angiogenesi, inibitori della trasduzione del segnale e agenti anti-proliferativi, inibitori della micosi, agenti alchilanti, anti-metaboliti, antibiotici intercalanti, inibitori del fattori di crescita, inibitori del ciclo cellulare, enzimi, inibitori della topoisomerasi, modificatori della risposta biologica, anticorpi, citotossici, anti-ormoni e anti-androgeni. Tali sostanze includono, tra le altre, quelle descritte nelle Pubblicazioni PCT n. WO 00/38715, WO 00/38716, WO 00/38717, WO 00/38718, WO 00/38719, WO 00/38730, WO 00/38665, WO 00/37017 e WO 00/38786.

Esempi di agenti antitumorali includono temozolomide (SCHERING), irinotecan (PFIZER), topotecan (GLAXO SMITHKLINE), cisplatino (BRISTOL MEYERS SQUIBB; AM PHARM PARTNERS; BEDFORD; GENZIA SICOR PHARMS; PHARMACHEMIE), e doxorubicina cloridrato (AM PHARM PARTNERS; BEDFORD; GENZIA; SICOR PHARMS; PHARMACHEMIE; ADRIA; ALZA).

Altri esempi di agenti antitumorali includono inibitori della mitosi, per esempio, derivati degli alcaloidi della linca come vinblastina, vinorelbina, vindescina e vincristina; colchile allocochina, alicondrina, etere di acido N-benzoiltrimetil-metil colchicinico, dolastatina 10, maistansina, rizoxina, taxani come taxolo (paclitaxel), docetaxel (Taxotere), 2i-N-[3-(dimetilammino)-propil]glutarammato (derivato del taxolo), tiocolcicina, tritil

M008.D1.SM.41E

cisteina, teniposide, metotrexato, azatioprina, fluorouracile, citosina, arabinoside, 2'2'-difluorodeossicitidina (gemcitabina), adriamicina e mitamicina. Agenti alchilanti, per esempio, carboplatino, ossiplatino, iproplatino, etil estere di N-acetil-DL-sarcosil-L-leucina (Asaley o Asalex), acido 1,4-cicloesadiene-1,4-dicarbamico, 2,5-bis(1-azirdinil)-3,6-diosso-, dietil estere (diaziquone), 1,4-bis(metansolfonilossi)butano (bisulfan o leucosulfan), clorozotocina, clomesone, cianomorfolinodoxorubicina, ciclodisone, dianidroglicitolato, fluorodopan, epsulfam, mitomicina C, icanteonemitomicina C, mitozolamide, 1-(2-cloroetil)-4-(3-cloroproil)-piperazina cloridrato, piperazindione, pipobromano, porfiromicina, spiroidantoina mostarda, teroxirone, tetraplatino, tiotepam trietilenemelamina, mostarda azotata dell'uracile, bis(3-metilossipropil)ammina cloridrato, mitomicina, agenti delle nitrosouree come cicloesilcloroetilnitrosourea, metilcicloesilcloroetilnitrosourea, 1-(2-cloroetil)-3-(2,6-diosso-3-piperidil)-1-nitrosourea, bis(2-cloroetil)nitrosourea, procarbазина, dacarbазина, composti correlati alle mostarde azotate come mecloretamina, ciclofosfamide, ifosamide, melfalan, clorambucile, estramustina sodio fosfato e stroptozoina, antimetaboliti del DNA, per esempio, 5-fluorouracile, citosina arabinoside, idrossiurea, 2-[(3-idrossi-2-pirinodinil)metilene]-idrazinacarbottioamide, deossifluoruridina, 5-idrossi-2-formilpiridina tiosemicarbazone, alfa-2'-deossi-6-tioguanosina, afidicolina glicinato, 5-azadeossicitidina, beta-tioguanina deossiriboside, ciclocitidina, guanazolo, inosina,

M008.D1.SM.41E
glicodialdeide, macbecina II, pyrazolimidazolo, cladribina, pentostatina, tioguanina, mercaptopurina, belomicina, 2-clorodeossiadenosina, inibitori della timidilato sintasi come raltitrexed e pemetrexed disodio, clofarabina, floxuridina e fludarabina, antimetaboliti del DNA/RNA, per esempio, L-alanosina, 5-azacitidina, acivicina, aminopterina e suoi derivati come acido N-[2-cloro-5-[[[(2,4-diammino-5-etil-6-quinazolinil)metil]ammino]benzoil]-L-aspartico, acido N-[4-[[[(2,4-diammino-5-etil-6-quinazolinil)metil]ammino]benzoil]-L-aspartico, acido N-[2-cloro-4-[[[(2,4-diamminopteridinil)metil]ammino]benzoil]-L-aspartico, antifol di Baker solubile, acido dicloroallil ennotannico, brequinar, ftoraf, diidro-5-azacitidina, metotrexato, sale tetrasodico di acido N-(fosfonoacetil)-L-aspartico, pirazofuran, trimetrexato, plicamicina, actinomicina D, criptoficina e analoghi come criptoficina-52 o, per esempio, uno degli anti-metaboliti preferiti divulgati nella Domanda di Brevetto Europeo n.239362 come acido N-(5-[N-(3,4-diidro-2-metil-4-ossoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilammino]-2-tenoil)-L-glutamminico, inibitori dei fattori di crescita; inibitori del ciclo cellulare; antibiotici intercalanti, per esempio adriamicina e bleomicina; proteine, per esempio interferone; e anti-ormoni, per esempio, anti-estrogeni come Nolvadex™ (tamoxifene) o, per esempio, anti-androgeni, come Casodex™ (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsolfonil)-2-idrossi-2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilide). Tale trattamento congiunto può essere ottenuto tramite la somministrazione simultanea, in sequenza o separata dei singoli componenti del trattamento.

M008.D1.SM.41E

Gli agenti anti-angiogenesi includono inibitori di MMP-2 (metalloproteinasi della matrice 2), inibitori di MMP-9 (metalloproteinasi della matrice 9), e inibitori di COX-II (cicloossigenasi II). Esempi di utili inibitori di COX-II includono CELEBREX™ (alecodib), valecoxib, e rofecoxib. Esempi di inibitori utili delle metalloproteinasi della matrice sono descritti in WO 96/33172 (pubblicato il 24 Ottobre, 1996), WO 96/27583 (pubblicato il 7 marzo 1996), Domanda di Brevetto Europea n. 97304971.1 (depositata l'8 luglio 1997), Domanda di Brevetto Europea n. 99308617.2 (depositata il 29 ottobre 1999), WO 98/07697 (pubblicato il 26 febbraio 1998), WO 98/03516 (pubblicato il 29 gennaio 1998), WO 98/34918 (pubblicato il 13 agosto 1998), WO 98/34915 (pubblicato il 13 agosto 1998), WO 98/33768 (pubblicato il 6 agosto 1998), WO 98/30566 (pubblicato il 16 luglio 1998), Pubblicazione di Brevetto Europeo n. 606.046 (pubblicata il 13 luglio 1994), Pubblicazione di Brevetto Europeo n. 931.788 (pubblicata il 28 luglio 1999), WO 90/05719 (pubblicato il 31 maggio 1990), WO 99/52910 (pubblicato il 21 ottobre 1999), WO 99/52889 (pubblicato il 21 ottobre 1999), WO 99/29667 (pubblicato il 17 giugno 1999), Domanda Internazionale PCT n. PCT/IB98/01113 (depositata il 21 luglio 1998), Domanda di Brevetto Europeo n. 99302232.1 (depositata il 25 marzo 1999), Domanda di Brevetto della Gran Bretagna n. 9912961.1 (depositata il 3 giugno 1999), Domanda Provvisoria degli Stati Uniti n. 60/148.464 (depositata il 12 agosto 1999), Brevetto degli Stati Uniti n. 5.863.949 (pubblicato il 26 gennaio 1999), Brevetto degli Stati

M008.D1.SM.41E

Uniti n. 5.861.510 (pubblicato il 19 gennaio 1999) e Pubblicazione di Brevetto Europeo n. 780.386 (pubblicato il 25 giugno 1997).

Gli inibitori di MMP-2-e MMP-9 preferiti sono quelli che presentano attività scarsa o nulla nell'inibizione di MMP-1. Sono maggiormente preferiti quelli che inibiscono selettivamente MMP-2 e/o MMP-9 rispetto ad altre metalloproteinasi della matrice (cioè, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 e MMP-13).

Esempi di inibitori di MMP includono AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830, e i seguenti composti: acido 3-[[4-(4-fluoro-fenossi)-benzenesolfonil]-(1-idrossicarbamoil-ciclopentil)-ammino]-propionico; acido 3-eso-3-[4-(4-fluoro-fenossi)-benzenesolfonilammino]-8-ossabicyclo[3.2.1]ottano-3-carbossilico idrossiammide; (2R,3R)-1-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzilossi)-benzenesolfonil]-3-idrossi-3-metilpiperidin-2-carbossilico idrossiammide; acido 4-[4-(4-fluoro-fenossi)-benzenesolfonilammino]-tetraidro-piran-4-carbossilico idrossiammide; acido 3-[[4-(4-fluoro-fenossi)-benzenesolfonil]-(1-idrossicarbamoil-ciclobutil)-ammino]-propionico; acido 4-[4-(4-cloro-fenossi)-benzenesolfonilammino]-tetraifro-piran-4-carbossilico idrossiammide; acido 3-[4-(4-cloro-fenossi)-benzenesolfonilammino]-tetraidro-piran-3-carbossilico idrossiammide; acido (2R,3R)-1-[4-(4-fluoro-2-metil-benzilossi)-benzenesolfonil]-3-metilpiperidin-2-carbossilico idrossiammide; acido 3-[[4-(4-fluoro-fenossi)-benzenesolfonil]-(1-idrossicarbamoil-1-metil-etil)-ammino]propionico; acido 3-[[4-(4-fluoro-fenossi)-benzenesolfonil]-(4-idrossicarbamoil-

M008.D1.SM.41E

tetraidro-piran-4-il)-ammino]-propionico; acido 3-eso-3-[4-(4-cloro-fenossi)-benzenesolfonilammino]-8-ossa-biciclo[3.2.1.]ottano-3-carbossilico idrossiammide; acido 3-endo-3-[4-(4-cloro-fenossi)-benzenesolfonilammino]-8-ossa-biciclo[3.2.1]ottano-3-carbossilico idrossiammide; acido 3-[4-(4-fluoro-fenossi)-benzenesolfonilammino]-tetraidro-furan-3-carbossilico idrossiammide; e loro sali, solvati e idrati accettabili farmaceuticamente.

Esempi di inibitori della trasduzione del segnale includono agenti che inibiscono le risposte da parte di EGFR (recettore del fattore di crescita epidermico), come anticorpi anti-EGFR, anticorpi anti-EGF e molecole che sono inibitori di EGFR; inibitori di VEGF (fattore di crescita endoteliale vascolare) e inibitori del recettore di erbB2, come molecole organiche o anticorpi che si legano al recettore di ErbB2 come HERCEPTIN™ (Genentech, Inc. di South San Francisco, California, USA).

Gli inibitori di EGFR includono, per esempio, quelli descritti in WO 95/19970 (pubblicato il 27 luglio 1995), WO 98/14451 (pubblicato il 9 aprile 1998), WO 98/02434 (pubblicato il 22 gennaio 1998), e il Brevetto degli Stati Uniti n. 5.747.498 (pubblicato il 5 maggio 1998). Gli agenti che inibiscono EGFR includono, fra gli altri, gli anticorpi monoclonali C225 e l'anticorpo monoclonale anti-EGFR 22Mab (ImClone Systems Incorporated di New York, New York, USA), i composti ZD-1839 (AstraZeneca), BIBZ-1382 (Boehringer Ingelheim), MDX-447 (Medarex Inc. di Anandale, New Jersey, USA) e OLX-103 (Merck & Co. di Whitehouse Station, New Jersey, USA), VRCTC-

M008.D1.SM.41E

310 (Ventech Research) e la tossina di fusione con EGF (Seragen Inc. di Hopkinton, Massachusetts).

Gli inibitori di VEGF, per esempio, SU-5416 e SU-6668 (Sugen Inc. di South Francisco, California, USA), possono essere anche combinati o co-somministrati con la composizione. Esempi di inibitori di VEGF sono descritti, per esempio, in WO 99/24440 (pubblicato il 20 maggio 1999), Domanda Internazionale PCT n. PCT/IB99/00797 (depositata il 3 maggio 1999), WO 95/21613 (pubblicato il 17 agosto 1995), WO 99/61422 (pubblicato il 2 dicembre 1999), Brevetto degli Stati Uniti n. 5.834.504 (pubblicato il 10 novembre 1998), WO 98/50356 (pubblicato il 12 novembre 1998), Brevetto degli Stati Uniti n. 5.883.113 (pubblicato il 16 marzo 1999), Brevetto degli Stati Uniti n. 5.886.020 (pubblicato il 23 marzo 1999), Brevetto degli Stati Uniti n. 5.792.783 (pubblicato l'11 agosto 1998), WO 99/10349 (pubblicato il 4 marzo 1999), WO 97/32856 (pubblicato il 12 settembre 1997), WO 97/22596 (pubblicato il 26 giugno 1997), WO 98/54093 (pubblicato il 3 dicembre 1998), WO 98/02438 (pubblicato il 22 gennaio 1998), WO 99/16755 (pubblicato l'8 aprile 1999) e WO 98/02437 (pubblicato il 22 gennaio 1998). Altri esempi di alcuni inibitori specifici di VEGF sono IM862 (Cytran Inc. di Kirkland, Washington, USA); anticorpo monoclonale anti-VEGF bevacizumab (Genentech, Inc. di South San Francisco, California) e angiozima, un enzima sintetico disponibile da Ribozyme (Boulder, Colorado) e Chiron (Emeryville, California).

Gli inibitori del recettore ErbB2, come GW-282974 (Glaxo

M008.D1.SM.41E

Wellcome pic), e gli anticorpi monoclonali AR-209 (Aonex Pharmaceuticals Inc. di The Woodlands, Texas, USA) e 2B-1 (Chiron), possono essere somministrati in combinazione con la composizione. Tali inibitori di ErbB2 includono, tra gli altri, quelli descritti in WO 98/02434 (pubblicato il 22 gennaio 1998), WO 99/35146 (pubblicato il 15 luglio 1999), WO 99/35132 (pubblicato il 15 luglio 1999), WO 98/02437 (pubblicato il 22 gennaio 1998), WO 97/13760 (pubblicato il 17 aprile 1997), WO 95/19970 (pubblicato il 27 luglio 1995), Brevetto degli Stati Uniti n. 5.587.458 (pubblicato il 24 dicembre 1996), e Brevetto degli Stati Uniti n. 5.877.305 (pubblicato il 2 marzo 1999). Gli inibitori del recettore di ErbB2 utili nella presente invenzione sono descritti anche nella Domanda Provvisoria degli Stati Uniti n. 60/117.341, depositata il 27 gennaio 1999 e nella Domanda Provvisoria degli Stati Uniti n. 50/117.346, depositata il 27 gennaio 1999.

Altri agenti anti-proliferativi utilizzabili includono, tra gli altri, inibitori dell'enzima farnesil proteina transferasi e inibitori del recettore tirosina kinasi PDGFR, inclusi i composti divulgati e rivendicati nelle seguenti Domande Brevettuali degli Stati Uniti: 09/221946 (depositata il 28 dicembre 1998); 09/454058 (depositata il 2 dicembre 1999); 09/501163 (depositata il 9 febbraio 2000); 09/539930 (depositata il 31 marzo 2000); 09/202796 (depositata il 22 maggio 1997); 09/384339 (depositata il 26 agosto 1999); e 09/383755 (depositata il 26 agosto 1999); e i composti divulgati e rivendicati nelle seguenti Domande Brevettuali Provvisorie degli

M008.D1.SM.41E

Stati Uniti: 60/168207 (depositata il 30 novembre 1999); 60/170119 (depositata il 10 dicembre 1999); 60/177718 (depositata il 21 gennaio 2000); 60/168217 (depositata il 30 novembre 1999); e 60/200834 (depositata l'1 maggio 2000).

Le composizioni dell'invenzione possono essere usate anche con altri agenti utili nel trattare la crescita cellulare anomala alterata o il cancro, inclusi, tra gli altri, agenti in grado di amplificare le risposte immunitarie antitumorali, come anticorpi CTLA4 (antigene citotossico dei linfociti 4), e altri agenti in grado di bloccare CTLA4; e agenti anti-proliferativi come altri inibitori della farnesil protein transferasi. Gli anticorpi CTLA4 specifici utilizzabili nella presente invenzione includono quelli descritti nella Domanda Provvisoria degli Stati Uniti 60/113.647 (depositata il 23 dicembre 1998).

Esempi

Gli esempi seguenti illustrano ulteriormente la preparazione e la caratterizzazione delle distinte forme saline polimorfiche del Composto 1, ma non sono intesi limitare lo scopo dell'invenzione come descritta qui o come rivendicata qui. Salvo diversamente indicato, tutte le temperature sono indicate in gradi Celsius e tutte le parti e percentuali sono in peso.

Esempio 1: Preparazione di un sale maleato del Composto 1, Forma A del polimorfo maleato.

Una soluzione del Composto 1 (100,8 mg; 0,31 mmol) in 80/20 v/v isopropil alcool/acqua (25 mL) è stata preparata dissolvendo il

M008.D1.SM.41E

solido nel mezzo liquido agitando a condizioni ambientali (20-25°C).

Una soluzione di acido maleico (25,13 mg; 0,22 mmol) in un volume minimo di 80/20 v/v isopropil alcool/acqua è stata preparata come sopra. Alla soluzione di acido maleico sono stati aggiunti lentamente 17,26 mL della soluzione del Composto 1 sotto agitazione in condizioni ambientali per ottenere la soluzione equimolare di Composto 1 e acido maleico. La soluzione risultante è stata lasciata agitare per 24 ore alla temperatura ambiente seguita dall'aggiunta di esano (6 mL) e conservazione a -20°C per 24 ore; durante questo periodo è avvenuta la cristallizzazione. Dopo filtrazione e lavaggio con 80/20 v/v isopropil alcool/acqua, il prodotto è stato essiccato sotto vuoto a 40°C ottenendo circa 100 mg di materiale cristallino.

Esempio 2: Preparazione di un sale maleato del Composto 1, Forma B del polimorfo maleato, usando etanolo.

Una soluzione del Composto 1 (10 g; 30,9 mmol) in etanolo (450 mL) è stata preparata riscaldando a riflusso in un contenitore di razione rivestito sotto agitazione dall'alto. E' stata aggiunta goccia a goccia una soluzione di acido maleico (3,95 g, 1,1 eq.) in etanolo (20 mL) nell'arco di 1 ora a 80°C; durante questo tempo è avvenuta la cristallizzazione. La sospensione è stata raffreddata a 0,5°C/minuto e isolata a 0°C dopo 1 ora di granulazione. Dopo filtrazione e lavaggio con etanolo (50 mL) il prodotto è stato essiccato sotto vuoto a 50°C per ottenere 12 g del prodotto cristallino (resa teorica dell'89%).

Esempio 3: Preparazione di un sale maleato del Composto 1, Forma B

M008.D1.SM.41E

del polimorfo maleato, usando isopril alcool.

Una soluzione del Composto 1 (18 g; 55,7 mmol) in isopropil alcool (1500 mL) è stata preparata riscaldando in un contenitore di reazione rivestito con agitazione dall'alto. E' stata aggiunta goccia a goccia (nell'arco di 1 ora) una soluzione di acido maleico (7,11 g, 1,1 eq.) in isopropil alcool (100 mL) e seguita dall'aggiunta di semi di cristalli del composto del titolo (45 mg). Al termine dell'aggiunta, la sospensione è stata raffreddata a 0°C (a velocità naturale) e granulata per 2 giorni. Dopo filtrazione il prodotto è stato essiccato sotto vuoto a 50°C ottenendo 23,7 g di un prodotto cristallino (resa teorica del 97%).

Esempio 4: Preparazione di un sale S-camsilato del Composto 1, Forma A del polimorfo S-camsilato, usando tetraidrofurano.

Il Composto 1 (20 g) è stato impastato in forma liquida a refluxo in tetraidrofurano (42 mL) e acqua (40 mL) in un contenitore di reazione rivestito con agitazione dall'alto ed è stato lasciato come sospensione in base libera. E' stata aggiunta lentamente nell'arco di circa 10 minuti una soluzione di acido S-camfor-solfonico (17,25 g in 20 mL di acqua) per formare una soluzione limpida gialla che è stata mantenuta a refluxo per 30 minuti. Quindi è stata aggiunta acqua (135 mL), nell'arco di circa 20 minuti, mantenendo il refluxo. La risultante sospensione giallognola è stata raffreddata a 10°C e granulata a questa temperatura per migliorare la cristallinità e la resa per una quantità adatta di tempo. I tempi adatti di granulazione possono essere scelti da un esperto nel campo.

M008.D1.SM.41E

I tempi tipici della granulazione possono variare, per esempio, da circa 1 ora a circa 48 ore. I solidi filtrati sono stati lavati con acqua fredda (20 mL) ed essiccati sotto vuoto a 50°C per dare il prodotto finale.

Esempio 5: Preparazione di un sale S-camsilato del Composto 1, Forma A del polimorfo S-camsilato, usando isopropil alcool.

Una soluzione del Composto 1 (982,5 mg; 3,03 mmol) in isopropil alcool (225 mL) è stata preparata dissolvendo il solido nel mezzo liquido sotto agitazione a condizioni ambientali (20-25°C). Una soluzione di acido S-camfor-solfonico (53,81 mg) in un volume minimo di isopropil alcool è stata preparata come indicato sopra. Sono stati aggiunti 17,16 mL della soluzione del Composto 1 lentamente a una soluzione di acido maleico sotto agitazione in condizioni ambientali per ottenere una soluzione equimolare del Composto 1 e dell'acido S-camfor-solfonico. La soluzione è stata lasciata agitare per 48 ore in condizioni ambientali; durante quel periodo di tempo è avvenuta la cristallizzazione. Dopo filtrazione e lavaggio con isopropil alcool, il prodotto è stato essiccato sotto vuoto a 40°C per ottenere circa 75 mg di materiale cristallino.

Esempio 6: Caratterizzazione del sale S-camsilato del Composto 1, Forma A del polimorfo e del sale maleato del Composto 1, Forma B del polimorfo, mediante diffrazione dei raggi X su polvere (PXRD).

Gli spettri di diffrazione dei raggi X su polvere, mostrati nelle Figure 3, 4, 9 e 10, sono stati determinati utilizzando un diffrattometro dei raggi X su polvere di tipo Bruker-AXS Ltd. D4

M008.D1.SM.41E

equipaggiato con un meccanismo di sostituzione automatica del campione, un goniometro teta-teta, una slitta automatica di divergenza del fascio e un rivelatore PSD Vantec-1. Il campione è stato preparato per l'analisi montando su un sistema per campioni con wafer di silicio e una cavità a basso background. Il campione è stato ruotato mentre veniva irradiato con raggi X di rame K-alfa₁ (lunghezza d'onda = 1,5406 Å) con il tubo dei raggi X che operava a 40kV/35 mA. Le analisi sono state eseguite con il goniometro attivato in modalità continua per un conteggio di 0,2 secondi con rampa di 0,018° su un intervallo due teta da 2° a 55°. I picchi sono stati allineati rispetto a quelli dello spettro della polvere simulato calcolato.

Esempio 7: Caratterizzazione del sale maleato del Composto 1, Forma A del polimorfo, mediante diffrazione dei raggi X su polvere (PXRD).

La misurazione dello spettro di diffrazione dei raggi X su polvere (PXRD), mostrata nella Figura 1, è stata eseguita su un diffrattometro di tipo Bruker D5000 utilizzando radiazione al rame (CuK α , lunghezza d'onda: 1,5406 Å). Il voltaggio e l'amperaggio del tubo sono stati impostati rispettivamente su 40 kV e 40 mA. Le slitte di divergenza e di dispersione sono state impostate a 1 mm, e la slitta ricevente è stata impostata a 0,6 mm. La radiazione diffratta è stata rilevata mediante un rivelatore Kevex PSI. E' stata usata una scansione continua teta-due teta a 2,4 gradi/minuto (incremento di 1 secondo/0,04 gradi) da 3,0 a 40 gradi 2 θ . Uno standard di allumina è stato analizzato per controllare l'allineamento dello strumento. I

M008.D1.SM.41E

campioni sono stati preparati posizionandoli in un supporto al quarzo.

Esempio 8: Caratterizzazione del sale S-camsilato del Composto 1, Forma B del polimorfo, mediante diffrazione dei raggi X su polvere (PXRD).

Lo spettro di diffrazione dei raggi X su polvere, mostrato nella Figura 15, è stato ottenuto utilizzando un diffrattometro dei raggi X su polvere di tipo Bruker AXS Ltd. D8 Advance equipaggiato con ottiche speculari Gobel, un unico stadio di riscaldamento del campione e un rivelatore sensibile alla posizione (PSD). Ogni campione è stato irradiato con raggi di rame K-alfa₁ (lunghezza d'onda = 15,5406 Å) con il tubo dei raggi X che lavorava a 40 kV/40 mA. L'analisi è stata eseguita con il goniometro impostato sulla modalità di scansione continua per un conteggio di 0,2 secondi per incremento di 0,014° su un intervallo da 3° a 35° 2θ. La misurazione è stata eseguita a 150°C con controllo della temperatura utilizzando un controllore di temperatura di tipo Ansyco sycos-H-HOT.

Esempio 9: Caratterizzazione del sale maleato del Composto 1, Forma B polimorfa mediante risonanza magnetica nucleare allo stato solido (SSRMN).

I spettri sono stati raccolti a temperatura ambiente e pressione ambiente su una sonda di tipo Bruker-Biospin 4 mm BL CPMAS posizionata su uno spettrometro per RMN di tipo Bruker-Biospin DSX 500 MHz (¹H frequenza) con fori grandi. Il rotore impaccato è stato orientato all'angolo magetico e impostato su 15,0 kHz. Lo spettro dello stato solido di ¹³C, mostrato nella Figura 5, è stato raccolto

M008.D1.SM.41E

usando un CMPAS (proton decoupled cross-polarization magic angle spinning). Il tempo di contatto della polarizzazione incrociata è stato impostato su 2,0 ms. E' stato applicato un campo di disaccoppiamento protonico di circa 85 kHz. Sono state raccolte 4096 scansioni con un ritardo del riciclo di 14 secondi. Lo spettro del carbonio è stato confrontato come riferimento utilizzando lo standard esterno dell'adamantano cristallino, impostando la sua risonanza upfield su 29,5 ppm. Lo spettro dello stato solido di ^{19}F , mostrato nella Figura 6, è stato raccolto utilizzando un esperimento di MAS (Magic angle spinning) con disaccoppiamento protonico. E' stato applicato un campo di disaccoppiamento protonico di circa 85 kHz. Sono state raccolte 128 scansioni con un ritardo di riciclo di 140 secondi. Lo spettro del fluoro è stato confrontato con il riferimento utilizzando uno standard esterno di acido trifluoroacetico (50% V/V in H_2O), impostando la sua risonanza su -76,54 ppm.

Esempio 10: Caratterizzazione del sale S-camsilato del Composto 1, Forma A del polimorfo, mediante risonanza magnetica nucleare allo stato solido (SSRMN).

Circa 80 mg del campione sono stati strettamente impaccati in un rotore di ZrO_2 da 4 mm. Gli spettri sono stati raccolti a temperature a pressione ambientali su una sonda di tipo Bruker-Biospin 4 m BL CPMAS posizionata in uno spettrometro per RMN di tipo Bruker-Biospin DSX 500 MHz (^1H frequenza) a fori larghi. Il rotore impaccato è stato orientato sull'angolo magic e impostato su 15,0 kHz. Lo spettro dello stato solido di ^{13}C , mostrato nella Figura 11, è stato raccolto

M008.D1.SM.41E

utilizzando un sistema CPMAS (proton decoupled cross-polarization magic angle spinning). Il tempo di contatto della polarizzazione incrociata è stato impostato su 2,0 ms. E' stato applicato un campo di disaccoppiamento protonico di circa 85 kHz. Sono state raccolte 2048 scansioni con un ritardo del riciclo di 6 secondi. Lo spettro del carbonio è stato confrontato con il riferimento utilizzando uno standard esterno di adamantano cristallino, impostando la sua risonanza upfield su 29,5 ppm. Lo spettro dello stato solido di ^{19}F , mostrato nella Figura 12, è stato raccolto utilizzando un esperimento di MAS (magic angle spinning) con disaccoppiamento protonico. E' stato applicato un campo di disaccoppiamento protonico di circa 85 kHz. Sono state raccolte 256 scansioni con ritardo del riciclo di 28 secondi. Lo spettro del fluoro è stato confrontato con il riferimento utilizzando uno standard esterno di acido trifluoroacetico (50% V/V in H_2O), impostando la sua risonanza su -76,54 ppm.

Esempio 11: Caratterizzazione dei polimorfi del Composto 1 mediante calorimetria a scansione differenziale (DSC).

La calorimetria a scansione differenziale dei diversi polimorfi, mostrata nelle Figure 2, 7, 13 e 24-27, è stata eseguita utilizzando uno strumento TA Q1000 o strumenti di Mettler DSC822. I campioni (da 1 a 2 mg) sono stati riscaldati in pannelli di alluminio ondulati da 20°C a 10°C per minuto sotto spurgo di gas azoto, fino ad un massimo di 320°C.

Esempio 12: Caratterizzazione dei polimorfi del Composto 1 mediante assorbimento dinamico del vapore (DVS).

L'igroscopicità, mostrata nelle Figure 8 e 14, è stata misurata

M008.D1.SM.41E

utilizzando un sistema di tipo Automated Sorption Analyser Model DVS-1, prodotto da Surface Measurements Systems Ltd., UK. Il solido (20-25 mg) è stato esposto a una umidità relativa controllata (%RH) e temperatura ambiente (30°C), e il cambiamento di peso è stato registrato nel tempo. L'umidità è stata incrementata da 0 a 90% %RH con intervalli di 15 %RH. E' stato ottenuto un tasso di assorbimento di 0,0005%/minuto mediato su 10 minuti a umidità prima dell'esposizione alla umidità successiva nel metodo.

Esempio 13: Preparazione di una forma di dosaggio solida del sale S-camsilato del Composto 1, Forma A del polimorfo.

La forma A del polimorfo del sale S-camsilato del Composto 1 è stata formulata in compresse a rilascio immediato. La composizione formulata conteneva i seguenti componenti:

Componente:	Quantità/unità (%)
Forma A del polimorfo S-camsilato del Composto <u>1</u>	17,18
Cellulosa microcristallina	52,55
Dicalcio fosfato anidro	26,27
Sodio amido glicolato (Tipo A)	3
Manneso stearato	1
Totale:	100
La composizione formulata è stata caratterizzata mediante lo spettro PXRD mostrato nella Figura 16.	

Una formulazione identica o simile a quella sopra può essere prodotta utilizzando i polimorfi del sale maleato, così che la quantità uguale o simile della concentrazione del farmaco in base libera viene mantenuta nella formulazione del sale maleato come nella formulazione sopra.

M008.D1.SM.41E

Esempio 14: Stabilità fisica della Forma B del polimorfo maleato.

Uno spettro PXRD della Forma B del polimorfo maleato è stato misurato a: 1) un punto temporale iniziale, e 2) due settimane dopo la conservazione a 70°C con umidità relativa a 75% (RH). Lo spettro PXRD della Forma B del polimorfo maleato non cambiava significativamente dopo conservazione di due settimane a 70°C con 75% di umidità relativa. Ciò dimostra che la Forma B del polimorfo maleato esiste in una forma fisicamente stabile.

Esempio 15: Stabilità fisica della Forma A del polimorfo S-camsilato.

Uno spettro PXRD per la Forma A del polimorfo S-camsilato è stato misurato a: 1) un punto temporale iniziale e 2) due settimane dopo conservazione a 70°C con umidità relativa del 75% (RH). Lo spettro PXRD della Forma A del polimorfo S-camsilato non cambiava significativamente dopo conservazione di due settimane a 70°C con umidità relativa del 75%. Ciò dimostra che la Forma A del polimorfo S-camsilato esiste in una forma fisicamente stabile.

Sebbene l'invenzione sia stata illustrata in riferimento a specifiche e preferite forme di realizzazione, gli esperti nel campo riconosceranno che si possono introdurre varianti e modifiche attraverso sperimentazione e pratica di routine dell'invenzione. Pertanto, l'invenzione è intesa a non essere limitativa per via della descrizione precedente, ma essere definita dalle rivendicazioni accluse.

Esempio 16: Preparazione di un sale S-camsilato del Composto 1, Forma C del polimorfo S-camsilato.

Una sospensione della Forma A del polimorfo S-camsilato (1 g) è

M008.D1.SM.41E

stata preparata in isopropil alcool:acqua (10 mL: 40:60% v/v). La sospensione è stata riscaldata a 70°C nell'arco di 10 minuti per ottenere una soluzione, che è stata raffreddata a 25°C per ottenere una soluzione super-satura. Sono stati aggiunti isopropil alcool:acqua (25 mL; 10:90% v/v) e acqua (30 mL). La soluzione super-satura risultante è stata trasferita in un evaporatore rotatorio e il solvente rimosso sotto vuoto (50 mbar) a 70°C. Si è formato un precipitato che è stato isolato (0,6 g).

Esempio 17: Preparazione di un sale 1R:1S-camsilato.

Una sospensione del Composto 1 (1,5 g) è stata preparata in isopropil alcool:acqua (25 mL; 40:60% v/v). Sono stati aggiunti acido R-camfor-solfonico (0,65 g) e acido S-camfor-solfonico (0,65 g), come soluzione, in acqua (1,5 mL). La sospensione è stata riscaldata a 70°C nell'arco di 10 minuti. La soluzione risultante è stata raffreddata a 0°C nell'arco di 10 minuti. Il solido cristallizzava dopo aver mantenuto questa soluzione ad una temperatura di 0°C per un'ora. Ciò determinava la formazione di una sospensione che è stata granulata per un totale di 36 ore. I cristalli sono stati filtrati e lavati con acqua e poi essiccati per tutta la notte a 50°C ottenendo una polvere giallo chiaro (1,9 g).

Esempio 18: Preparazione di un sale 1R:9S-camsilato.

Una sospensione del Composto 1 (1,5 g) è stata preparata in isopropil alcool:acqua (25 mL; 40:60% v/v). Sono stati aggiunti acido R-camfor-solfonico (0,13 g) e acido S-camfor-solfonico (1,17 g), come soluzione, in acqua (1,5 mL). La sospensione è stata riscaldata a

M008.D1.SM.41E

70°C nell'arco di 10 minuti. La soluzione risultante è stata raffreddata a 10°C nell'arco di 10 minuti. Il solido cristallizzava dopo aver mantenuto questa soluzione ad una temperatura di 10°C per un'ora. Ciò determinava la formazione di un impasto che è stato granulato per un totale di 48 ore. I cristalli sono stati filtrati e lavati con acqua e poi essiccati per tutta la notte a 50°C ottenendo una polvere giallo chiaro.

Esempio 19: Preparazione di un sale 1R:3S-camsilato.

Una sospensione del Composto 1 (1,5 g) è stata preparata in isopropil alcool:acqua (25 mL: 40:60 v/v). Sono stati aggiunti acido R-camfor solfonico (0,325 g) e acido S-camfor solfonico (0,975 g) come soluzione, in acqua (1,5 mL). La sospensione è stata riscaldata a 70°C nell'arco di 10 minuti. La soluzione risultante è stata raffreddata a 10°C nell'arco di 10 minuti. Il solido cristallizzava dopo aver mantenuto questa soluzione ad una temperatura di 10°C. Ciò determinava la formazione di una sospensione che veniva granulata per un totale di 4 ore. I cristalli sono stati filtrati e lavati con acqua e poi essiccati per tutta la notte a 50°C ottenendo una polvere giallo chiaro.

Esempio 20: Preparazione di un sale 1R:7S-camsilato.

Una sospensione del Composto 1 (1,5 g) è stata preparata in isopropil alcool:acqua (25 mL; 40:60% v/v). Sono stati aggiunti acido R-camfor-solfonico (0,16 g) e acido S-camfor-solfonico (1,14 g) come soluzione, in acqua (1,5 mL). La sospensione è stata riscaldata a 70°C nell'arco di 10 minuti. La soluzione risultante è stata

M008.D1.SM.41E

raffreddata a 10°C nell'arco di 10 minuti. Il solido cristallizzava dopo aver mantenuto questa soluzione ad una temperatura di 10°C. Ciò determinava la formazione di un impasto che veniva granulato per un totale di 4 ore. I cristalli sono stati filtrati e lavati con acqua e poi essiccati per tutta la notte a 50°C ottenendo una polvere giallo chiaro.

Esempio 21: Preparazione di un sale R-camsilato del Composto 1, Forma A del polimorfo R-camsilato.

Una sospensione del Composto 1 (1,5 g) è stata preparata in isopropil alcool:acqua (25 mL: 40:60/ v/v). E' stato aggiunto acido R-camfor-solfonico (1,3 g), come soluzione, in acqua (1,5 mL). La sospensione è stata riscaldata a 70°C nell'arco di 10 minuti. La soluzione risultante è stata raffreddata a 10°C nell'arco di 10 minuti. Il solido cristallizzava dopo aver mantenuto questa soluzione a una temperatura di 10°C. Ciò determinava la formazione di una sospensione che veniva granulata per un totale di 4 ore. I cristalli sono stati filtrati e lavati con acqua e quindi essiccati per tutta la notte a 50°C ottenendo una polvere giallo chiaro.

Esempio 22: Caratterizzazione del sale S-camsilato del Composto 1, Forma C polimorfa, del sale 1R:1S-camsilato, del sale 1R:9S-camsilato, del sale 1R:3S-camsilato, del sale 1R:7S-camsilato e del sale R-camsilato del Composto 1, Forma A del polimorfo R-camsilato mediante diffrazione dei raggi X su polvere (PXRD).

Gli spettri di diffrazione dei raggi X su polvere, mostrati nelle Figure 18-23, sono stati stabiliti utilizzando un

M008.D1.SM.41E

diffrattometro Bruker-AXS Ltd, D4 dotato di un meccanismo di sostituzione automatica dei campioni, un goniometro teta-teta, una slitta di divergenza automatica del fascio, e un rivelatore di tipo PSD Vantec-1. Il campione è stato preparato per l'analisi montandolo su un supporto per i campioni con wafer di silicio e cavità a basso background. Il campione è stato ruotato mentre veniva irradiato con raggi X di rame K-alfa₁ (lunghezza d'onda = 1,5406 Ångstrom) con il tubo dei raggi X che lavorata a 40 kV/35 mA. Le analisi sono state eseguite con un goniometro impostato in modalità continua per un conteggio di 0,2 secondi per un incremento di 0,018° su un intervallo due teta da 2° a 55°C. I picchi sono stati allineati rispetto a quelli dello spettro della polvere simulato calcolato laddove disponibili. In alternativa, i picchi sono stati allineati utilizzando il materiale di riferimento interno, come silicio o corundum (Al₂O₃), miscelati con il campione in polvere prima dell'analisi.

Esempio 23: Caratterizzazione del sale S-camsilato del Composto 1, Forma polimorfa C, mediante risonanza magnetica nucleare allo stato solido (SSRMN).

Circa 80 mg di ciascun campione sono stati strettamente impaccati in un rotore ZrO₂ da 4 mm. Gli spettri sono stati raccolti in condizioni ambientali mediante una sonda Bruker-Biospin 4 mm BL CPMAS posizionata su uno spettrometro per RMN di tipo Bruker-Biospin DSX 500 MHz (¹H frequenza) con fori ampi. Il rotore impaccato è stato orientato all'angolo magico e impostato su 15,0 kHz. Lo spettro dello

M008.D1.SM.41E

stato solido di ^{13}C mostrato nella Figura 28, è stato raccolto utilizzando un esperimento di CPMAS (cross-polarization magic angle spinning) con disaccoppiamento protonico. Il tempo di contatto della polarizzazione incrociata è stato impostato su 2,0 ms. Durante l'acquisizione è stato applicato un campo di disaccoppiamento protonico di circa 85 kHz. E' stato raccolto un minimo di 2048 scansioni con un ritardo del riciclo di 7 secondi. Gli spettri del carbonio sono stati confrontati con il riferimento utilizzando uno standard esterno di adamantano cristallino, impostando la sua risonanza upfield su 29,5 ppm. Lo spettro dello stato solido di ^{19}F , mostrato nella Figura 29, è stato raccolto utilizzando un esperimento di MAS (magic angle spinning) con disaccoppiamento protonico. Durante l'acquisizione è stato applicato un campo di disaccoppiamento protonico di circa 85 kHz. E' stato raccolto un minimo di 128 scansioni con un ritardo del riciclo di circa 30 secondi. Lo spettro del fluoro è stato confrontato con il riferimento utilizzando uno standard esterno di acido trifluoroacetico (50% V/V in H_2O) impostando la sua risonanza su -76,54 ppm.

Esempio 24: Caratterizzazione del sale 1R:1S-camsilato e del sale 1R:9S-camsilato, mediante risonanza magnetica nucleare allo stato solido (SSRMN).

Circa 80 mg di ciascun campione sono stati strettamente impaccati in un rotore ZrO_2 da 4 mm. Gli spettri sono stati raccolti in condizioni ambientali mediante una sonda Bruker-Biospin 4 mm BL CPMAS posizionata su uno spettrometro per RMN di tipo Bruker-Biospin

M008.D1.SM.41E

DSX 500 MHz (^1H frequenza) con fori ampi. Il rotore impaccato è stato orientato all'angolo magico e impostato su 15,0 kHz. Gli spettri dello stato solido di ^{13}C mostrati nelle Figure 30 e 32, sono stati raccolti utilizzando un esperimento di CPMAS (cross-polarization magic angle spinning) con disaccoppiamento protonico. Il tempo di contatto della polarizzazione incrociata è stato impostato su 2,0 ms. Durante l'acquisizione è stato applicato un campo di disaccoppiamento protonico di circa 85 kHz. E' stato raccolto un minimo di 2048 scansioni con un ritardo del riciclo di 6 secondi. Gli spettri del carbonio sono stati confrontati con il riferimento utilizzando uno standard esterno di adamantano cristallino, impostando la sua risonanza upfield su 29,5 ppm. Gli spettri dello stato solido di ^{19}F , mostrati nelle Figure 31 e 33, sono stati raccolti utilizzando un esperimento di MAS (magic angle spinning) con disaccoppiamento protonico. Durante l'acquisizione è stato applicato un campo di disaccoppiamento protonico di circa 85 kHz. E' stato raccolto un minimo di 128 scansioni con un ritardo del riciclo di circa 30 secondi. Gli spettri del fluoro sono stati confrontati con il riferimento utilizzando uno standard esterno di acido trifluoroacetico (50% V/V in H_2O) impostando la sua risonanza su -76,54 ppm.

Esempio 25: Caratterizzazione dei sali dei polimorfi del Composto 1 mediante spettroscopia agli infrarossi con trasformata di Fourier (FT-IR).

Gli spettri IR sono stati acquisiti utilizzando uno spettrometro

M008.D1.SM.41E

ThermoNicolet Nexus FTIR equipaggiato con un accessorio ATR per la singola rifrazione 'DurasamIIR' (superficie di diamante su substrato di selenuro di zinco) e rivelatore d-TGS KBr. Gli spettri sono stati raccolti alla risoluzione di 2 cm^{-1} e una co-aggiunta di 512 scansioni. E' stata usata la apodizzazione di Happ-Genzel. Poichè gli spettri FT-IR sono stati registrati utilizzando ATR a singola riflessione, non è stata necessaria alcuna preparazione dei campioni. L'uso di ATR FT-IR tipicamente causerà intensità relative delle bande agli infrarossi differenti rispetto a quelle osservate in uno spettro FT-IR a trasmissione utilizzando un disco di KBr o preparazioni di campioni "nujol mull". A causa della natura di ATR FT-IR, le bande con numero d'onda inferiore sono tipicamente più intense rispetto a quelle con numero d'onda superiore. L'errore sperimentale, salvo diversamente indicato, era $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

Esempio 26: Caratterizzazione dei sai e polimorfi del Composto 1 mediante spettroscopia Ram con trasformata di Fourier (FT-Raman).

Gli spettri Raman sono stati raccolti utilizzando uno spettrometro Bruker Vertex70 FT-IR con modulo di RamII Raman dotato di laser al NdYAG a 1064 nm e rivelatore di LN-Germanio. Tutti gli spettri sono stati registrati utilizzando una risoluzione di 2 cm^{-1} e apodizzazione a 4 termini di Blackman-Harris. La potenza del laser era di 250 mW e sono state co-aggiunte 1024 scansioni.

Esempio 27: Preparazione della Forma amorfa del sale S-camsilato del Composto 1.

Una soluzione della Forma A del polimorfo S-camsilato (150 mg) è

M008.D1.SM.41E

stata preparata in tBA:acqua (50 ml: 60:40% v/v) a temperatura ambiente. La soluzione è stata congelata ruotando il campione su un bagno di ghiaccio secco-acetone nell'arco di 4-5 minuti per ottenere uno strato congelato spesso sui lati della fiasca del campione. Il condensatore del liofilizzatore è stato congelato a -100°C ed è stato acceso il vuoto. La fiasca dei campioni con la soluzione congelata è stata attaccata rapidamente alla porta di un manicotto o camera di essiccazione. Il vuoto è stato creato aprendo lo sfiato verso la camera. La forma amorfa del sale S-camsilato del Composto 1 è stata isolata dopo essiccazione per tutta la notte a temperatura ambiente.

Esempio 28: Caratterizzazione della Forma amorfa del sale S-camsilato del Composto 1 mediante diffrazione dei raggi X su polvere (PXRD).

Lo spettro di diffrazione dei raggi X su polvere è stato ottenuto utilizzando un diffrattometro dei raggi X su polvere di tipo Bruker-AXS Ltd. D4 equipaggiato con un meccanismo automatico di sostituzione dei campioni, un goniometro teta-teta, slitta automatica di divergenza del fascio e rivelatore LynxEye. Il campione è stato preparato per l'analisi montandolo su un supporto per campioni con wafer in silicio e cavità a basso background. Il campione viene ruotato mentre veniva irradiato con raggi X di rame K-alfa₁ (lunghezza d'onda = 1,5406 Ångstrom) con il tubo dei raggi X funzionante a 40 kV/40 mA. Le analisi sono state eseguite con il goniometro impostato in modalità continua per conteggi di 0,3 secondi per incrementi di $0,020^{\circ}$ su un intervallo due teta da 3° a 40° . Il diffrattogramma ottenuto mediante PXRD, mostrato nella Figura 34,

M008.D1.SM.41E

mostra un picco ampio avente una base che si estende da circa $5^\circ 20'$ a circa $40^\circ 20'$.

Esempio 29: Caratterizzazione della Forma amorfa del sale S-camsilato del Composto 1 mediante risonanza magnetica nucleare allo stato solido (SSRMN).

Circa 80 mg del campione sono stati strettamente impaccati in un rotore ZrO_2 da 4 mm. Gli spettri sono stati raccolti su una sonda Bruker-Biospin 4 mm BL CPMAS posizionata su uno spettrometro per RMN di tipo Bruker-Biospin DSX 500 MHz (1H frequenza) con fori ampi. Il rotore impaccato è stato orientato all'angolo magico e impostato su 15,0 kHz. Il rotore è stato raccolto con una cortina diretta di azoto avente una temperatura in uscita di $0^\circ C$. Lo spettro dello stato solido di ^{13}C mostrato nella Figura 15, è stato raccolto utilizzando un esperimento di CPMAS (cross-polarization magic angle spinning) con disaccoppiamento protonico. Il tempo di contatto della polarizzazione incrociata è stato impostato su 2,0 ms. Durante l'acquisizione è stato applicato un campo di disaccoppiamento protonico di circa 85 kHz. Sono state raccolte 10240 scansioni con un ritardo del riciclo di 5,5 secondi. Lo spettro del carbonio è stato confrontato con il riferimento utilizzando uno standard esterno costituito da adamantano cristallino, impostando la sua risonanza upfield su 29,5 ppm. Lo spettro dello stato solido di ^{19}F , mostrato nella Figura 36, è stato raccolto utilizzando un esperimento di MAS (magic angle spinning) con disaccoppiamento protonico. Durante l'acquisizione è stato applicato un campo di disaccoppiamento protonico di circa 85 kHz. Sono state

M008.D1.SM.41E

raccolte 512 scansioni con un ritardo del riciclo di 5,5 secondi. Lo spettro del fluoro è stato confrontato con il riferimento costituito da uno standard esterno di acido trifluoroacetico (50% V/V in H₂O) impostando la sua risonanza su -76,54 ppm.

Esempio 30: Caratterizzazione della Forma amorfa del sale S-camsilato del Composto 1 mediante spettroscopia Ram.

Gli spettri Raman sono stati raccolti utilizzando un accessorio di tipo Nicolet NXR FT-Raman attaccato al banco per FT-IR. Lo spettrometro era equipaggiato con un laser al Nd:YAG a 1064 nm e un rivelatore al germanio raffreddato con azoto liquido. Prima dell'acquisizione dei dati, sono state condotte verifiche delle prestazioni e della taratura dello strumento utilizzando il polistirene. I campioni sono stati analizzati in provette di vetro per RMN che erano state centrifugate durante la raccolta degli spettri. Gli spettri sono stati raccolti utilizzando 0,5 W di potenza laser e 100 scansioni co-aggiunte. L'intervallo di raccolta era 3700-300 cm⁻¹. Tutti gli spettri sono stati registrati utilizzando una risoluzione di 4 cm⁻¹ e apodizzazione di Happ-Genzel.

Sono stati registrati due spettri separati per ogni campione, dei quali successivamente è stata calcolata la media e la intensità è stata normalizzata prima di eseguire il calcolo del picco dei picchi. I picchi sono stati identificati manualmente utilizzando il software Thermo Nicolet Omnic 7.3a. La posizione dei picchi è stata portata al picco massimo e i picchi sono stati identificati solo in quanto tali nel caso in cui ci fosse una pendenza su entrambi i lati; le spalle

M008.D1.SM.41E

sui picchi non sono state incluse. La posizione dei picchi è stata arrotondata al numero intero più vicino.

Esempio 31: Caratterizzazione della Forma amorfa del sale S-camsilato del Composto 1 mediante calorimetria a scansione differenziale (DSC).

La calorimetria a scansione differenziale (DSC), mostrata nella Figura 38, è stata eseguita su un sistema TA DSC (Q1000). I campioni di circa 5 mg sono stati pesati su pannelli di alluminio ermetici di Perkin Elmer (40 µl). La misurazione della temperatura di transizione vetrosa (Tg) è stata condotta alla velocità di riscaldamento pari a 2°C/minuto con ampiezza di 1°C e 100 secondi di frequenza nell'intervallo da -50 a 200°C. La spurga di azoto era pari a 50 mL/minuto salvo diversamente indicato. La temperatura è stata calibrata utilizzando indio.

La Tg di 156,5°C ottenuta consiste nel punto centrale della transizione di fase a metà dell'altezza nel segnale di inversione. La Tg può cambiare come funzione del contenuto in acqua o di solvente.

* * * * *

R I V E N D I C A Z I O N I

1. Sale camsilato di 8-fluoro-2-{4-[(metilammino)metil]-fenil}-1,3,4,5-tetraidro-6H-azepino[5.4.3-cd]indol-6-one.
2. Sale della rivendicazione 1, il quale sale è cristallino.
3. Sale della rivendicazione 1, il quale sale è sale anidro cristallino.
4. Sale di qualsiasi delle rivendicazioni 1-3, dove il camsilato è S-camsilato.
5. Sale di qualsiasi delle rivendicazioni 1-3, dove il camsilato è R-camsilato.
6. Sale di qualsiasi delle rivendicazioni 1-5, dove il sale ha uno spettro di diffrazione dei raggi X su polvere comprendente uno o più, o due o più o tre picchi ad angoli di diffrazione (2θ) selezionati dal gruppo costituito da $12,2 \pm 0,2$, $14,8 \pm 0,2$ e $22,4 \pm 0,2$, il quale spettro di diffrazione dei raggi X su polvere è ottenuto utilizzando raggi X di rame K-alfa₁ a una lunghezza d'onda di 1,5406 Angstrom.
7. Sale di qualsiasi delle rivendicazioni 1-6, in cui il sale ha uno spettro RMN allo stato solido comprendente uno o più spostamenti chimici di ^{13}C selezionati dal gruppo costituito da $213,4 \pm 0,2$, $171,8 \pm 0,2$, e $17,3 \pm 0,2$ ppm.
8. Sale di qualsiasi delle rivendicazioni 1-7, in cui il sale ha uno spettro RMN allo stato solido comprendente uno o più spostamenti chimici di ^{19}F selezionati dal gruppo costituito da $-118,9 \pm 0,2$ e $-119,7 \text{ ppm} \pm 0,2$.

9. Sale di qualsiasi delle rivendicazioni 1-8, in cui il sale ha uno spettro di diffrazione dei raggi X su polvere comprendente uno o più o due o più o tre picchi ad angoli di diffrazione (2θ) selezionati dal gruppo costituito da $12,2 \pm 0,2$, $14,8 \pm 0,2$ e $22,4 \pm 0,2$, ottenuti utilizzando raggi X di rame K-alfa₁ a una lunghezza d'onda di 1,5406 Angstrom; uno spettro RMN allo stato solido comprendente uno o più, o due o più o tre spostamenti chimici di ¹³C selezionati dal gruppo costituito da $213,4 \pm 0,2$, $171,8 \pm 0,2$, e $17,3 \pm 0,2$ ppm; e uno spettro RMN allo stato solido comprendente uno o più o due spostamenti chimici di ¹⁹F selezionati dal gruppo costituito da $-118,9 \pm 0,2$ e $-119,7 \text{ ppm} \pm 0,2$.
10. Sale di qualsiasi delle rivendicazioni 1-9, in cui il sale è un polimorfo sostanzialmente puro della Forma A del polimorfo di S-camsilato.
11. Sale di qualsiasi delle rivendicazioni 1-3, in cui il sale è un polimorfo sostanzialmente puro della Forma B del polimorfo di S-camsilato o un polimorfo sostanzialmente puro della Forma C del polimorfo di S-camsilato.
12. Sale maleato di 8-fluoro-2-(4-[(metilammino)metil]fenil)-1,3,4,5-tetraidro-6H-azepino [5.4.3-cd]indol-6-one.
13. Sale della rivendicazione 12, in cui il sale è cristallino.
14. Sale della rivendicazione 12, in cui il sale è un sale anidro cristallino.
15. Sale di qualsiasi delle rivendicazioni 12-14, dove il sale ha uno spettro di diffrazione dei raggi X su polvere comprendente

M008.D1.SM.41E

picchi ad angoli di diffrazione (2θ) di $6,0 \pm 0,2$, $20,3 \pm 0,2$ e $21,7 \pm 0,2$, dove detto spettro di diffrazione dei raggi X su polvere è ottenuto utilizzando raggi X di rame K- α_1 a una lunghezza d'onda di 1,5406 Angstrom.

16. Sale di qualsiasi delle rivendicazioni 12-15, in cui il sale è un polimorfo sostanzialmente puro della Forma A del polimorfo maleato.

17. Sale di qualsiasi delle rivendicazioni 12-14, in cui il sale ha uno spettro di diffrazione dei raggi X su polvere comprendente picchi ad angoli di diffrazione (2θ) di $7,5 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$ e $24,3 \pm 0,2$, dove detto spettro di diffrazione dei raggi X su polvere è ottenuto utilizzando raggi X di rame K- α_1 a una lunghezza d'onda di 1,5406 Angstrom.

18. Sale di qualsiasi delle rivendicazioni 12-14 e 17, in cui il sale ha uno spettro RMN allo stato solido comprendente uno o più spostamenti chimici di ^{13}C selezionati dal gruppo costituito da $171,3 \pm 0,2$, $112,4 \pm 0,2$, e $43,8 \pm 0,2$ ppm.

19. Sale di qualsiasi delle rivendicazioni 12-14 e 17-18, in cui il sale ha uno spettro RMN allo stato solido comprendente uno spostamento chimico di ^{19}F selezionati a $-123,1$ ppm $\pm 0,2$.

20. Sale di qualsiasi delle rivendicazioni 12-14 e 17-19, in cui il sale ha uno spettro di diffrazione dei raggi X su polvere comprendente uno o più o due o più o tre picchi ad angoli di diffrazione (2θ) selezionati dal gruppo costituito da $7,5 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$ e $24,3 \pm 0,2$, ottenuto utilizzando raggi X di rame K- α_1 ,

M008.D1.SM.41E

a una lunghezza d'onda di 1,5406 Angstrom; uno spettro RMN allo stato solido comprendente uno o più, o due o più o tre spostamenti chimici di ^{13}C selezionati dal gruppo costituito da $171,3 \pm 0,2$, $112,4 \pm 0,2$, e $43,8 \pm 0,2$ ppm; e uno spettro RMN allo stato solido comprendente uno spostamento chimico di ^{19}F a $-123,1 \pm 0,2$ ppm $\pm 0,2$.

21. Sale di qualsiasi delle rivendicazioni 12-14 e 17-20, in cui il sale è un polimorfo sostanzialmente puro della Forma B del polimorfo maleato.

22. Composizione farmaceutica comprendente il sale di qualsiasi delle rivendicazioni 1-21.

23. Sale di qualsiasi delle rivendicazioni 1-21 o composizione farmaceutica della rivendicazione 22, per uso in un metodo di trattamento di una condizione morbosa di un mammifero mediata dall'attività della poli(ADP-ribosio)polimerasi, il metodo comprendendo la somministrazione a un mammifero che lo necessita di una quantità terapeuticamente efficace di detto sale o detta composizione farmaceutica.

24. Sale di qualsiasi delle rivendicazioni 1-21 o composizione farmaceutica della rivendicazione 22 per uso in un metodo di trattamento del cancro in un mammifero, il quale metodo comprende la somministrazione al mammifero di una quantità terapeuticamente efficace di detto sale o detta composizione farmaceutica.

25. Uso di un sale di qualsiasi delle rivendicazioni 1-21 nella fabbricazione di un medicinale per il trattamento del cancro.

26. Processo per la preparazione di un sale di qualsiasi delle

M008.D1.SM.41E

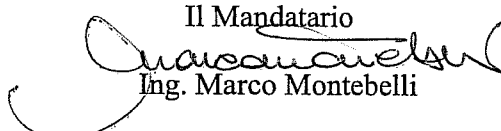
rivendicazioni 1-21.

27. Processo della rivendicazione 26, in cui il sale è un sale polimorfico ed è sostanzialmente privo di altre forme polimorfiche di 8-fluoro-2-{4-[(metilammino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetraidro-6H-azepino[5.4.3-cd]indol-6-one.

Dogana, 20/12/2016

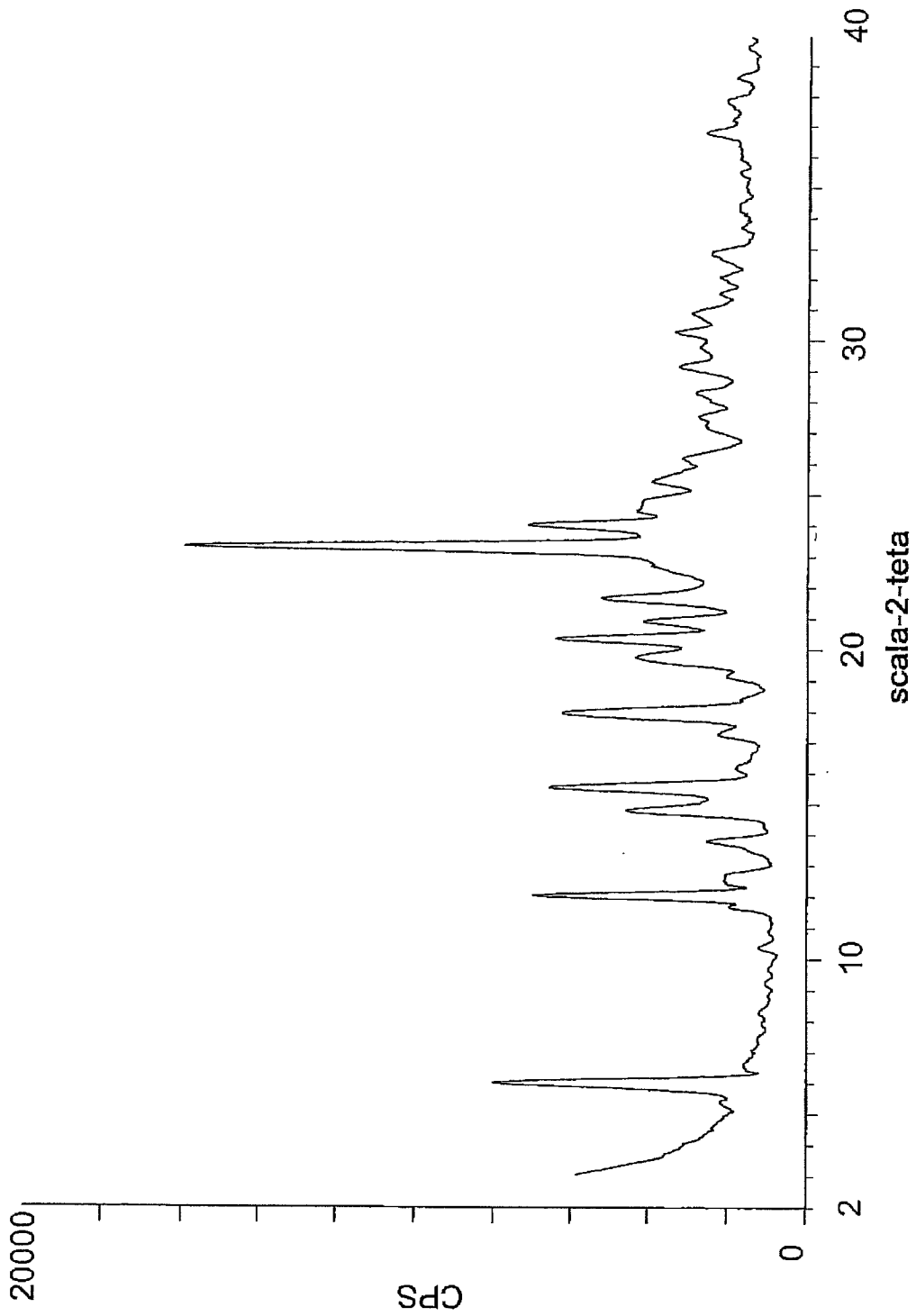
In fede

Il Mandatario


Ing. Marco Montebelli

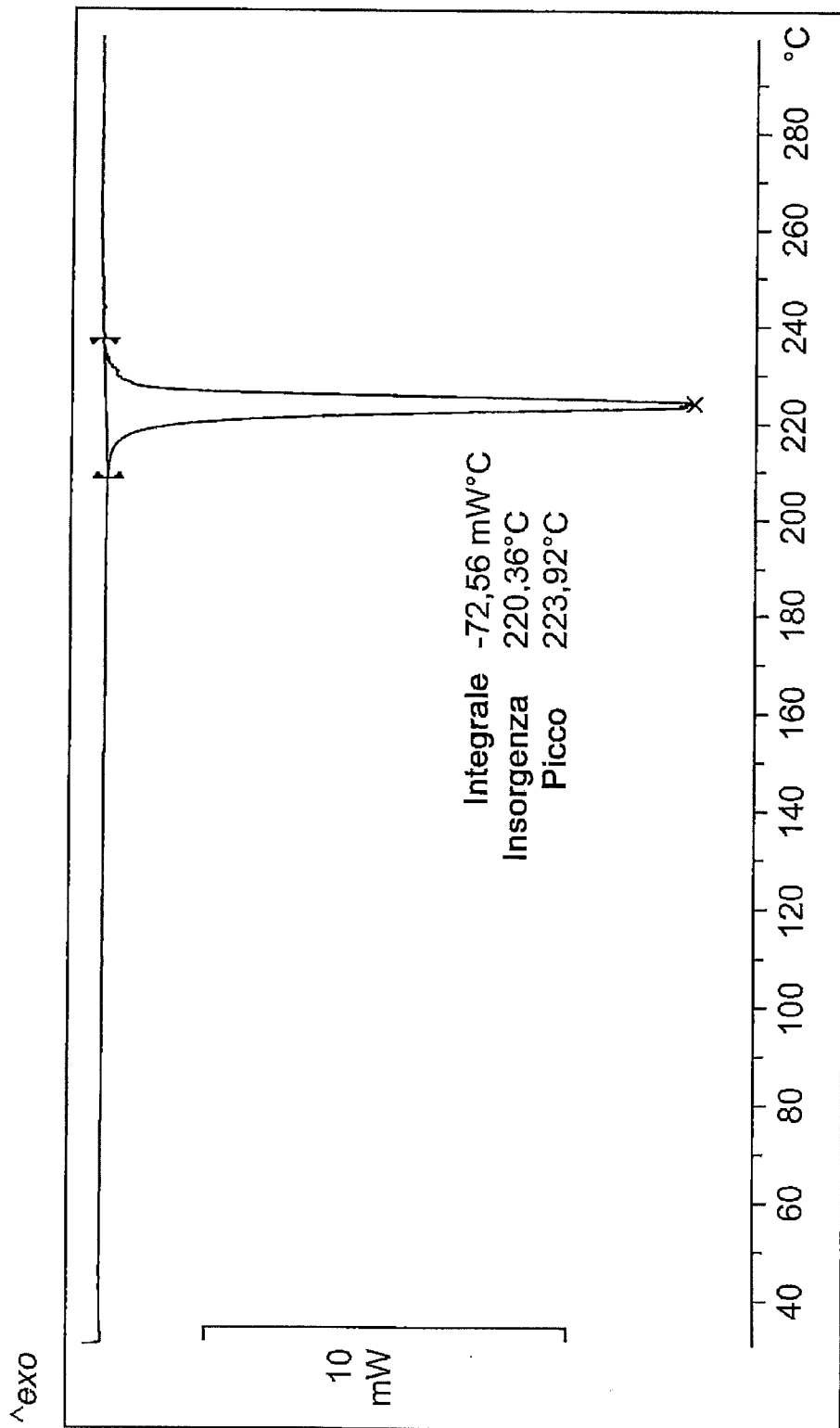
USBM CPI 001

Figura 1



TAV. I
Ing. Marco Montebelli
Ing. MARCO MONTEBELLI
Cod. USBM CPI 001

Figura 2

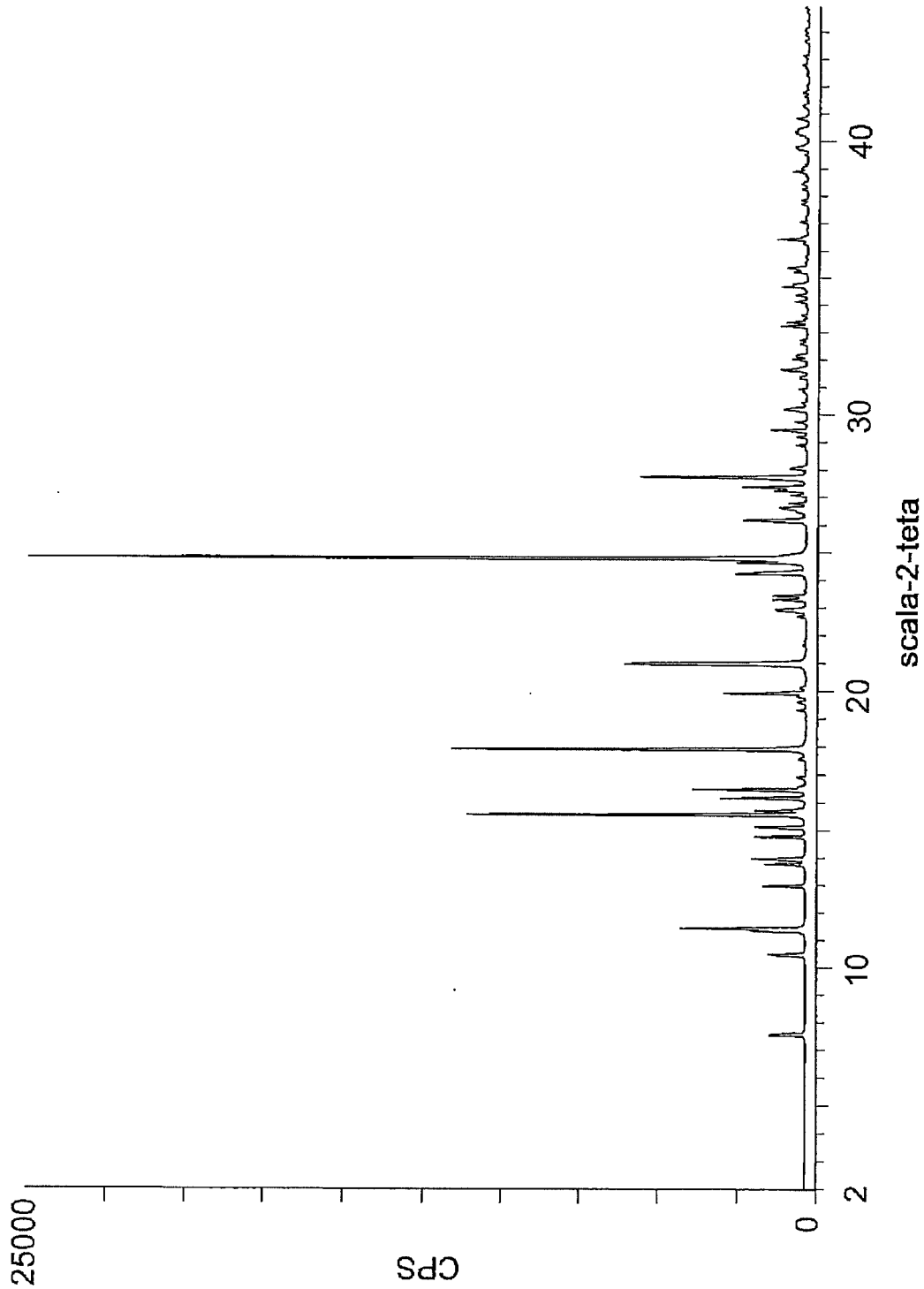


Lab: METTLER

STAR^e SW 8,10

TAV. II
Marco Montebelli
Ing. MARCO MONTEBELLI
Cod. USBM CPI 001

Figura 3



TAV. III
Juan Antonio...
Ing. MARCO MONTEBELLI
Cod. USBM CPI 001

Figura 4

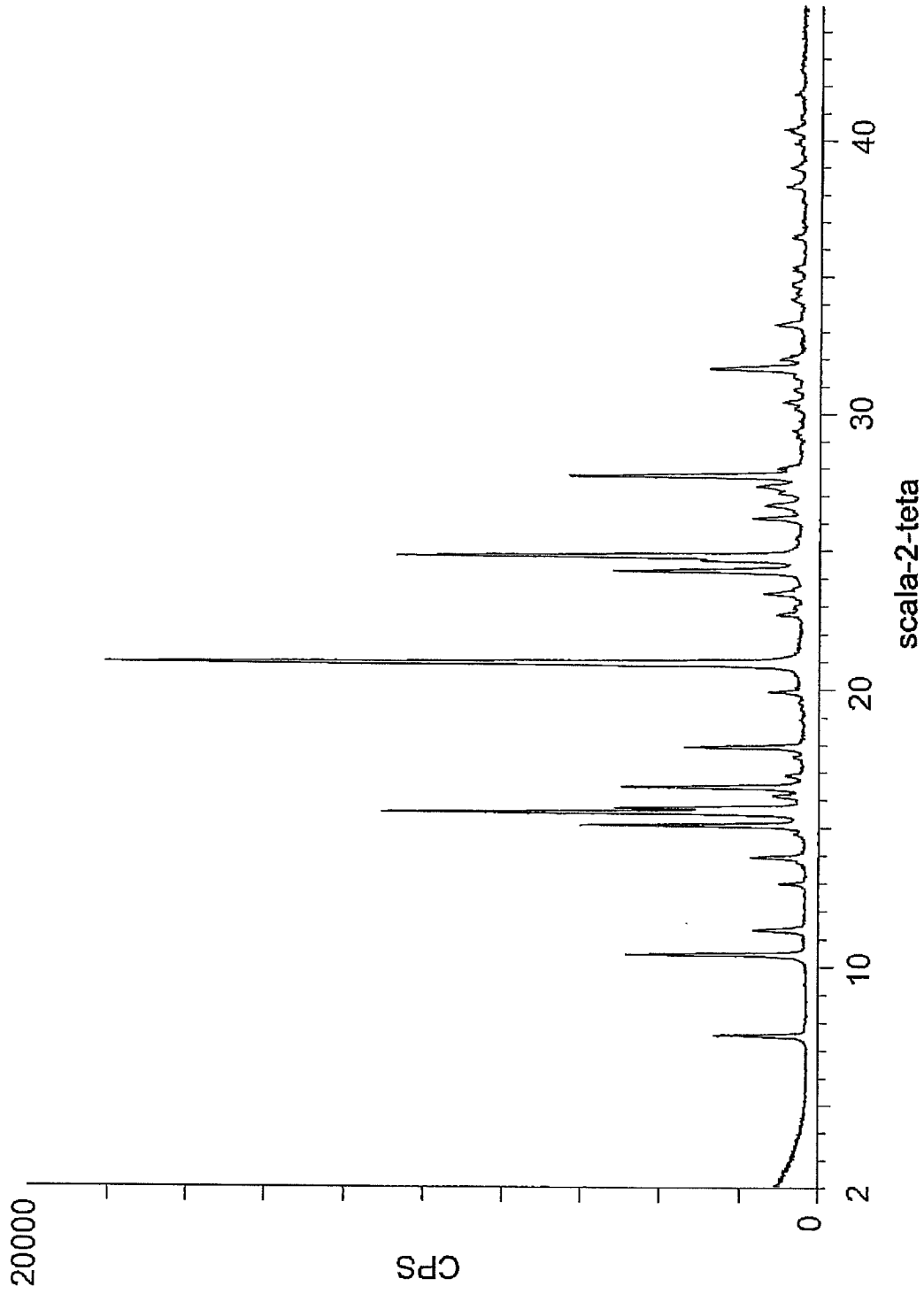


Figura 5

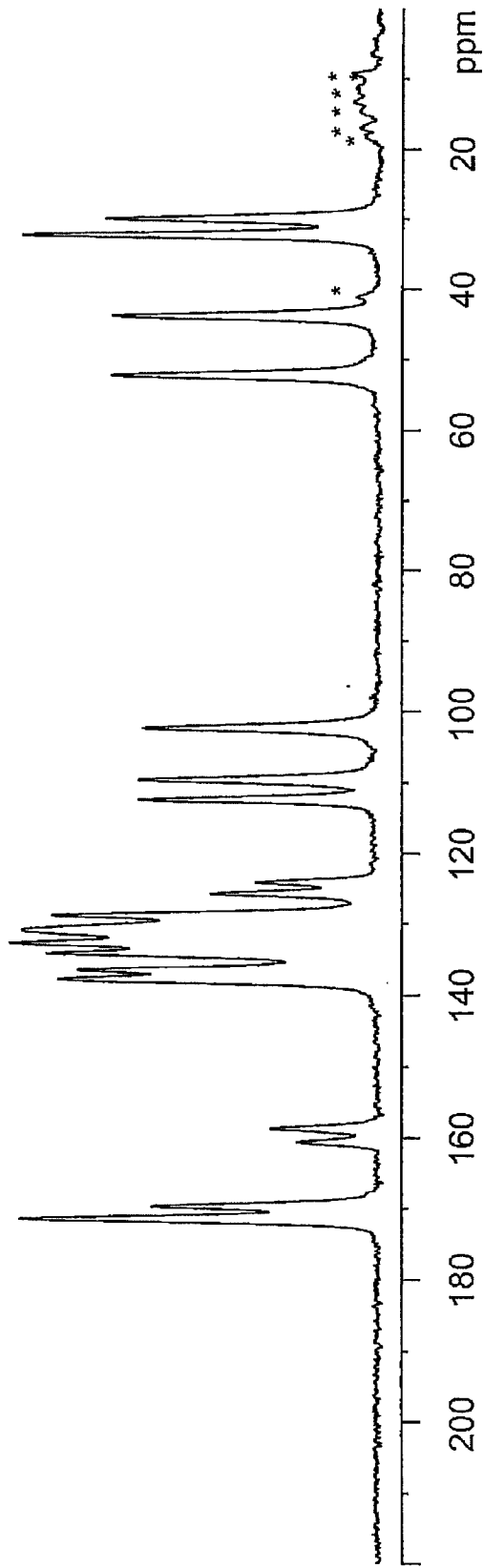


Figura 6

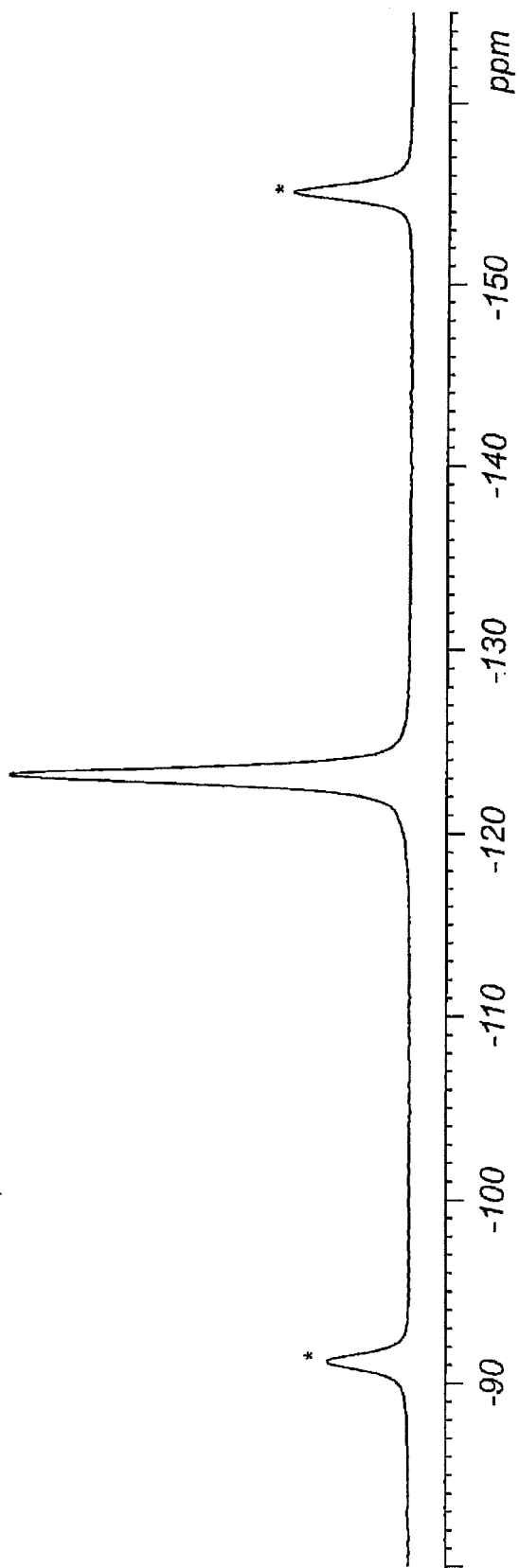
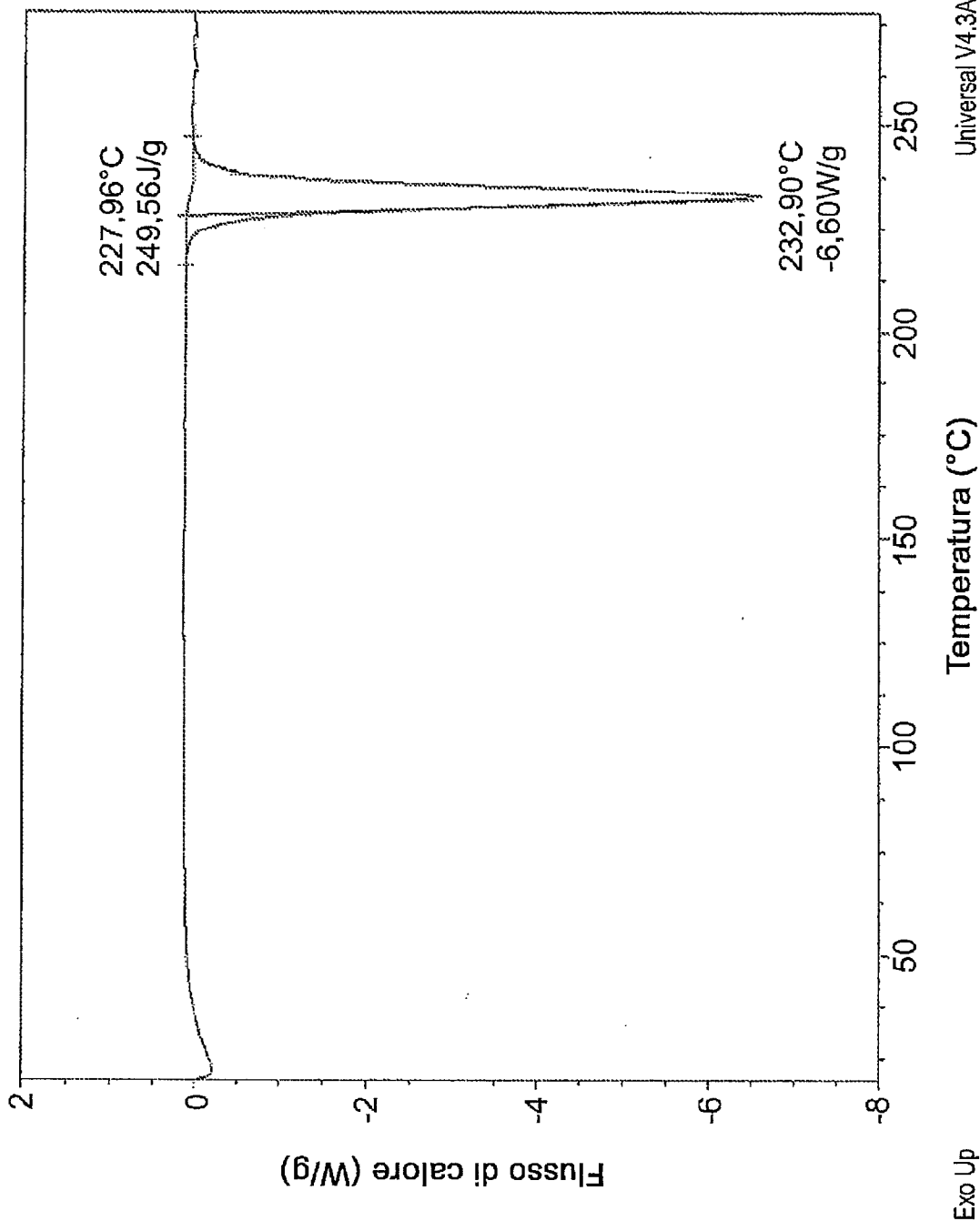


Figura 7



Universal V4.3A TA Instruments

Marco Montebelli
Ing. MARCO MONTEBELLI
Cod. USBM CPI 001

Montebelli
Ing. MARCO MONTEBELLI
Cod. USBM CPI 001

Figura 8

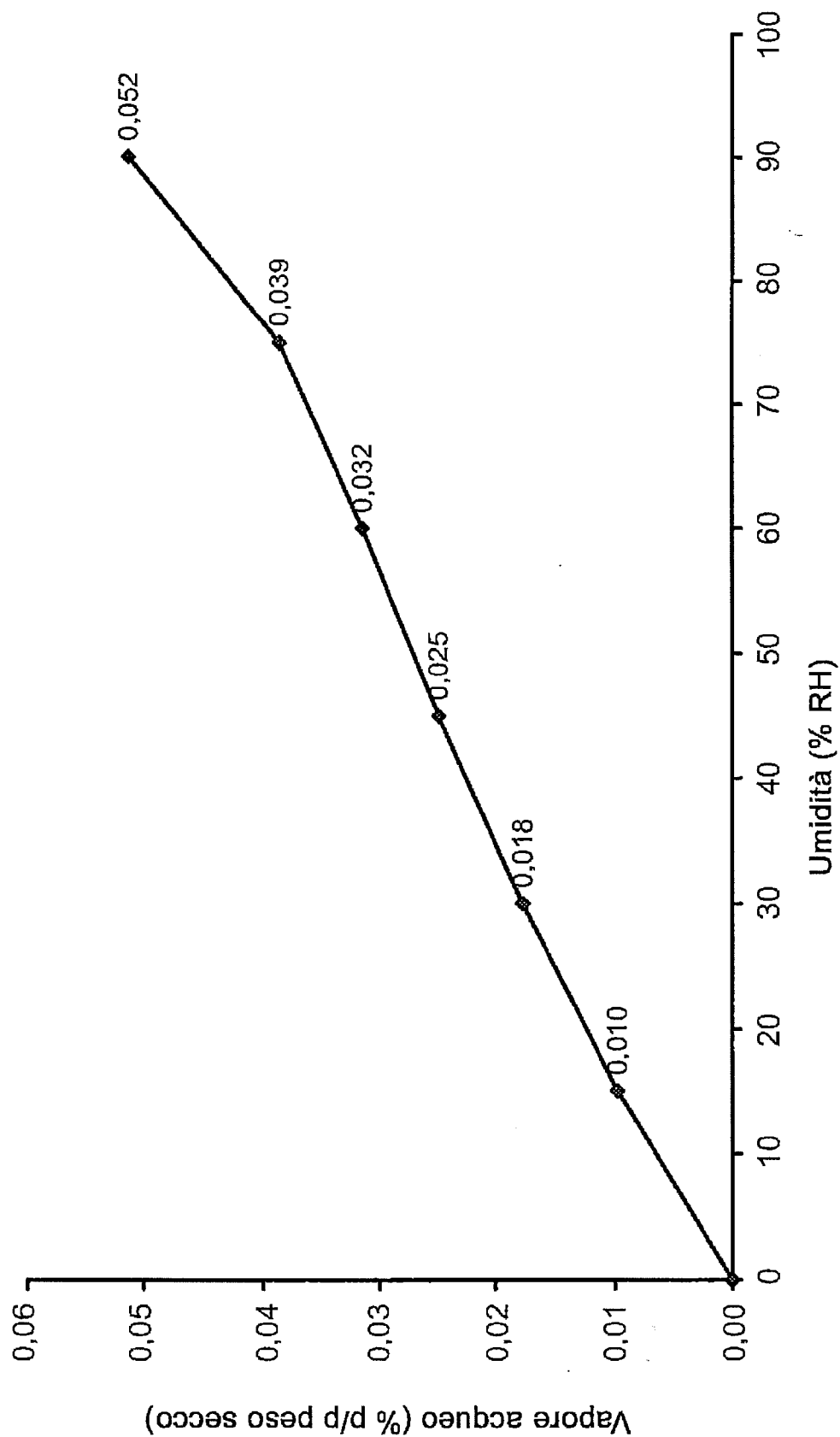
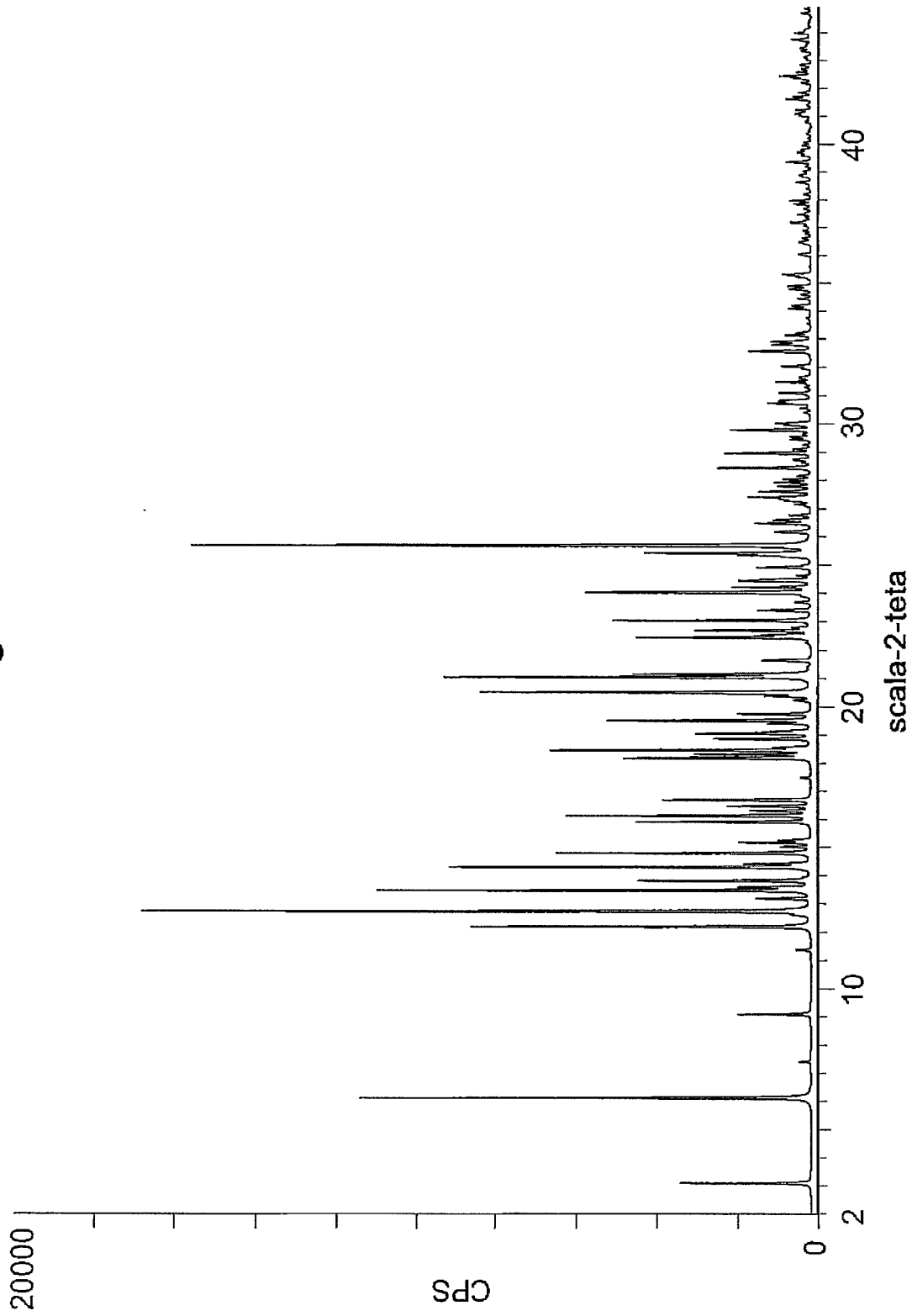
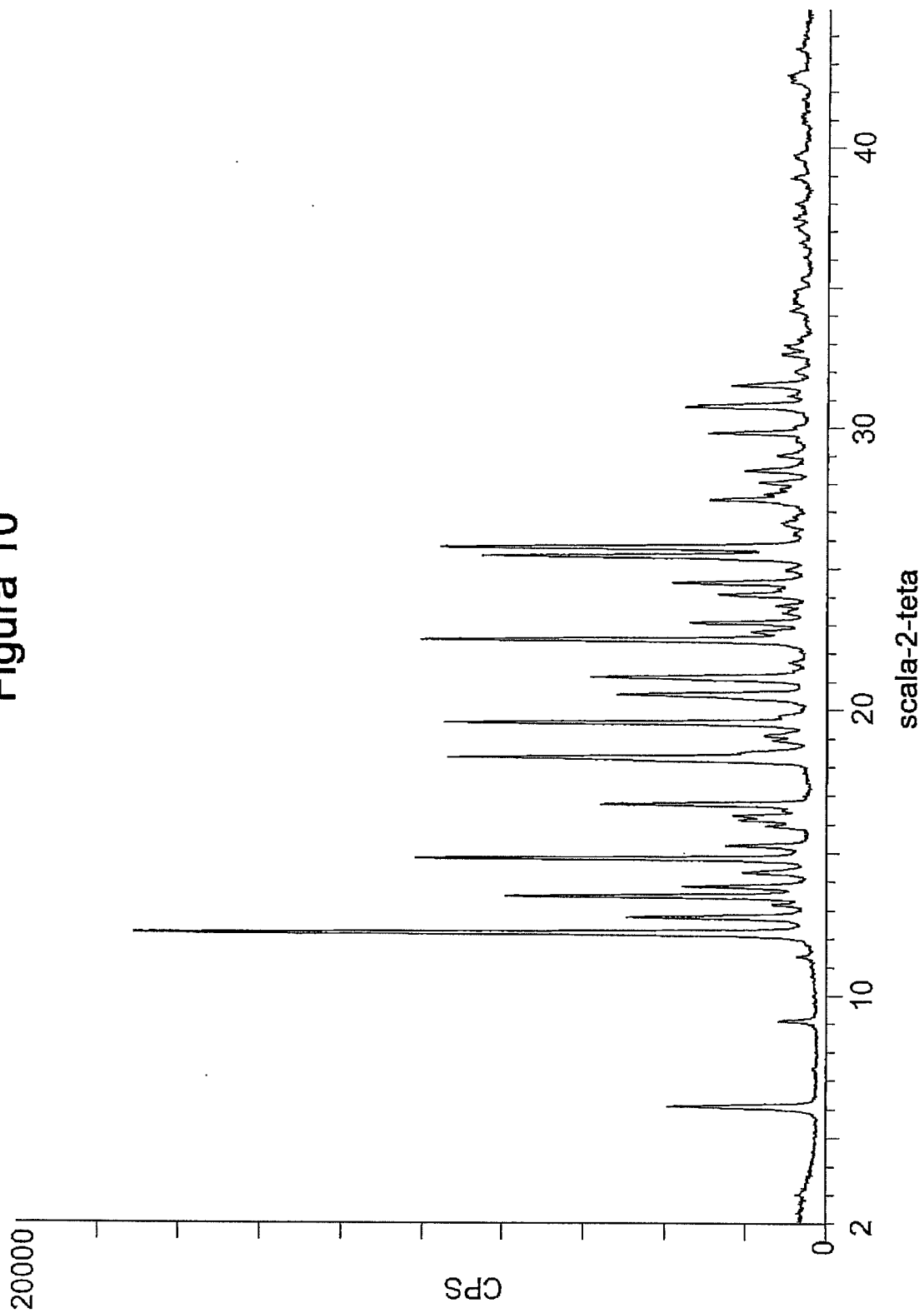


Figura 9



Ing. Marco Montebelli
Ing. MARCO MONTEBELLI
Cod. USBM CPI 001

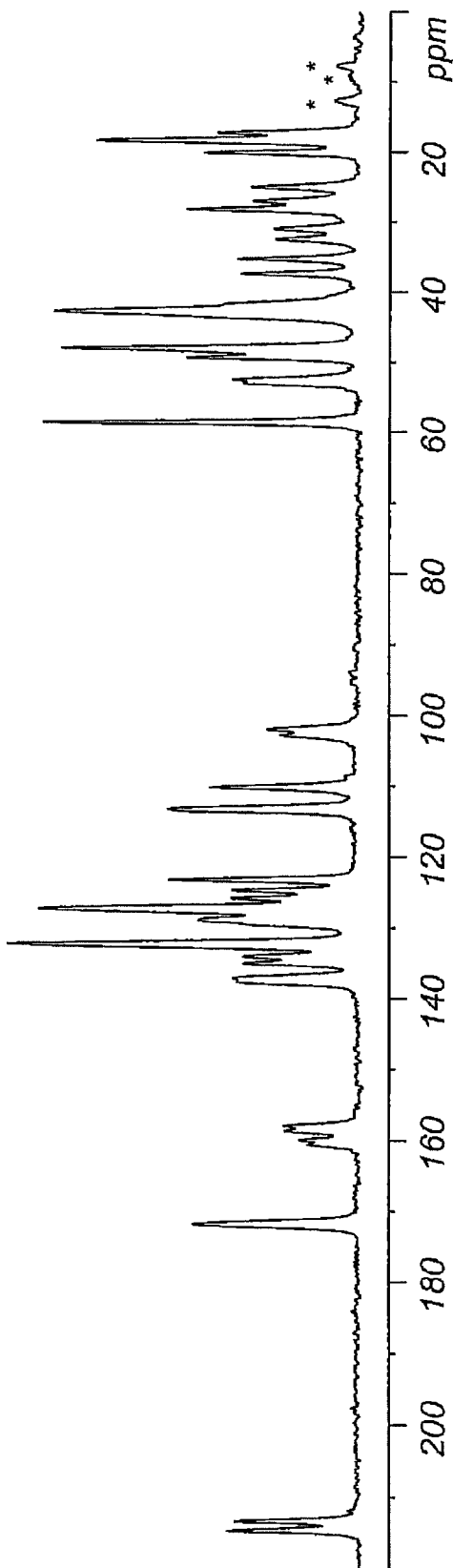
Figura 10



TAV. X

Guaracino
Ing. MARCO MONTEBELLI
Cod. USBM CPI 001

Figura 11



Guaracino
Ing. MARCO MONTEBELLI
Cod. USBM CPI 001

Figura 12

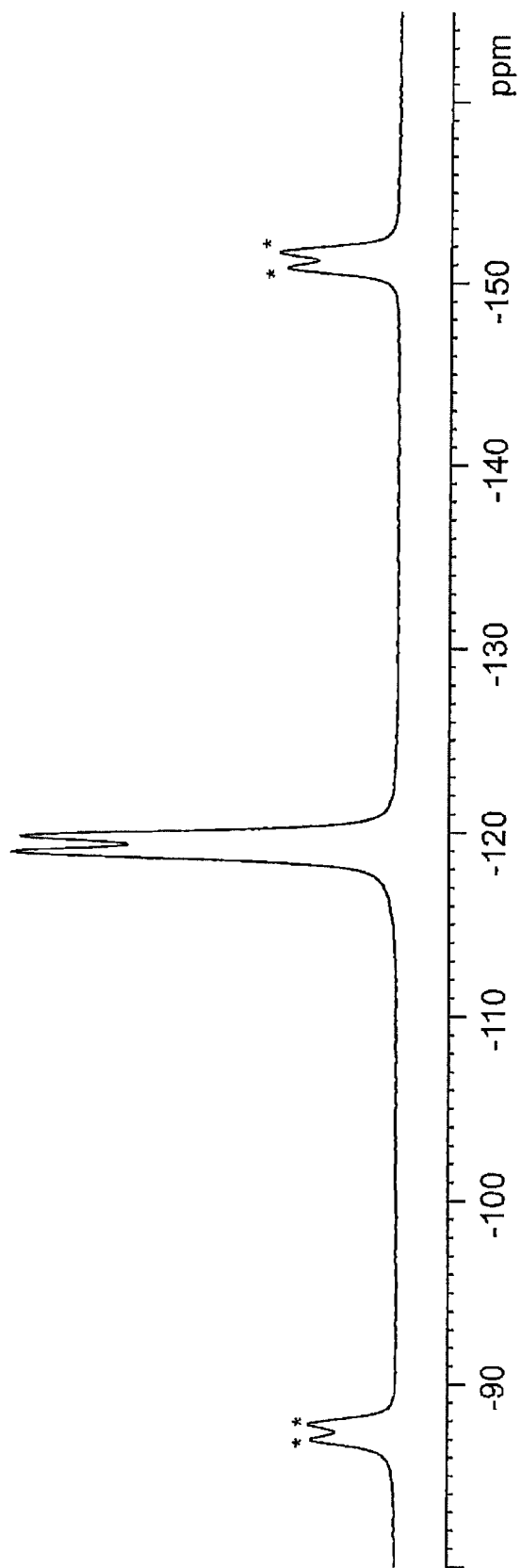
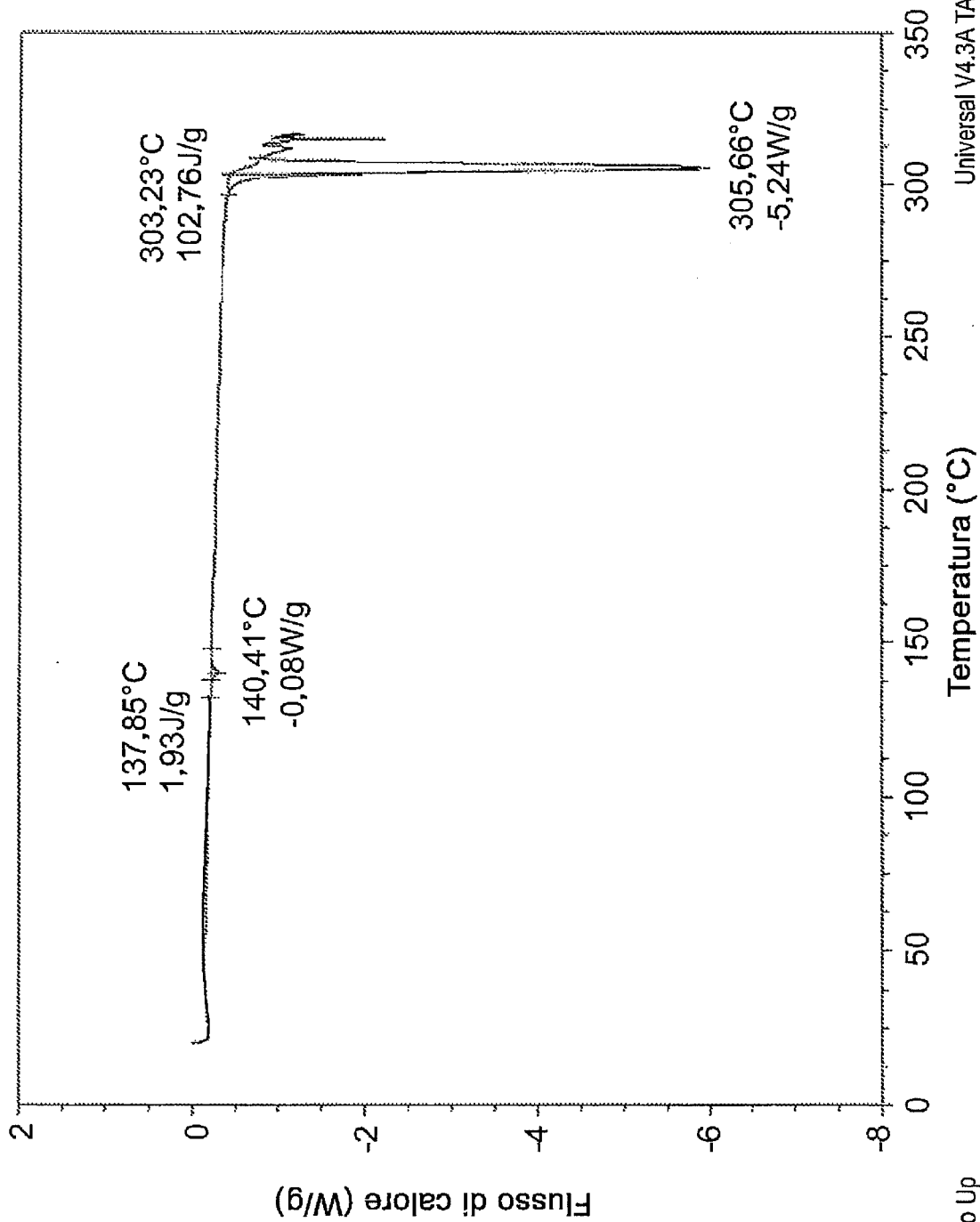


Figura 13



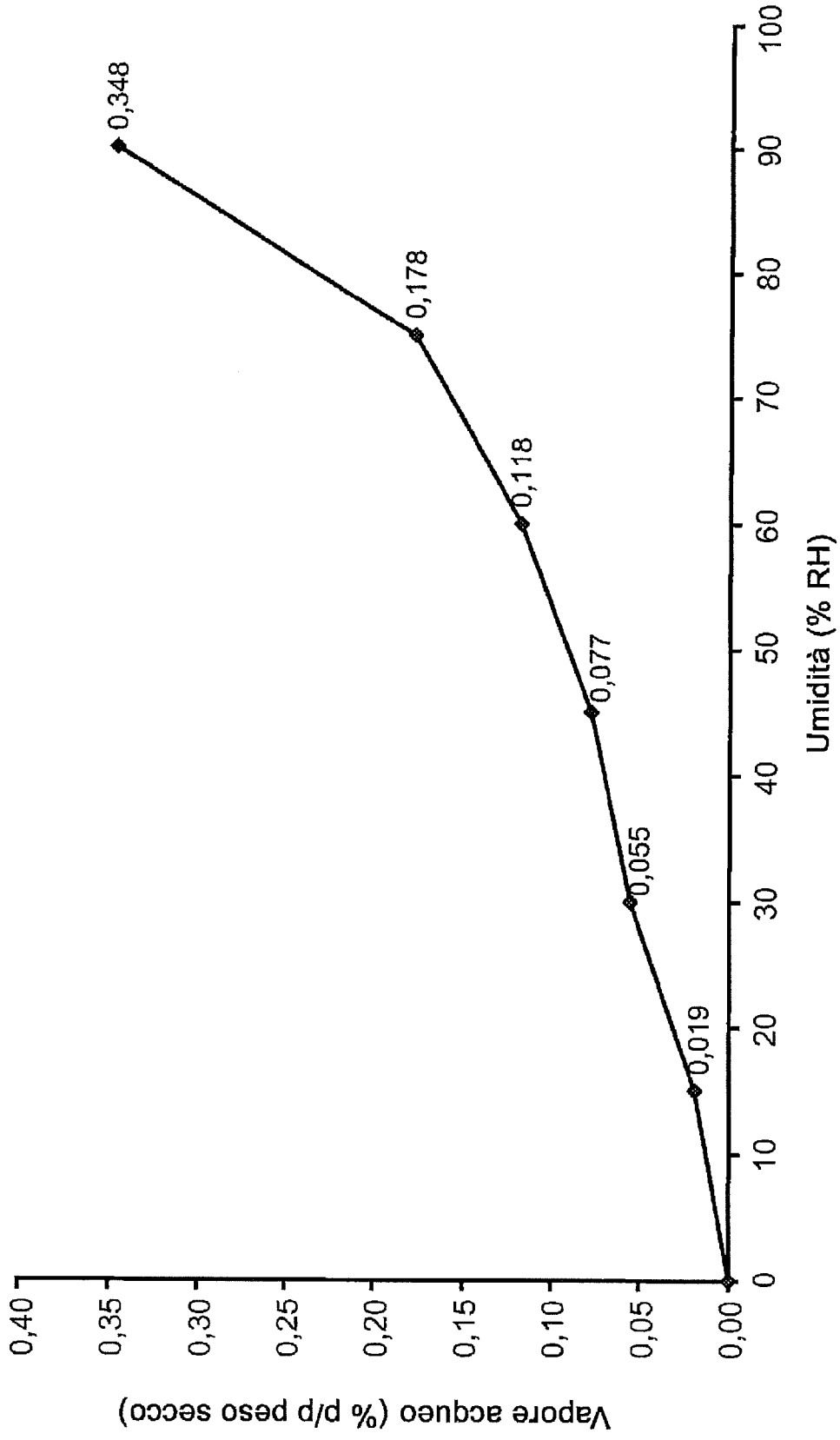
Exo Up

Universal V4.3A TA Instruments

TAV. XIII

Marco Montebelli
Ing. MARCO MONTEBELLI
Cod. USBM CPI 001

Figura 14



TAV. XIV
Marco Montebelli
Ing. MARCO MONTEBELLI
Cod. USBM CPI 001

Figura 15

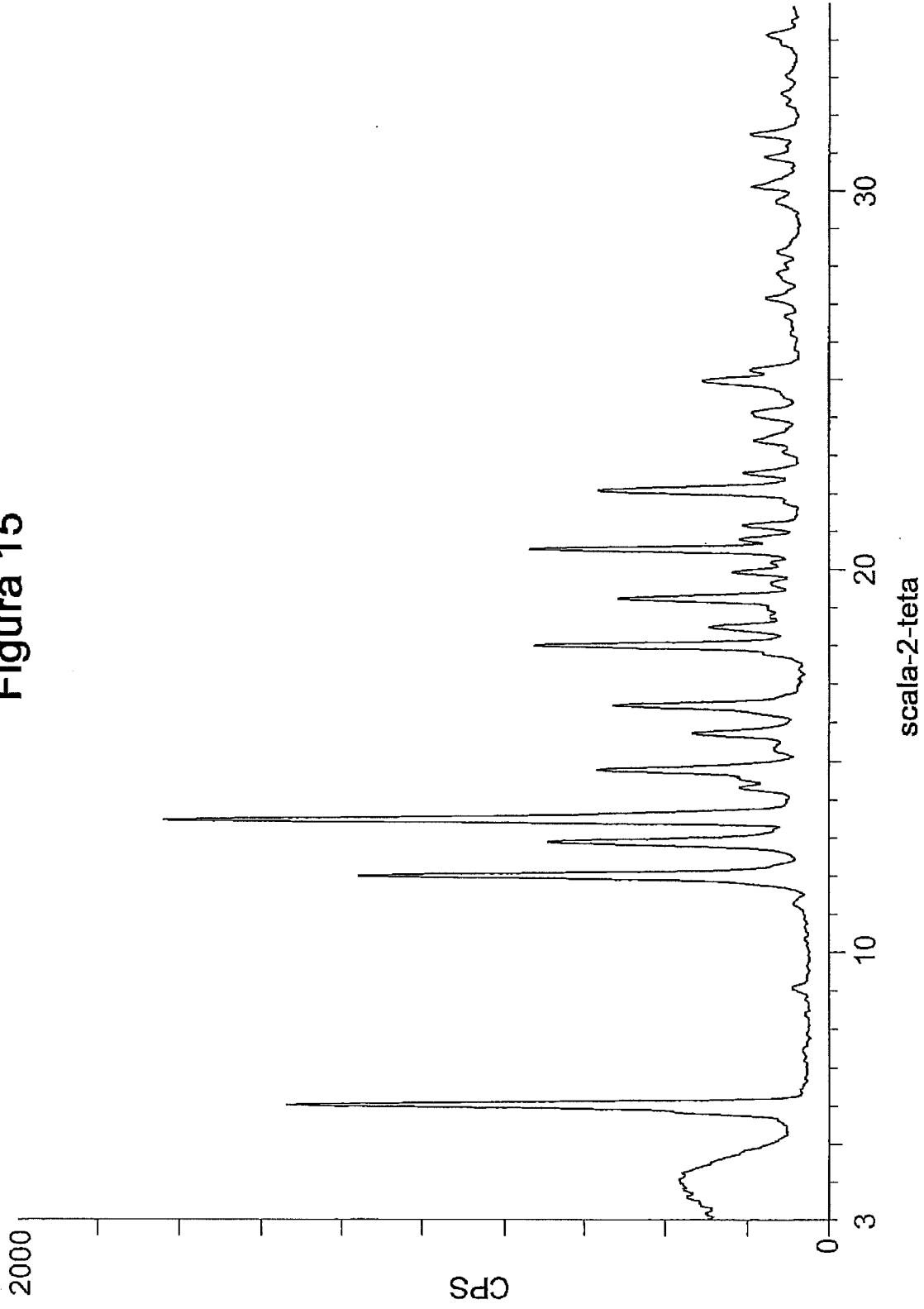


Figura 16

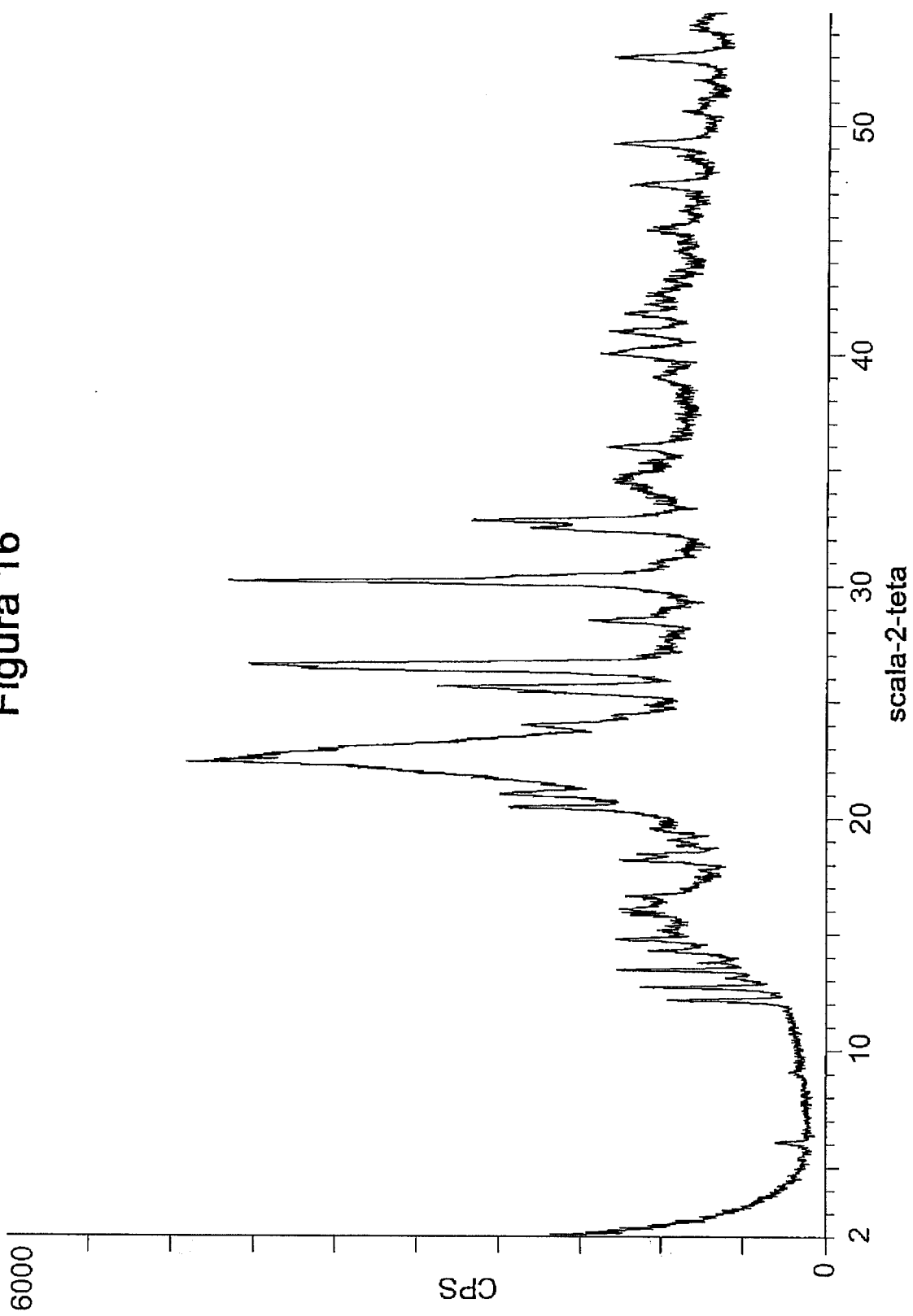
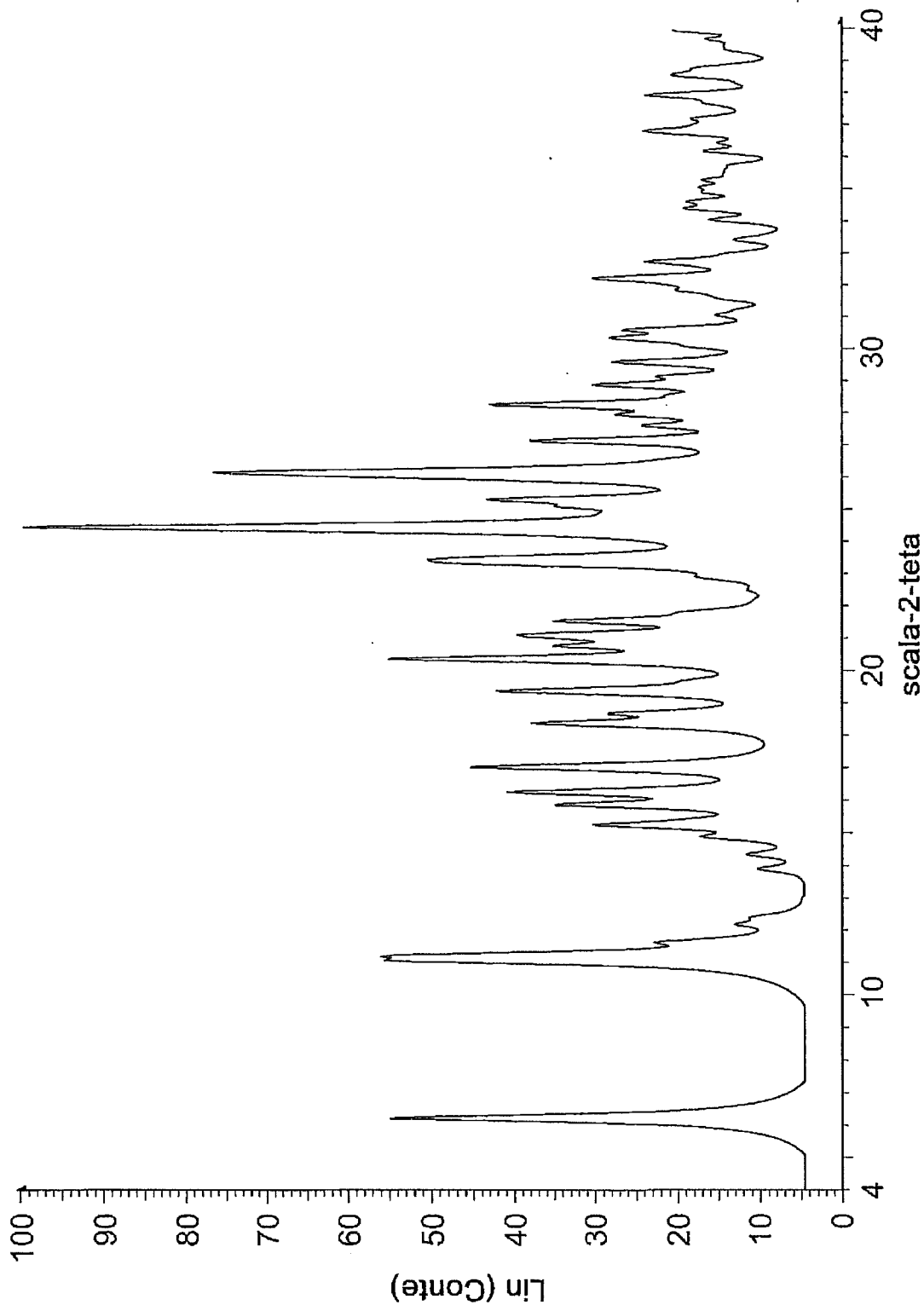
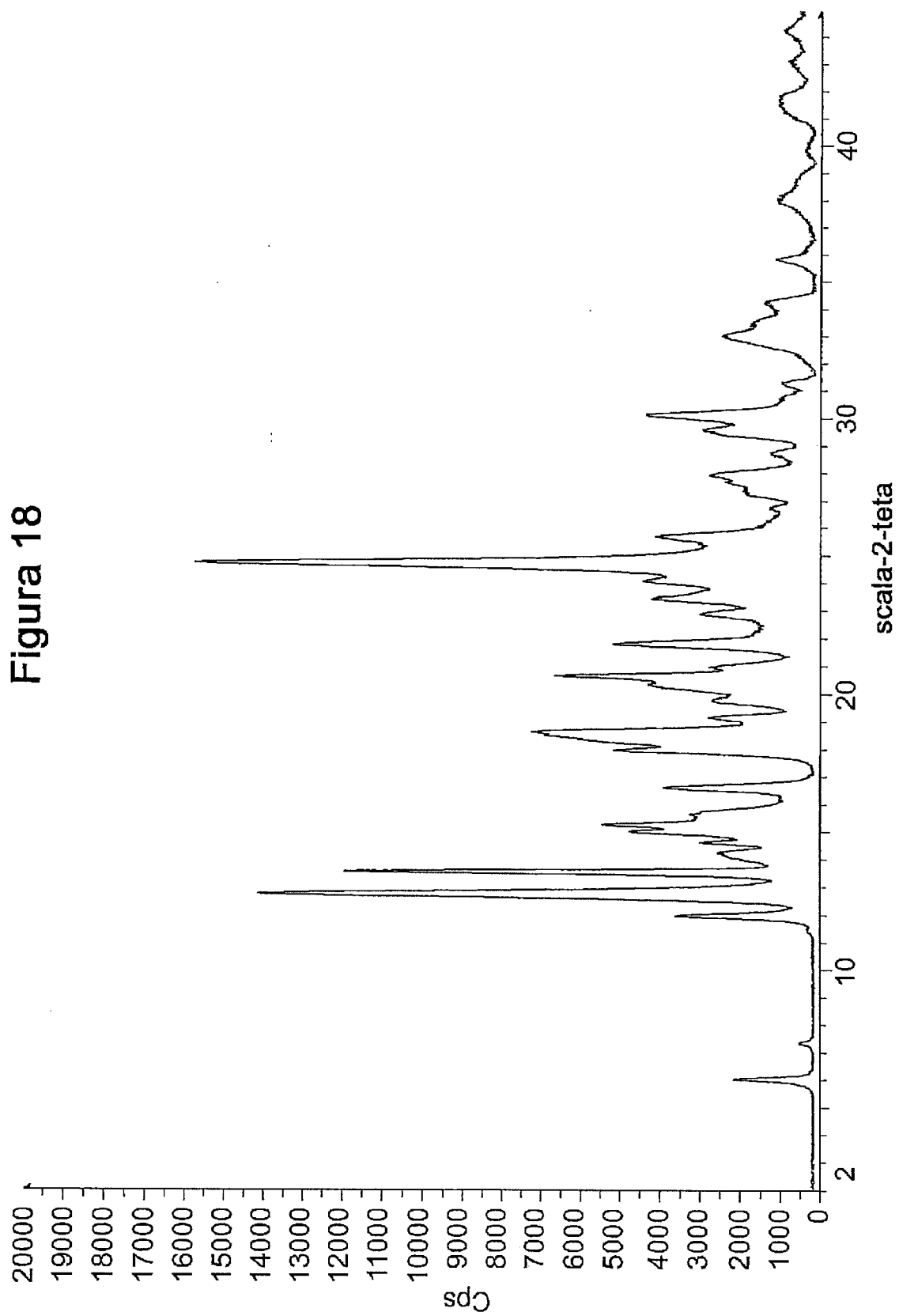


Figura 17



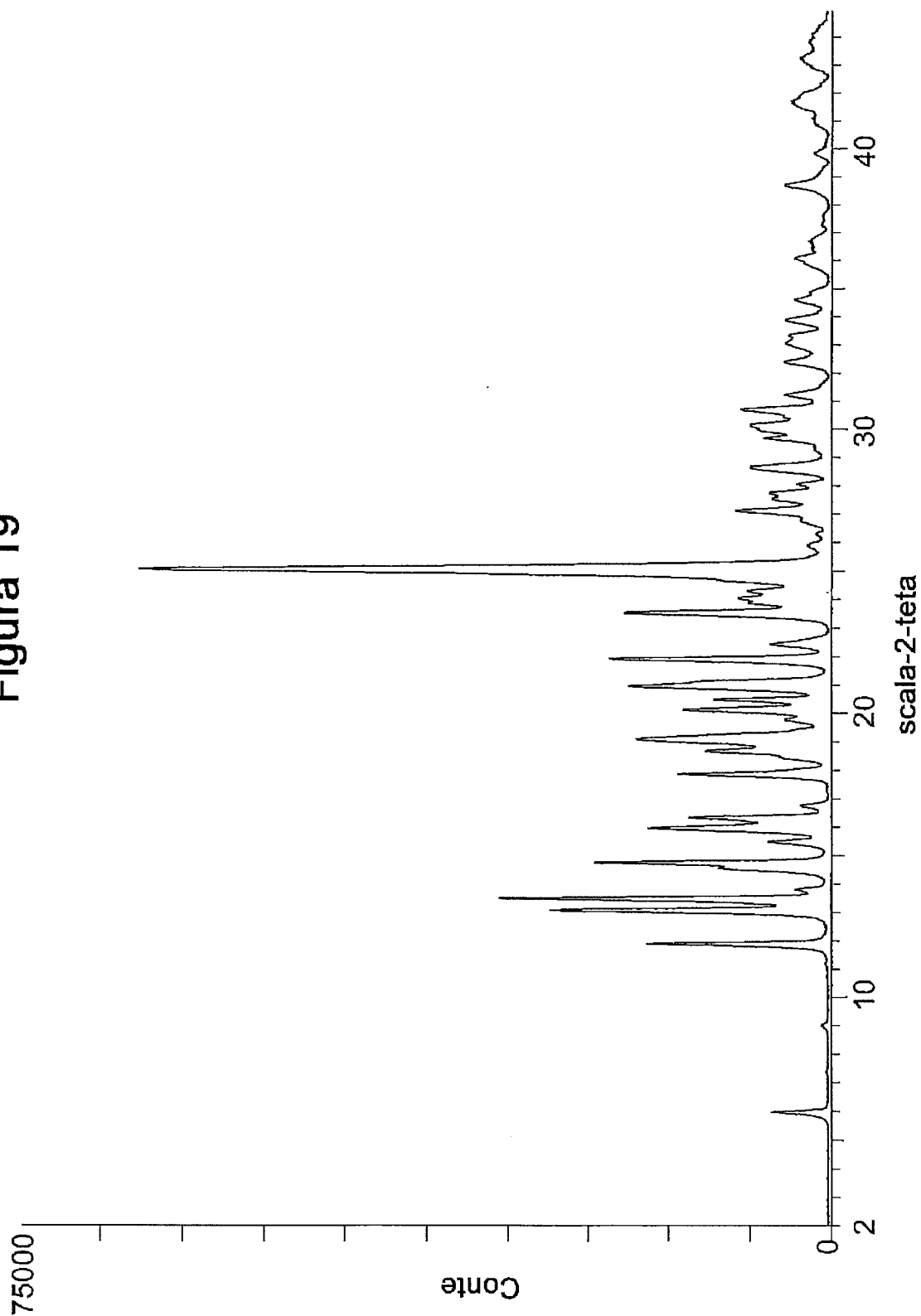
Juan Carlos...
Ing. MARCO MONTEBELLI
Cod. USBM CPI 001

Figura 18



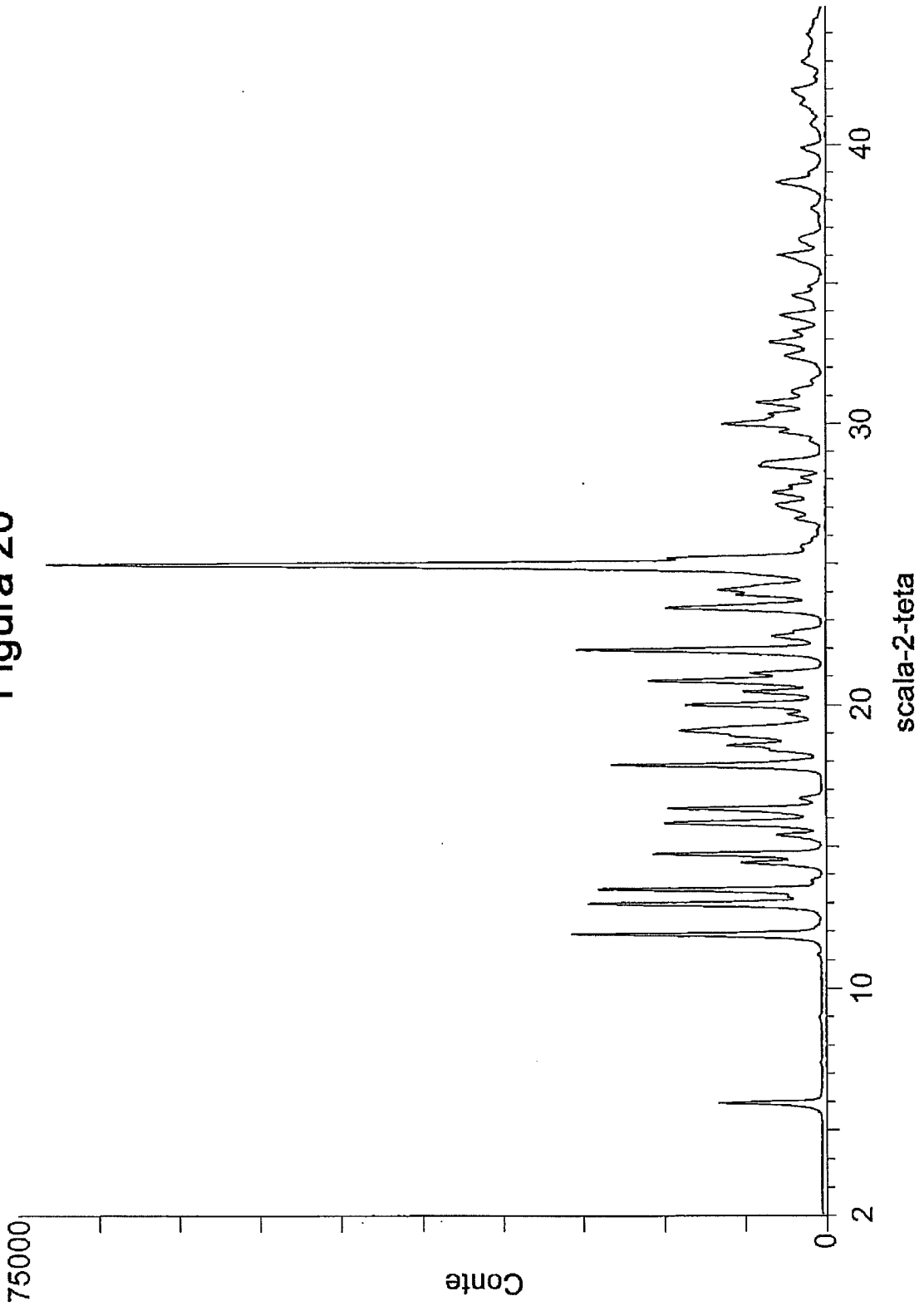
Quaranta
Ing. MARCO MONTEBELLI
Cod. USEM CPI 001

Figura 19



Quaranta
Ing. MARCO MONTEBELLI
Cod. USBM CPI 001

Figura 20



Guaracini
Ing. MARCO MONTEBELLI
Cod. USBM CPI 001

Figura 21

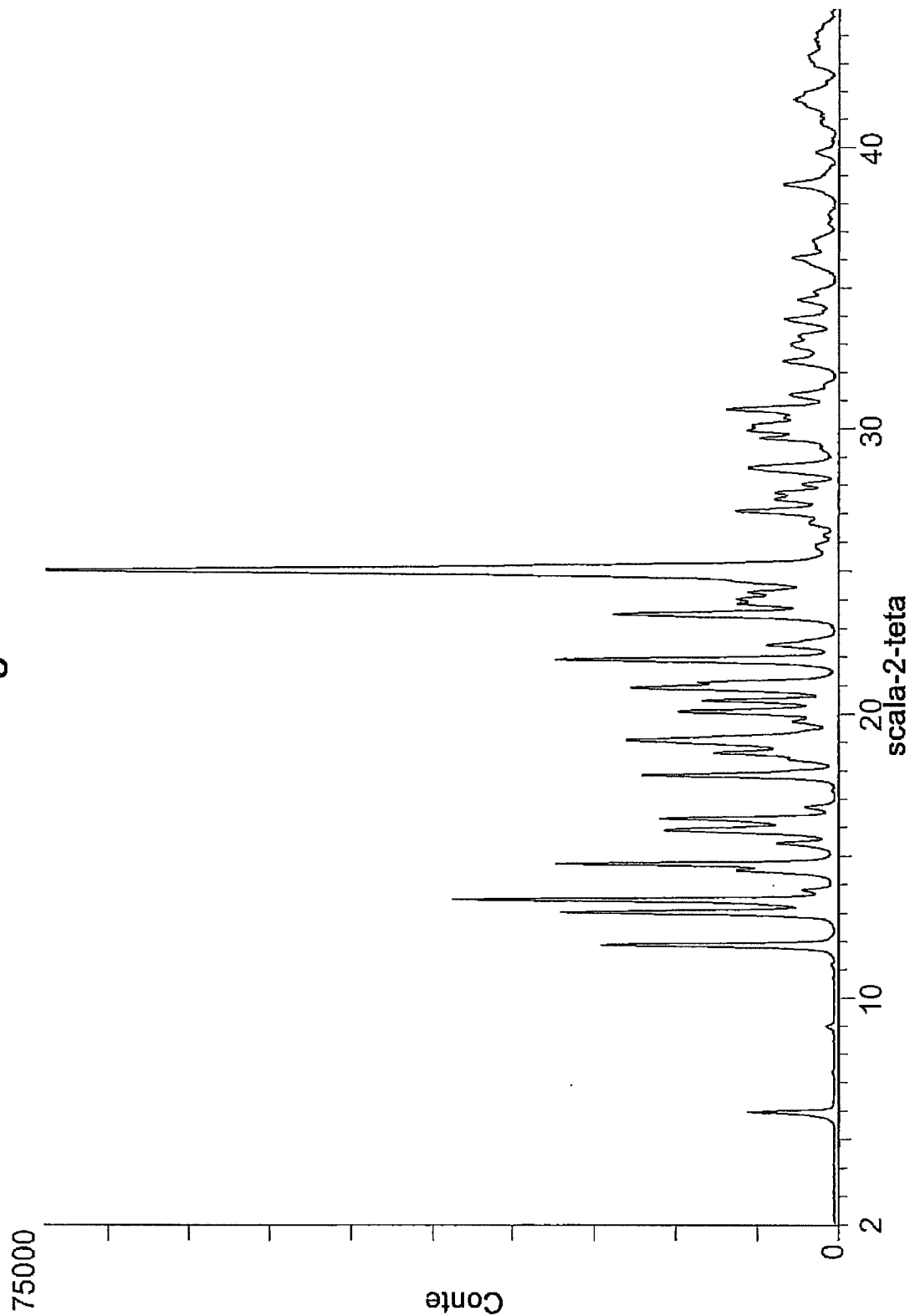
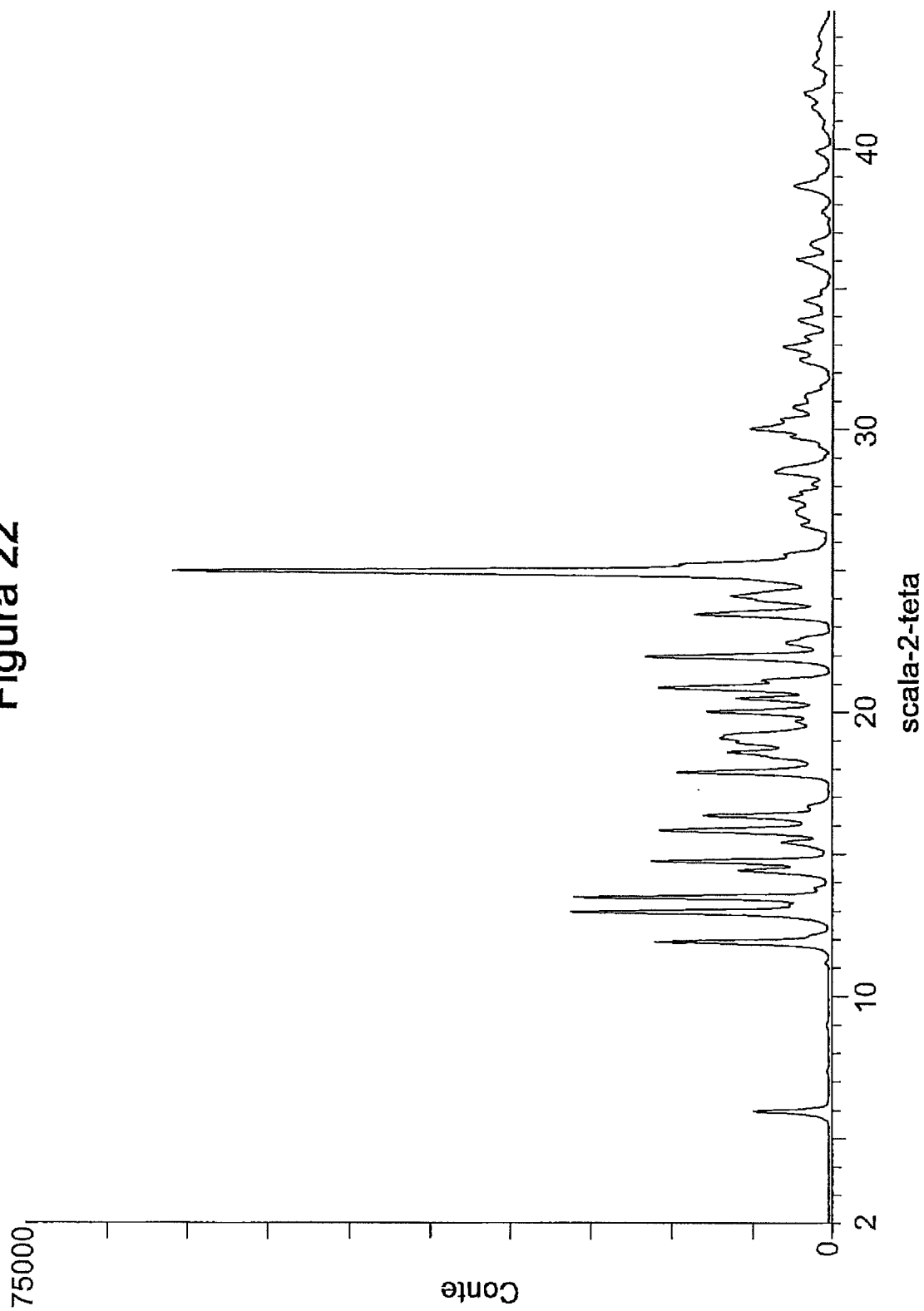


Figura 22



Montebelli
Ing. MARCO MONTEBELLI
Cod. USBM CPI 001

Montebelli
Ing. MARCO MONTEBELLI
Cod. USBM CPI 001

Figura 23

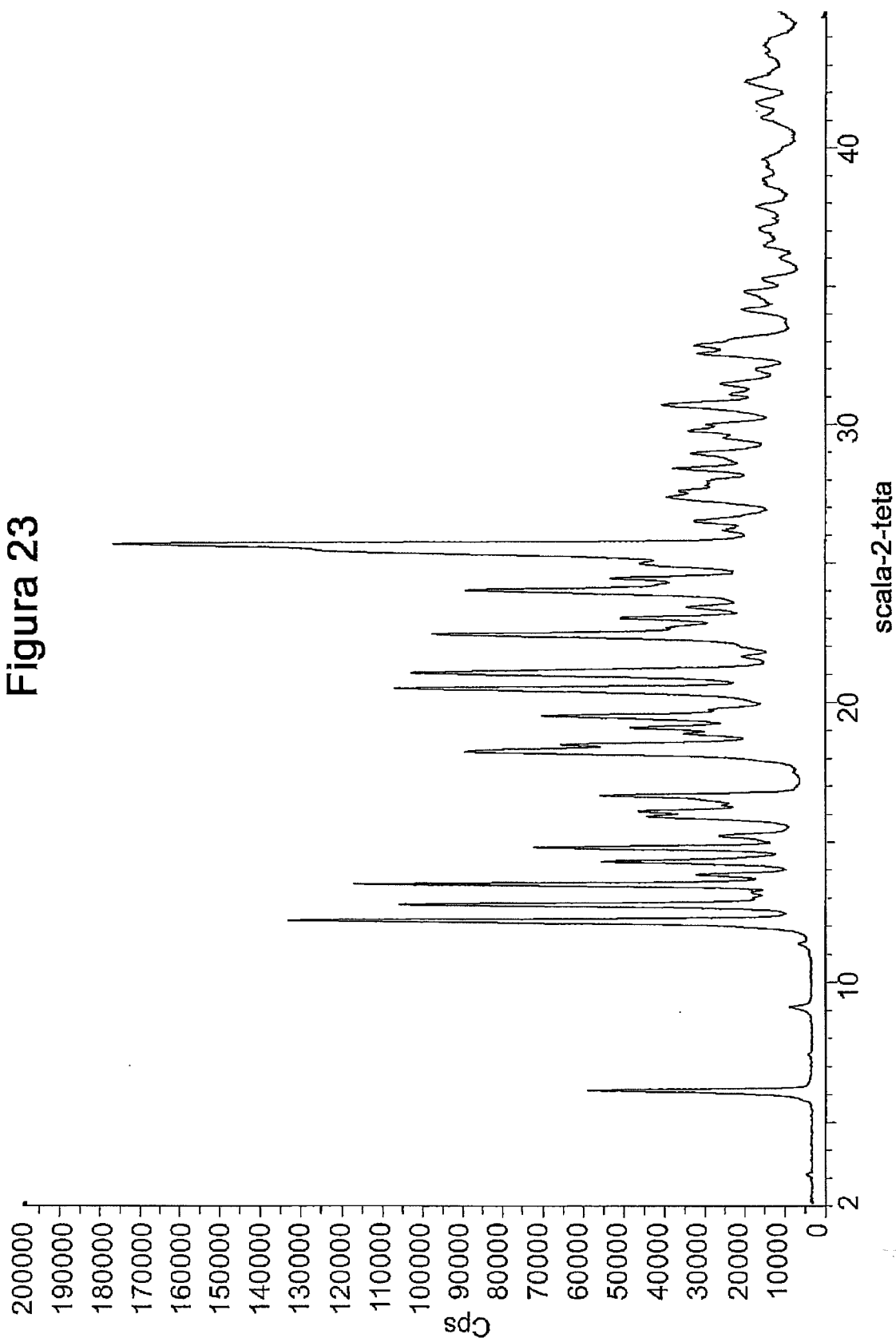
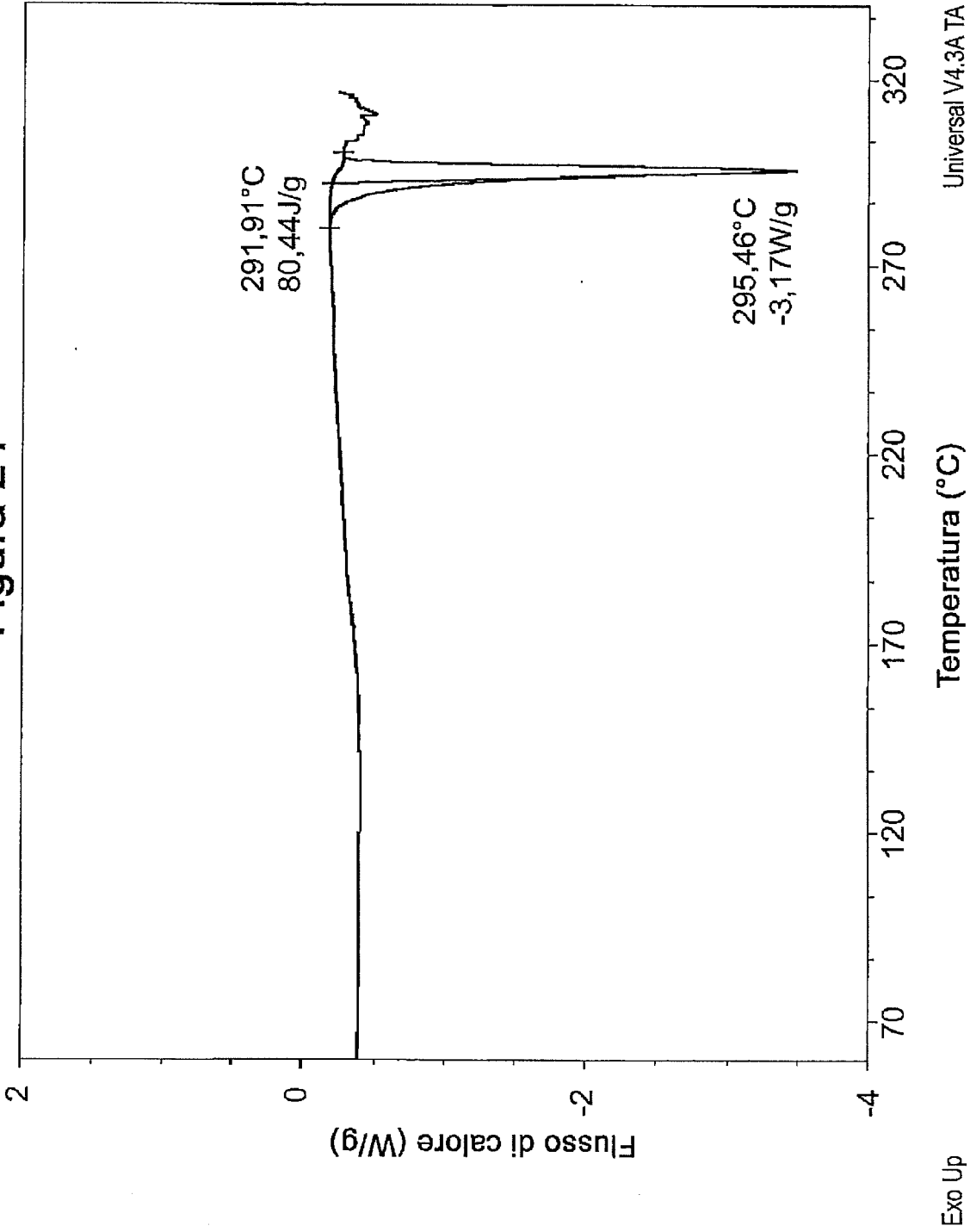


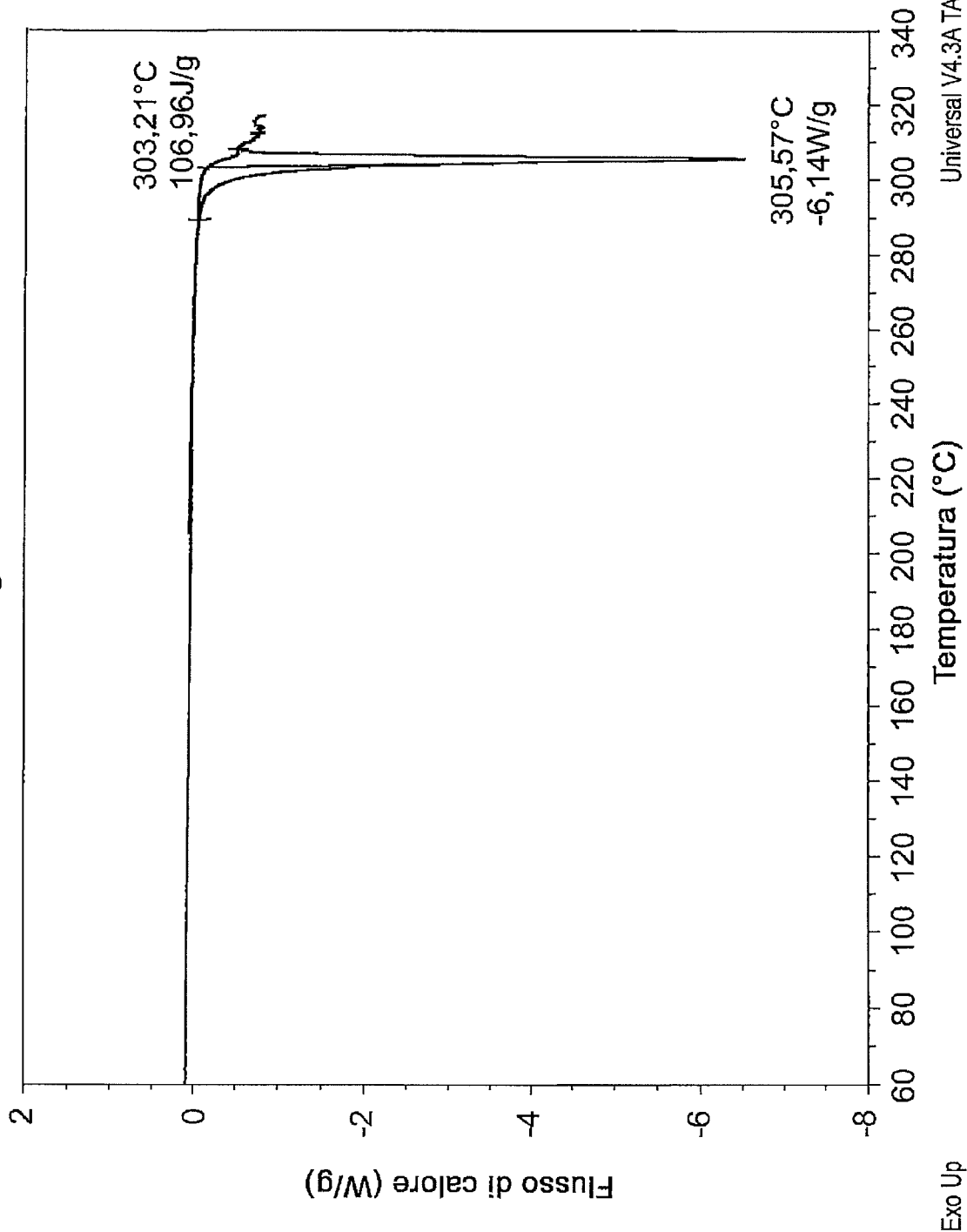
Figura 24



Universal V4.3A TA Instruments

Ing. Marco Montebelli
Ing. MARCO MONTEBELLI
Cod. USBM CPI 001

Figura 25

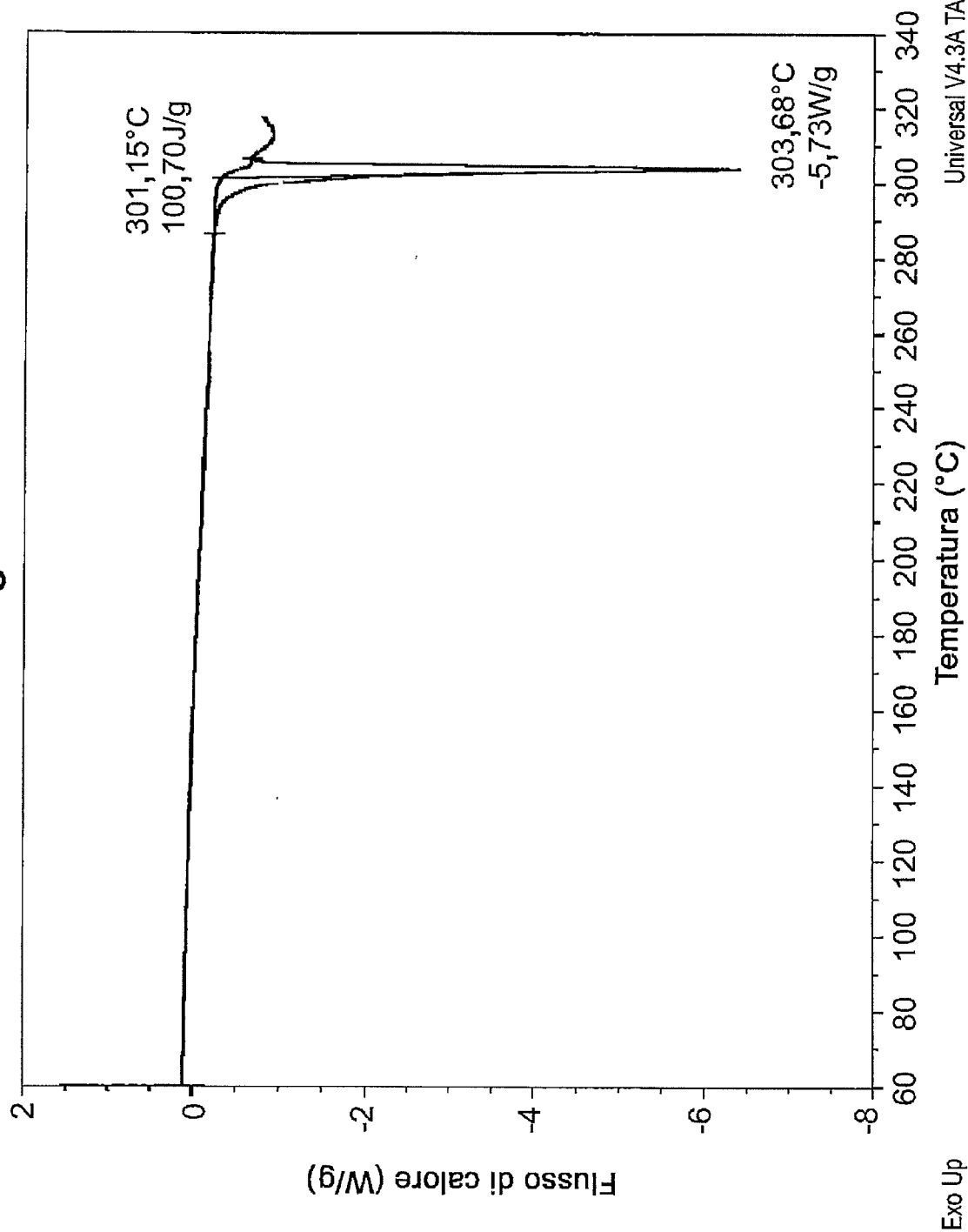


Exo Up

Universal V4.3A TA Instruments

Marco Montebelli
Ing. MARCO MONTEBELLI
Cod. USBM CPI 001

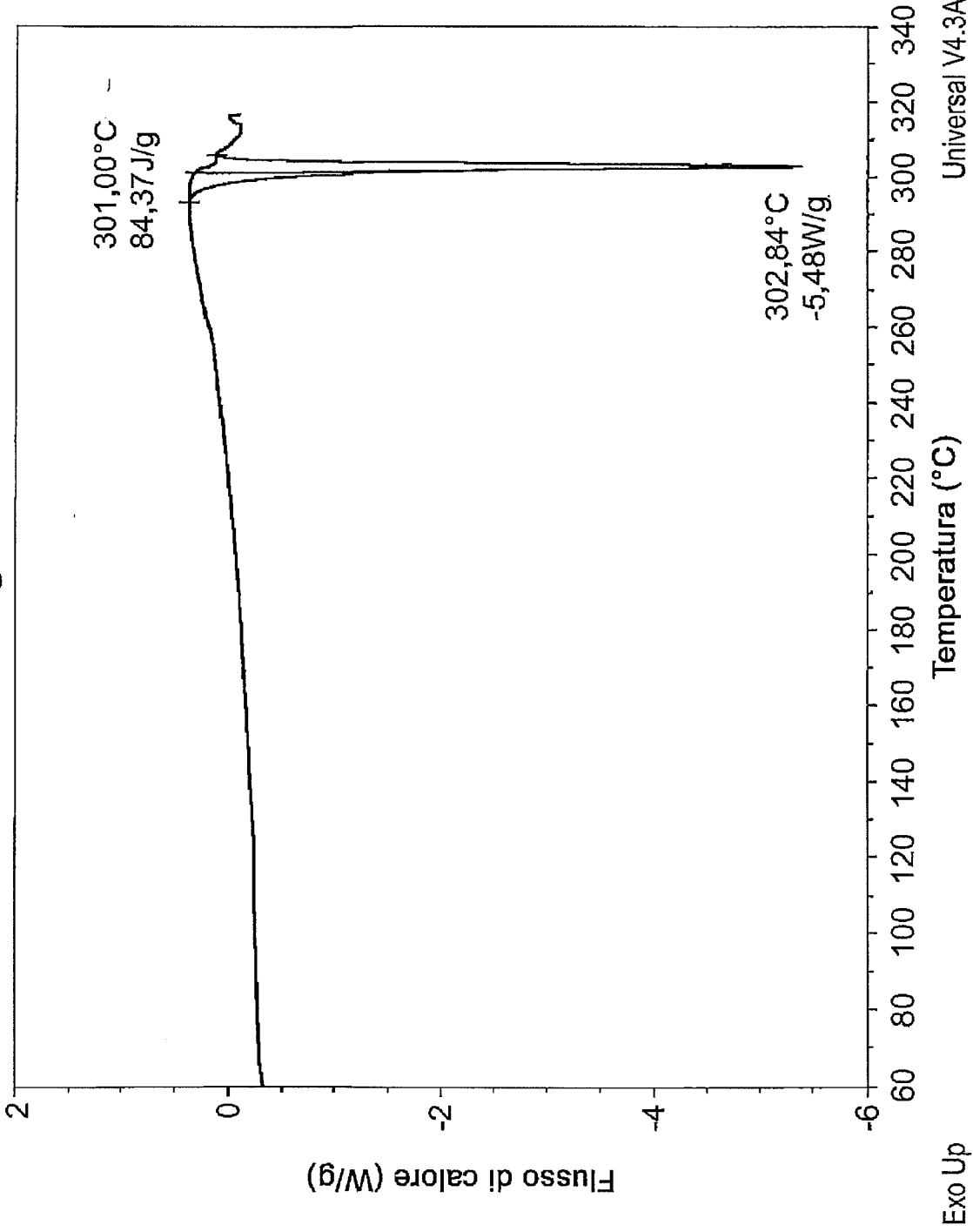
Figura 26



Exo Up

Universal V4.3A TA Instruments

Figura 27



Mauro Montebelli
Ing. MARCO MONTEBELLI
Cod. USBM CPI 001

Figura 28

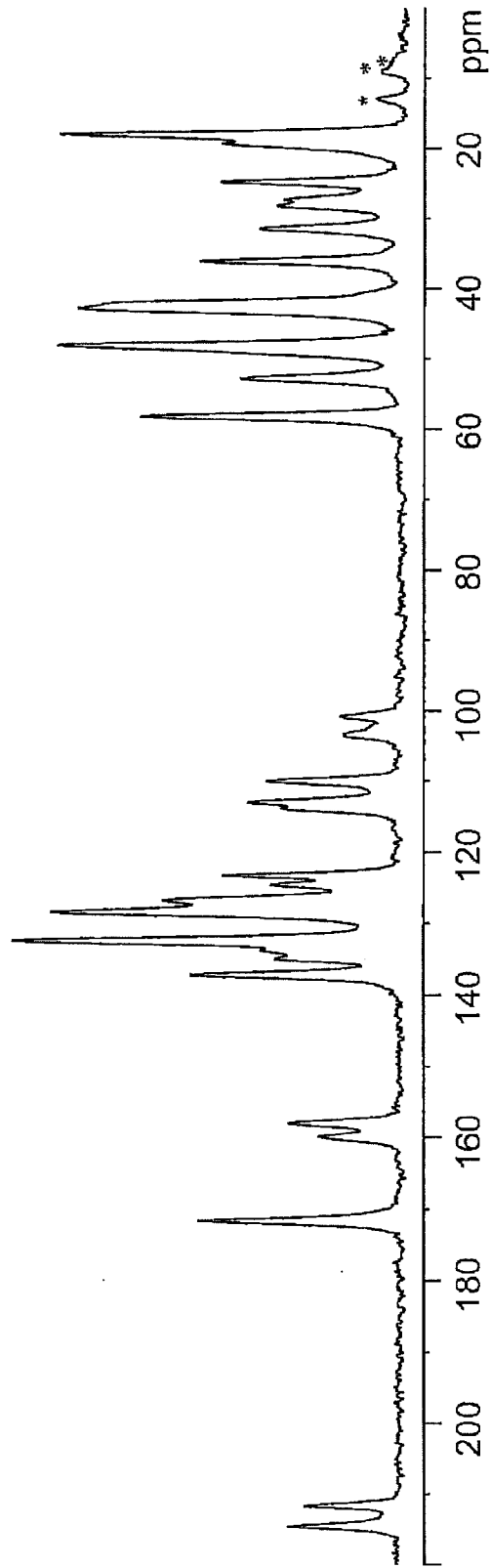


Figura 29

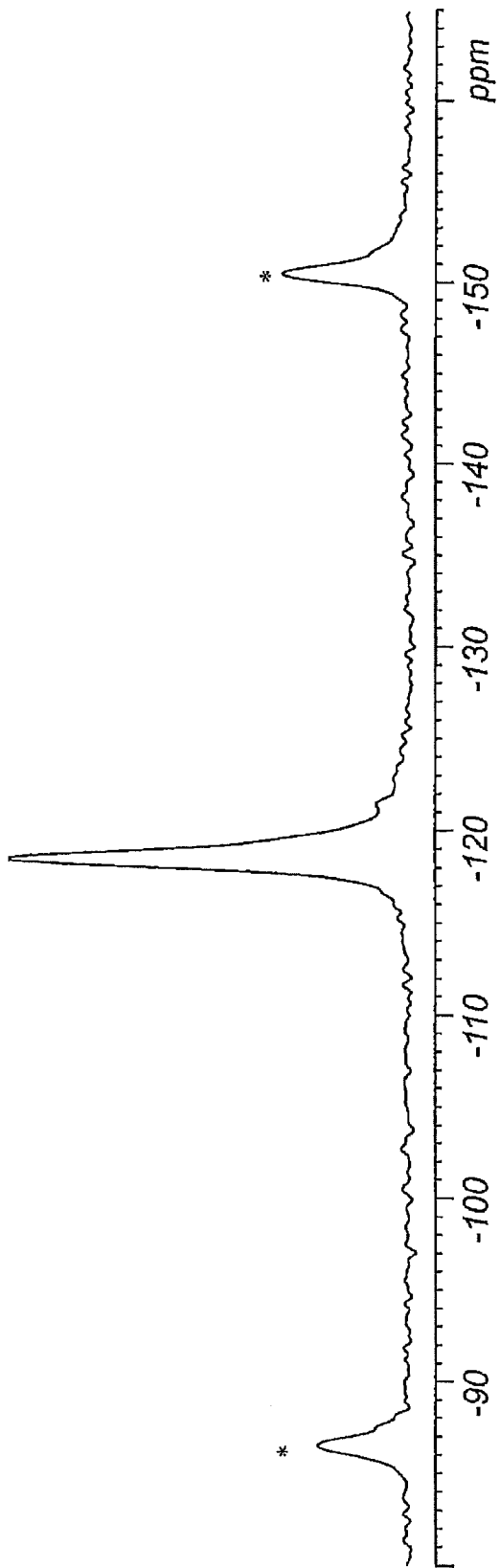


Figura 30

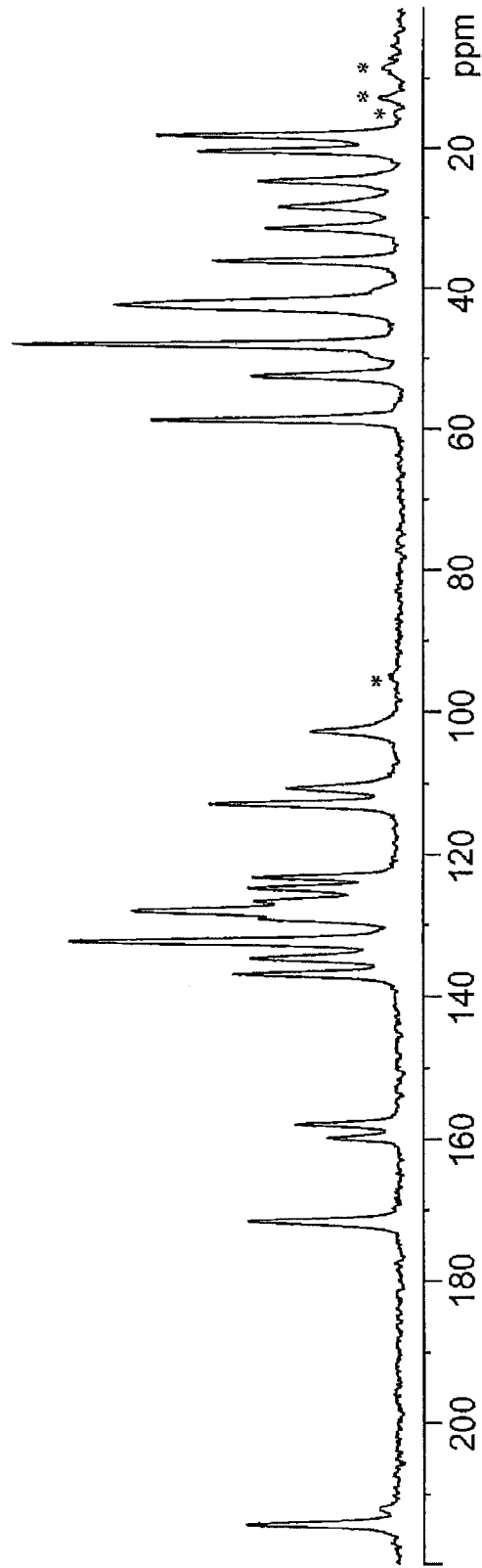
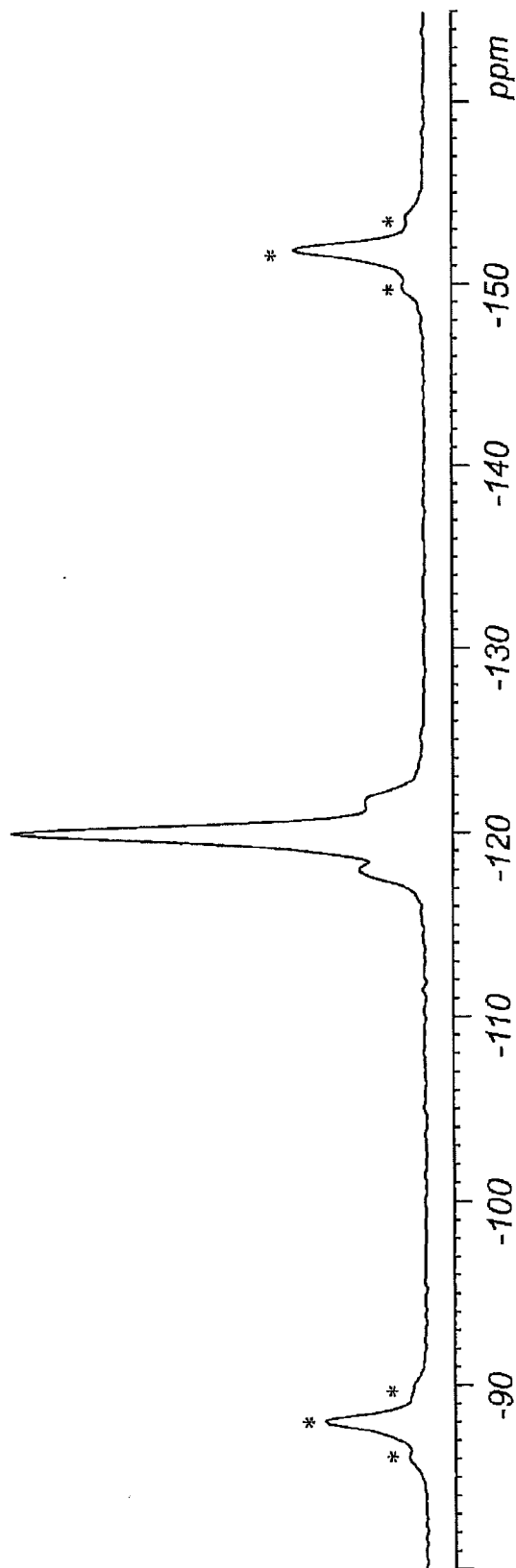


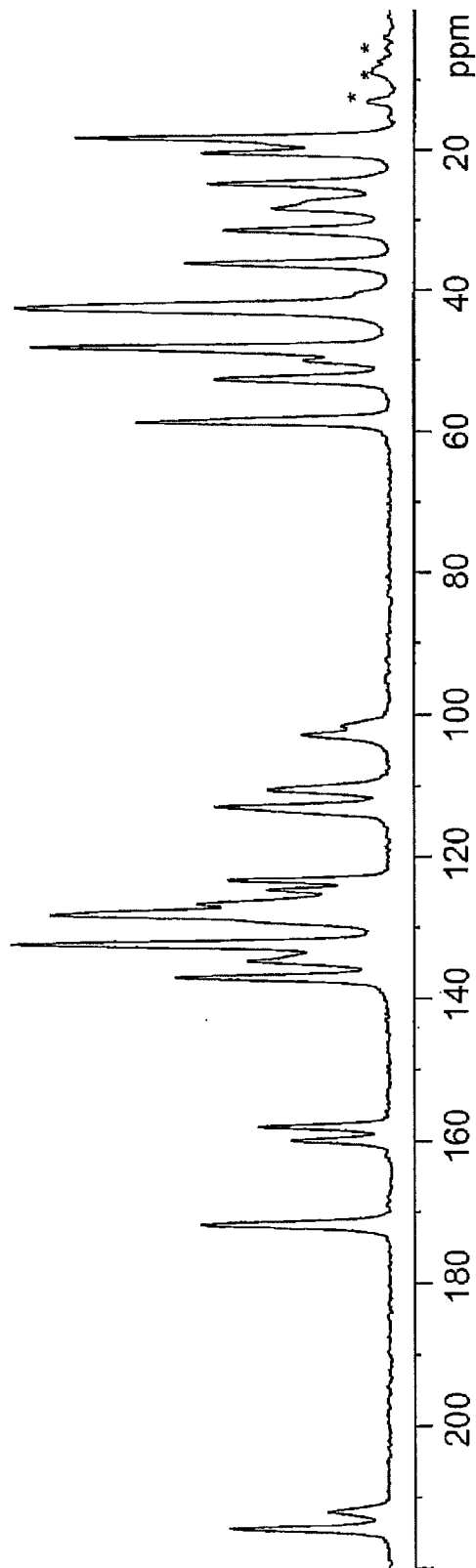
Figura 31



TAV. XXXI

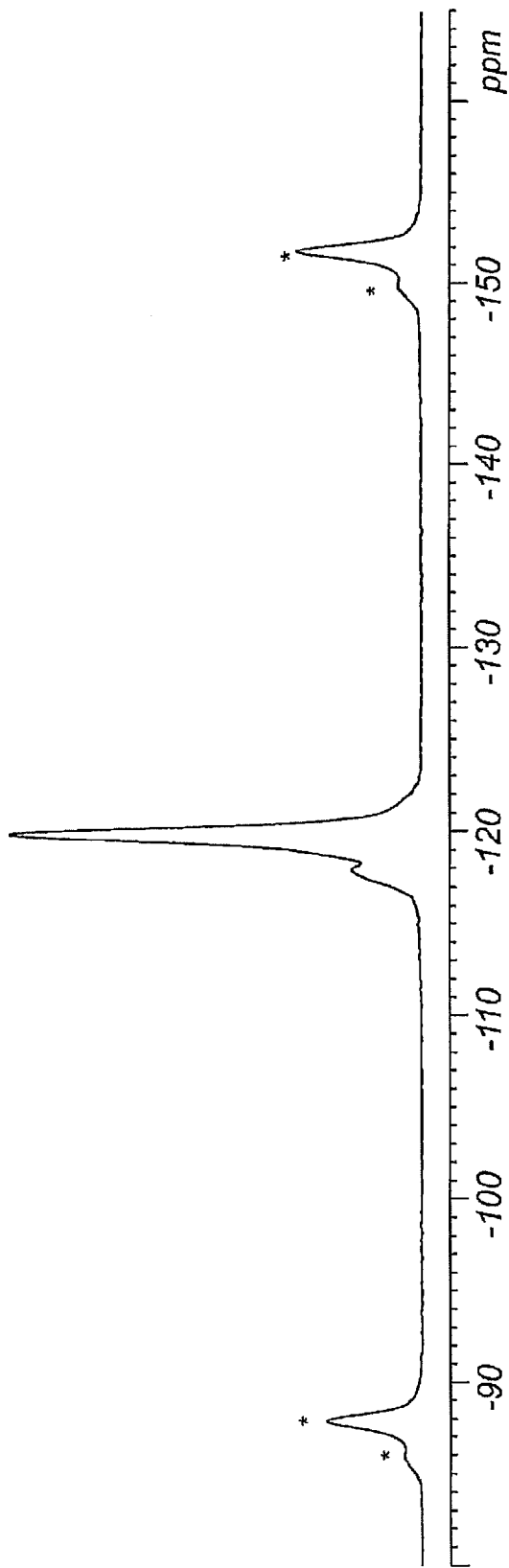
Quaranta
Ing. MARCO MONTEBELLI
Cod. USBM CPI 001

Figura 32



Guanciamonte
Ing. MARCO MONTEBELLI
Cod. USBM CPI 001

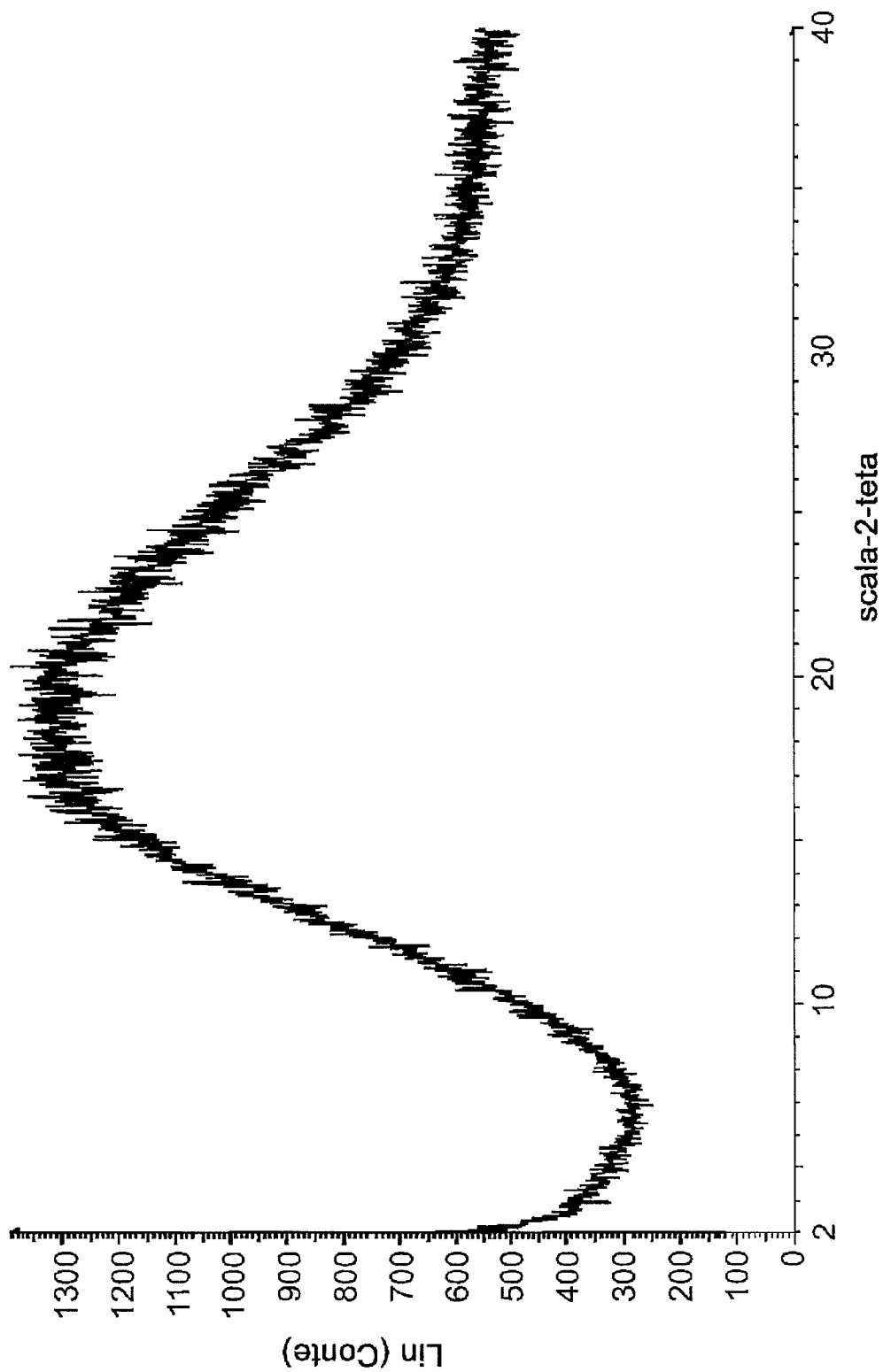
Figura 33



TAV. XXXIII

Montebelli
Ing. MARCO MONTEBELLI
Cod. USBM CPI 001

Figura 34



Ing. Marco Montebelli
Ing. MARCO MONTEBELLI
Cod. USBM CPI 001

Figura 35

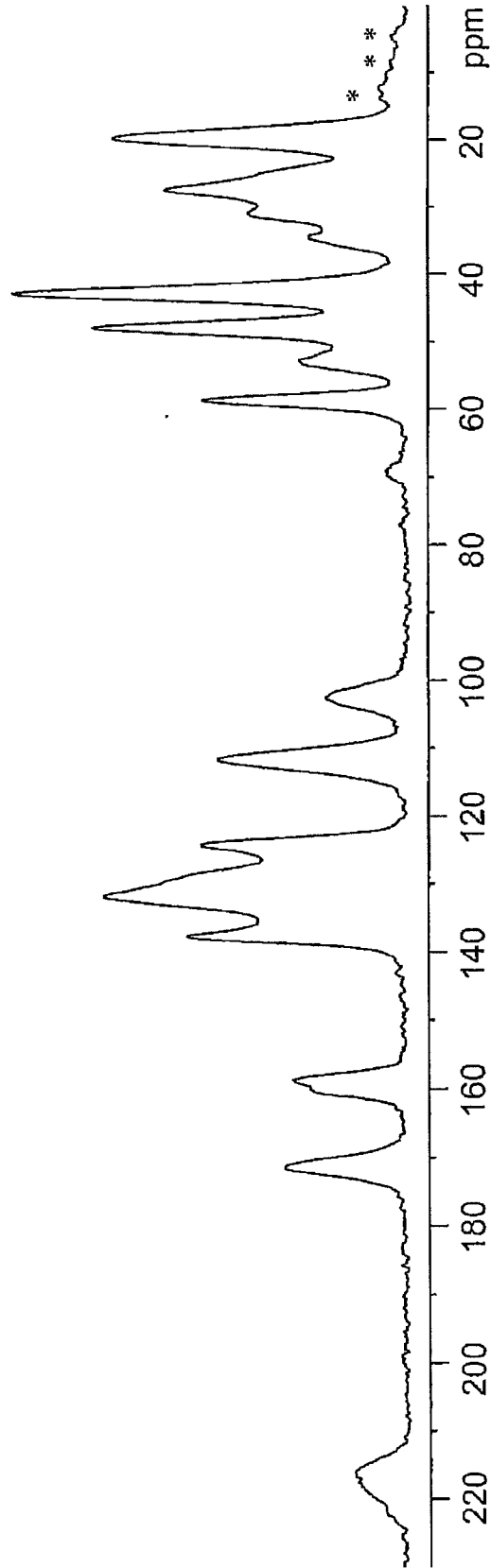
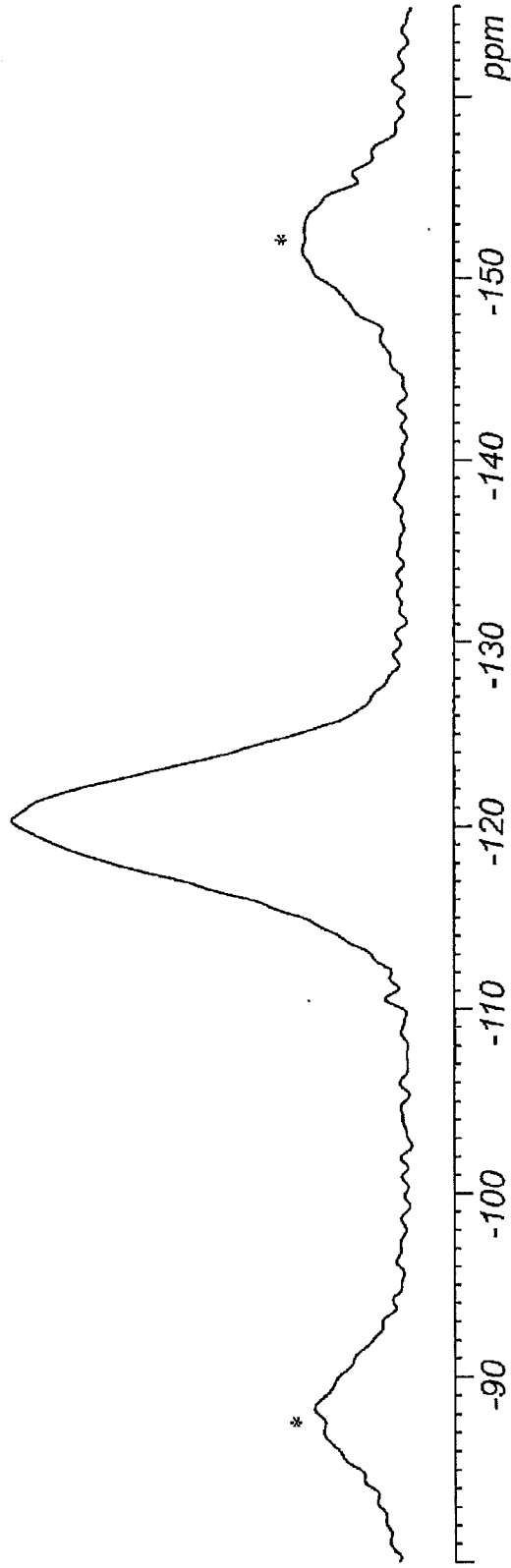
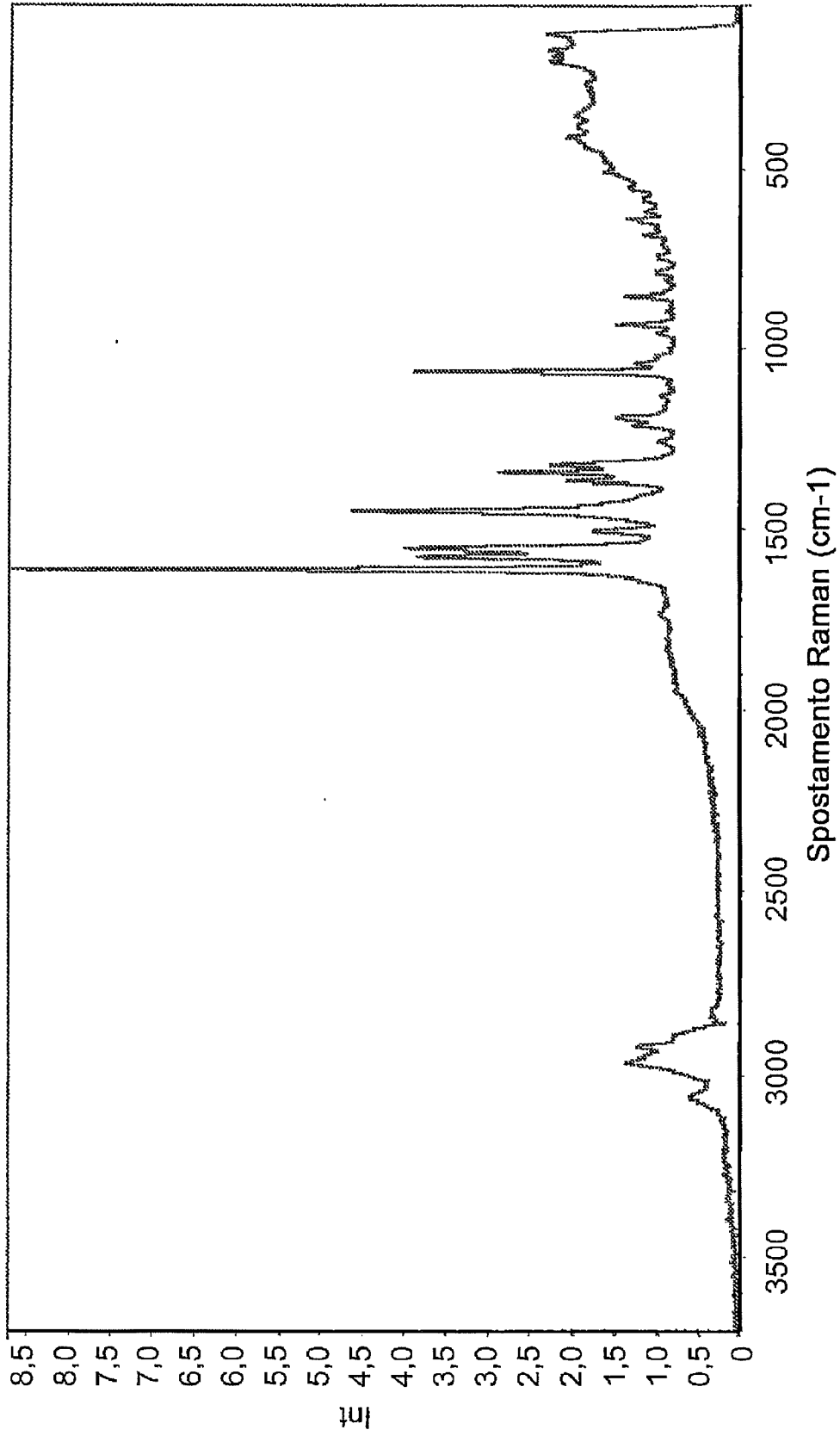


Figura 36



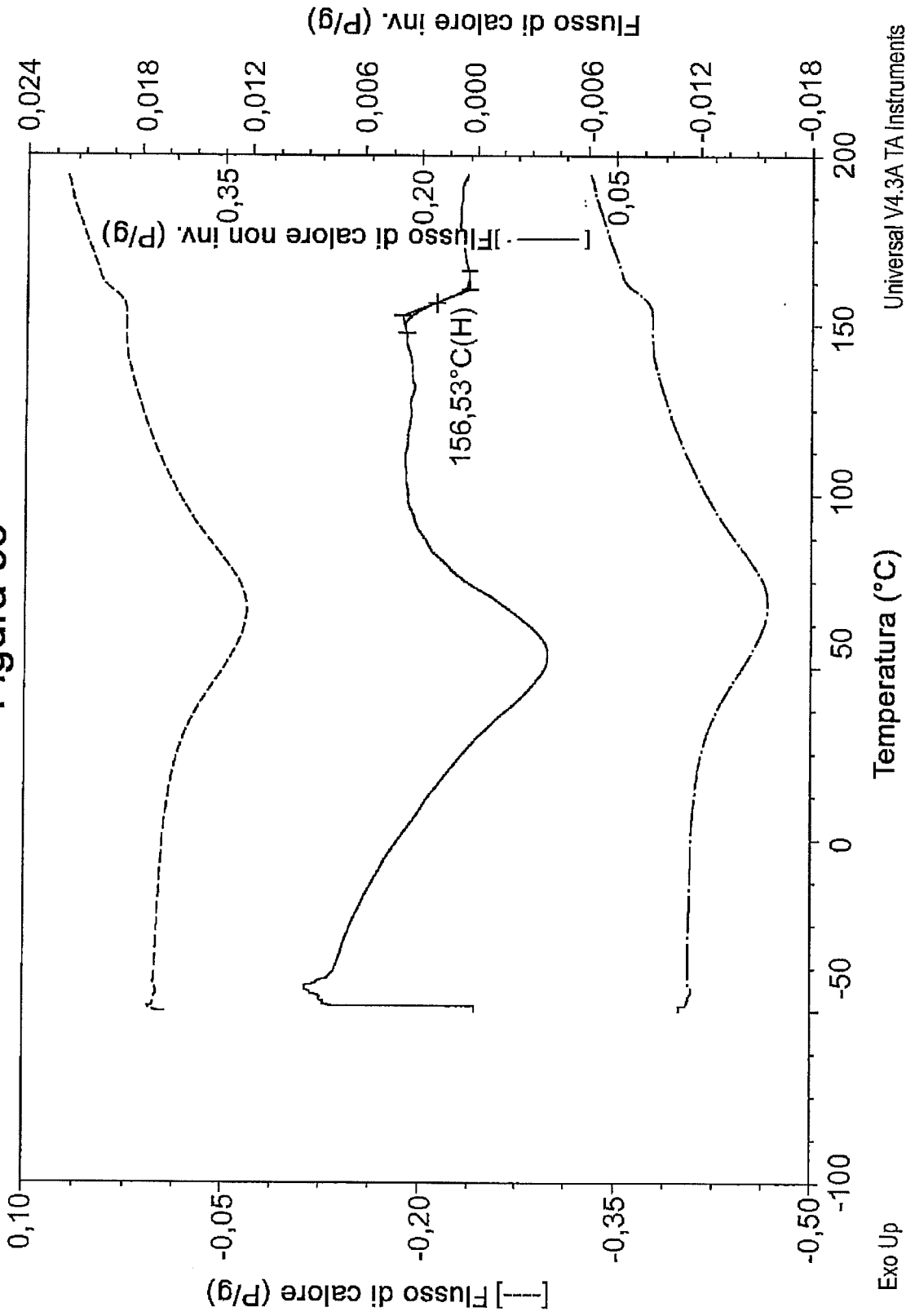
Quaranta
Ing. MARCO MONTEBELLI
Cod. USBM CPI 001

Figura 37



Ing. Marco Montebelli
Ing. MARCO MONTEBELLI
Cod. USBM CPI 001

Figura 38



Universal V4.3A TA Instruments

Marco Montebelli
Ing. MARCO MONTEBELLI
Cod. USBM CPI 001