

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 434 247**

51 Int. Cl.:

C07D 403/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.11.2009 E 09756445 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2013 EP 2361250**

54 Título: **Formas polimórficas novedosas de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona y procesos de fabricación de las mismas**

30 Prioridad:

22.12.2008 EP 08022253

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

16.12.2013

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**BECKER, AXEL;
KUEHN, CLEMENS;
SAAL, CHRISTOPH;
SCHADT, OLIVER;
DORSCH, DIETER;
KRIEGBAUM, EVA;
STIEBER, FRANK y
DONINI, CRISTINA**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 434 247 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

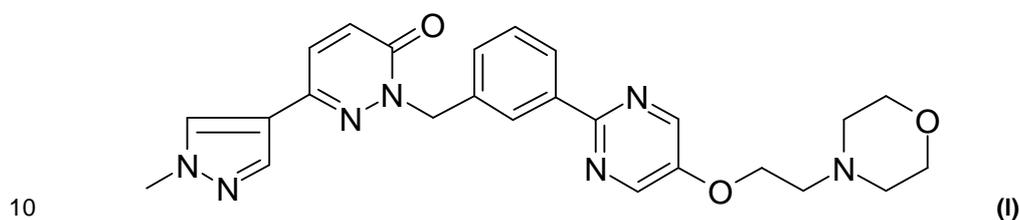
Formas polimórficas novedosas de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1h-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2h-piridazin-3-ona y procesos de fabricación de las mismas.

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, sus solvatos y modificaciones cristalinas de los mismos, así como sus usos médicos y procesos de fabricación.

Técnica previa

6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona (I)



se describió por primera vez en las solicitudes de patente internacional PCT/EP2008/003473, registrada el 29 de abril de 2008 (WO 2009/006959), y PCT/EP2008/005508, registrada el 4 de julio de 2008 (WO 2009/007074).

- 15 En el documento PCT/EP2008/003473 (WO 2009/006959) 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona se denomina compuesto "A229". El ejemplo 38 del documento PCT/EP2008/003473 describe una primera forma de sintetizar 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona. Se mencionan p-toluensulfonato y fosfato como posibles formas salinas. Además, el ejemplo 39 del documento PCT/EP2008/003473 (WO 2009/006959) describe una forma alternativa de sintetizar 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona. El Ejemplo 1 del documento PCT/EP2008/005508 (WO 2009/007074) describe la misma primera forma de sintetizar 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona y también menciona p-toluensulfonato y fosfato como posibles formas salinas. El Ejemplo 2 del documento PCT/EP2008/005508 (WO 2009/007074) se refiere a sulfato, mesilato, besilato, tosilato, fumarato y maleato como formas salinas adicionales.

- 25 Ambos documentos de la técnica previa no indican nada acerca de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona como una sal de dihidrogenofosfato y tampoco mencionan formas polimórficas, modificaciones cristalinas o similares de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona.

Otra técnica previa es el documento WO 2007/065518, que desvela moduladores met-quinasa.

- 30 Ciertas formas cristalinas, es decir, morfológicas o polimórficas de compuestos farmacéuticos pueden ser interesantes para aquellos que estén involucrados en el desarrollo de formas de dosificación farmacéuticas apropiadas. Esto es porque si cierta forma polimórfica no se mantiene constante durante los estudios clínicos y de estabilidad, la dosis exacta usada o medida puede que no sea comparable entre un lote y otro. Una vez que un compuesto farmacéutico se produce para su uso, es importante verificar la forma morfológica o polimórfica proporcionada en cada forma de dosificación para asegurar que el proceso de producción proporciona la misma forma y que se incluye la misma cantidad de fármaco en cada dosificación. Por consiguiente, es imprescindible asegurar que está presente una única forma morfológica o polimórfica o bien una combinación conocida de formas morfológicas o polimórficas. Además, ciertas formas morfológicas o polimórficas pueden mostrar una estabilidad termodinámica mejorada y pueden ser más adecuadas que otras formas morfológicas o polimórficas para su inclusión en formulaciones farmacéuticas.

40 Descripción de la invención

La presente invención tiene el objetivo de proporcionar nuevas formas salinas de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona así como nuevas formas polimórficas de la misma.

El objetivo de la presente invención se ha alcanzado sorprendentemente en otro aspecto al proporcionar un solvato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, preferentemente hidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona.

- 5 Se ha descubierto que dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona es capaz de formar solvatos en modificaciones cristalinas. Ejemplos de dichos solvatos incluyen solvatos de agua, solvatos de alcoholes, como metanol, etanol, propan-1-ol o propan-2-ol; solvatos de ésteres orgánicos como acetato de etilo; solvatos de nitrilos como acetonitrilo; solvatos de cetonas como acetona o butanona; solvatos de éteres como tetrahidrofurano (THF) y solvatos de hidrocarburos clorados como cloroformo y
10 solvatos de hidrocarburos como n-heptano o tolueno. Los solvatos preferidos se forman con disolventes polares, preferentemente agua, alcoholes, ésteres orgánicos, nitrilos, cetonas y éteres.

- Preferentemente, dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona forma anhidratos y solvatos con agua, acetona, tetrahidrofurano, metanol, acetato de etilo o n-heptano en modificaciones cristalinas que a través del disolvente enlazado junto con dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona forman la estructura
15 cristalina. La relación molar del disolvente respecto a dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona puede variar, como saben los expertos en la materia. Preferentemente, la relación molar se encuentra entre 0,25:1 y 2,5:1, más preferentemente entre 0,5:1 y 1:1, más preferentemente 1:1 (n-heptano solvato 1/15:1). Se debe entender que los anhidratos y solvatos presentes de la
20 invención pueden contener agua no enlazada, es decir agua distinta del agua de cristalización.

Por tanto, en una realización preferida un solvato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, preferentemente hidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, se proporciona en sus modificaciones cristalinas.

- 25 El objetivo de la presente invención se ha alcanzado sorprendentemente en otro aspecto al obtener un anhidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona.

En una realización preferida, el anhidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona se proporciona en su modificación cristalina A1, la cual se caracteriza por picos DRX que comprenden 3,2°, 6,5°, 9,8° y 13,1° 2 θ (todos $\pm 0,1^\circ$ 2 θ , usando radiación Cu-K α_1).

- 30 En una realización preferida, el anhidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona se proporciona en su modificación cristalina A1, la cual se caracteriza por picos DRX que comprenden 18,4°, 18,8°, 23,7°, 24,2°, 26,4° y 28,2° 2 θ (todos $\pm 0,1^\circ$ 2 θ , usando radiación Cu-K α_1).

- 35 En una realización preferida, el anhidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona se proporciona en su modificación cristalina A1, la cual se caracteriza por picos DRX que comprenden 14,4°, 15,8°, 17,5°, 19,5° y 21,9° 2 θ (todos $\pm 0,1^\circ$ 2 θ , usando radiación Cu-K α_1).

En una realización preferida, el anhidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona se obtiene en su modificación cristalina A1, la cual se caracteriza por los siguientes datos DRX:

40

Forma A1:

Nº de pico	d/Å	2θ (radiación Cu-K α_1) $\pm 0,1^\circ$	Índices (h, k, l)
1	27,45	3,2	(2, 0, 0)
2	13,62	6,5	(4, 0, 0)
3	9,02	9,8	(6, 0, 0)

(continuación)

4	6,75	13,1	(8, 0, 0)
5	6,15	14,4	(-2, 0, 2)
6	5,59	15,8	(-6, 0, 2)
7	5,07	17,5	(-8, 0, 2)
8	4,81	18,4	(9, 1, 0)
9	4,72	18,8	(-9, 1, 1)
10	4,55	19,5	(6, 0, 2)
11	4,06	21,9	(8, 0, 2)
12	3,75	23,7	(11, 1, 1)
13	3,68	24,2	(2, 2, 1)
14	3,37	26,4	(3, 1 3)
15	3,16	28,2	(-15, 1, 2)

El objetivo de la presente invención se ha alcanzado sorprendentemente en otro aspecto al proporcionar dihidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona.

- 5 En una realización preferida, el dihidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona se proporciona en su modificación cristalina H1, la cual se caracteriza por picos DRX que comprenden 3,1°, 9,4° y 18,8° 2θ (todos ± 0,1° 2θ, usando radiación Cu-Kα₁).

- 10 En una realización preferida, el dihidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona se proporciona en su modificación cristalina H1, la cual se caracteriza por picos DRX que comprenden 19,1°, 22,8° y 26,4° 2θ (todos ± 0,1° 2θ, usando radiación Cu-Kα₁).

En una realización preferida, el dihidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona se proporciona en su modificación cristalina H1, la cual se caracteriza por picos DRX que comprenden 14,4°, 15,0° y 17,8° 2θ (todos ± 0,1° 2θ, usando radiación Cu-Kα₁).

- 15 En una realización preferida, el dihidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona se proporciona en su modificación cristalina H1, la cual se caracteriza por picos DRX que comprenden 14,7°, 18,6°, 23,2°, 23,8°, 26,8° y 27,6° 2θ (todos ± 0,1° 2θ, usando radiación Cu-Kα₁).

- 20 En una realización preferida, el dihidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona se proporciona en su modificación cristalina H1, la cual se caracteriza por los siguientes datos DRX:

Forma H1:

Nº de pico	d/Å	°2θ (radiación Cu-Kα ₁) ± 0,1°	Índices (h, k, l)
1	28,42	3,1	(1, 0, 0)
2	9,40	9,4	(3, 0, 0)
3	6,13	14,4	(0, 0, 2)
4	6,01	14,7	(2, 1, 1)
5	5,89	15,0	(1, 0, 2)
6	4,97	17,8	(3, 0, 2)
7	4,77	18,6	(4, 1, 1)
8	4,71	18,8	(6, 0, 0)
9	4,64	19,1	(5, 1, 0)
10	3,89	22,8	(2, 2, 0)
11	3,83	23,2	(-1, 2, 1)
12	3,73	23,8	(-2, 2, 1)
13	3,38	26,4	(0, 2, 2)
14	3,33	26,8	(-4, 1, 3)
15	3,22	27,6	(-3, 2, 2)

5 El objetivo de la presente invención se ha alcanzado sorprendentemente en otro aspecto al proporcionar dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en su modificación cristalina NF3 (la modificación cristalina NF3 puede ser un hidrato o un anhidrato), la cual se caracteriza por picos DRX que comprenden 15,3°, 16,7°, 21,6° y 23,1° 2θ (todos ± 0,1° 2θ, usando radiación Cu-Kα₁).

10 En una realización preferida, dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona se proporciona en su modificación cristalina NF3, la cual se caracteriza por los siguientes datos DRX:

Forma NF3:

Nº de pico	d/Å	°2θ (radiación Cu-Kα ₁) ± 0,1°
1	27,30	3,2
2	13,62	6,5

(continuación)

Nº de pico	d/Å	°2θ (radiación Cu-Kα ₁) ± 0,1°
3	9,02	9,8
4	6,71	13,2
5	6,11	14,5
6	5,79	15,3
7	5,57	15,9
9	5,32	16,7
9	5,05	17,5
10	4,81	18,4
11	4,58	19,4
12	4,12	21,6
13	4,04	22,0
14	3,84	23,1
15	3,75	23,7
16	3,69	24,1
17	3,37	26,4
18	3,16	28,3

5 El objetivo de la presente invención se ha alcanzado sorprendentemente en otro aspecto al proporcionar hidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en su modificación cristalina NF5, la cual se caracteriza por picos DRX que comprenden 13,9°, 15,7°, 16,6°, 17,3°, 19,8° y 22,1° 2θ (todos ± 0,1° 2θ, usando radiación Cu-Kα₁).

En una realización preferida, el hidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona se proporciona en su modificación cristalina NF5, la cual se caracteriza por los siguientes datos DRX:

10

Forma NF5:

Nº de pico	d/Å	°2θ (radiación Cu-Kα ₁) ± 0,1°
1	28,54	3,1
2	9,41	9,4
3	6,37	13,9
4	6,10	14,5

(continuación)

Nº de pico	d/Å	°2θ (radiación Cu-Kα ₁) ± 0,1°
5	5,98	14,8
6	5,82	15,2
7	5,62	15,7
9	5,32	16,6
9	5,13	17,3
10	4,96	17,9
11	4,80	18,5
12	4,69	18,9
13	4,63	19,2
14	4,48	19,8
15	4,02	22,1
16	3,90	22,8
17	3,85	23,1
18	3,73	23,9
19	3,38	26,3
20	3,32	26,8
21	3,23	27,6

5 En el curso de la presente invención, el término “modificación cristalina” se usa como sinónimo de los términos “forma cristalina”, “forma polimórfica”, “modificación polimórfica”, “forma morfológica” y similares.

10 Las modificaciones cristalinas de la presente invención, en particular la modificación cristalina A1 de anhidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, la modificación cristalina H1 de dihidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, la modificación cristalina NF3 de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona (la modificación cristalina NF3 puede ser un hidrato o un anhidrato) y la modificación cristalina NF5 de hidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona se caracterizan sorprendentemente por, entre otras cosas, una higroscopicidad reducida, una mejor compresibilidad durante el proceso de compresión, una conservación prolongada, una mejor estabilidad termodinámica, es decir, estabilidad frente al calor y la humedad, una mejor resistencia a la luz solar, es decir, luz UV, una mayor densidad aparente, una solubilidad mejorada, características de biodisponibilidad que son constantes entre lotes, mejores propiedades de flujo y manejo en el proceso de compresión, una estabilidad del color mejorada y mejores propiedades de filtración en el proceso de producción. Por consiguiente, mediante el uso de las modificaciones cristalinas de la presente invención, es posible obtener formulaciones farmacéuticas con homogeneidad, estabilidad, pureza y uniformidad mejoradas de un lote respecto a otro.

15

20

Además, la modificación cristalina A1 de anhidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona muestra propiedades superiores para finalidades de secado (no puede producirse ninguna pérdida de agua de hidrato) y muestra un comportamiento superior en términos de estabilidad física al variar las condiciones de humedad relativa (HR) (forma física estable en el intervalo de humedad de 0% hasta al menos 70% HR) comparada con la modificación cristalina H1 dihidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona y la modificación cristalina NF5 de hidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona. Además, la modificación cristalina A1 de anhidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona se puede considerar la forma termodinámicamente más estable en comparación con la modificación cristalina NF3 de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, como muestran los experimentos de conversión competitiva en suspensión con mezclas binarias de las formas A1 y NF3 en varios disolventes orgánicos a 25°C y a 50°C, respectivamente (véase ejemplo 10).

En comparación, la modificación cristalina NF3 de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona muestra también propiedades superiores para finalidades de secado (no puede producirse ninguna pérdida de agua de hidrato) y muestra un comportamiento superior en términos de estabilidad física al variar las condiciones de humedad relativa (HR) (forma física estable en el intervalo de humedad de 0% hasta al menos 70% HR) comparada con la modificación cristalina H1 de dihidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona y la modificación cristalina NF5 de hidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona. Además, la modificación cristalina NF3 de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona presenta una solubilidad cinética inferior en una mezcla de agua:acetona (30:70, v:v, tras 2 horas) en comparación con la modificación cristalina A1 de anhidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, lo cual permite un rendimiento superior de procesos de cristalización en esta mezcla de disolventes relevante para el proceso (véase ejemplo 14).

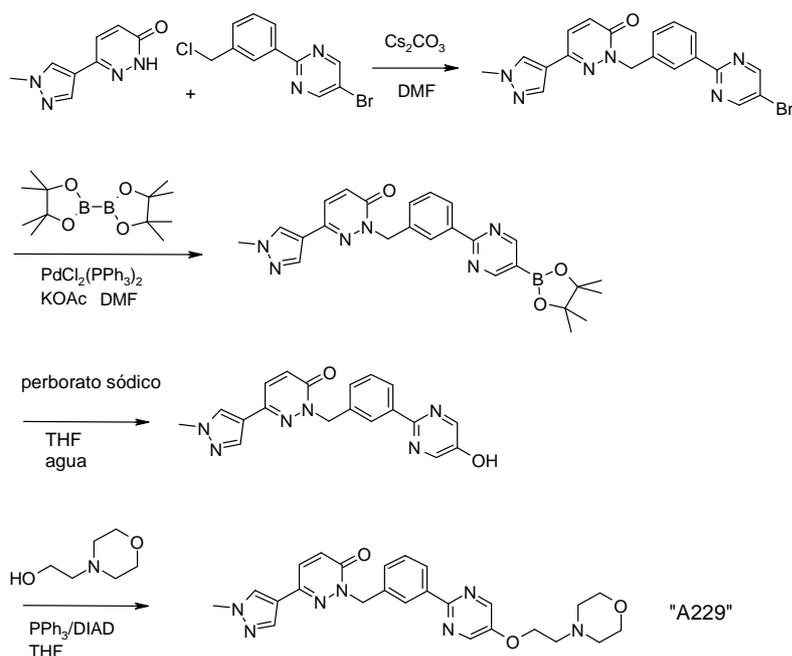
Por otro lado, la modificación cristalina NF5 de hidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona representa una forma más estable con alta actividad de agua y por tanto es beneficiosa en sistemas de dispersión acuosos comparada con la modificación cristalina A1 de anhidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, como muestran los experimentos de conversión competitiva en suspensión con una mezcla binaria de las formas NF5 y A1 en agua DI a 25°C (véase ejemplo 11).

Además, la modificación cristalina H1 de dihidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona representa una forma estable con alta actividad de agua y por tanto es beneficiosa en sistemas de dispersión acuosos comparada con la modificación cristalina NF5 de hidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, como muestran los experimentos de conversión competitiva en suspensión con una mezcla binaria de las formas NF5 y H1 en agua DI a 25°C, dando como resultado la forma H1 a lo largo tiempo (véase el ejemplo 12). Además, la modificación cristalina H1 de dihidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona es beneficiosa en sistemas de dispersión acuosos comparada con la modificación cristalina NF3 de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, como muestran los experimentos de conversión competitiva en suspensión con una mezcla binaria de las formas H1 y NF3 en agua DI a 25°C, dando como resultado la forma H1 a lo largo del tiempo (véase ejemplo 13).

Las modificaciones cristalinas de la presente invención se pueden caracterizar según métodos estándar que se pueden encontrar, p. ej. en Rolf Hilfiker, 'Polymorphism in the Pharmaceutical Industry', Wiley-VCH, Weinheim 2006, y referencias en éste, p. ej. difracción de rayos X (DRX; capítulo 6), espectroscopia IR y Raman (capítulo 5), calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés) y análisis termogravimétrico (TGA, por sus siglas en inglés) (capítulo 3), estudios de sorción de vapor de agua (capítulo 9), o que se pueden encontrar p. ej. en H.G. Brittain (editor), Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Vol. 95, Marcel Dekker Inc., Nueva York 1999 (capítulo 6: todas las técnicas mencionadas allí).

Dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, solvato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, preferentemente hidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, preferentemente hidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en su modificación cristalina, hidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en su modificación cristalina NF5, anhidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, anhidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-

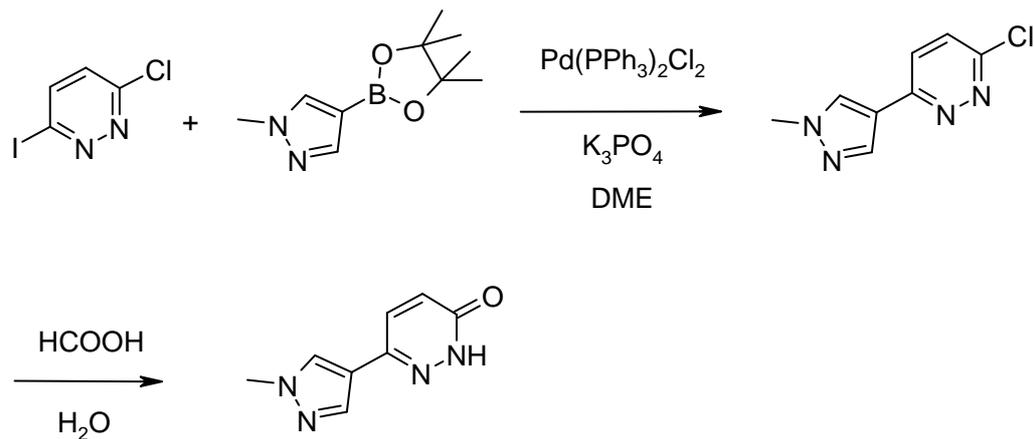
- pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en su modificación cristalina, anhidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en su modificación cristalina A1, dihidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, dihidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en su modificación cristalina, dihidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en su modificación cristalina H1 y dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en su modificación cristalina NF3 se denominan en adelante "producto(s) de la (presente) invención".
- 10 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona (base libre) se puede sintetizar como se describe en el documento PCT/EP2008/003473 (WO 2009/006959), ejemplo 38, y el documento PCT/EP2008/005508 (WO 2009/007074) ejemplo 1, como sigue:



- 15 Una suspensión de 7,68 g (43,6 mmol) de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona en 90 ml de DMF se hace reaccionar con 12,4 g (43,6 mmol) de 5-bromo-2-(3-clorometil-fenil)-pirimidina y 14,2 g (43,6 mmol) de carbonato de cesio durante 24 horas a temperatura ambiente bajo agitación. La mezcla de reacción se añade a 400 ml de agua. El precipitado resultante de 2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona se separa por aspiración, se lava con agua y se seca al vacío.
- 20 Una suspensión de 14,0 g (33,0 mmol) de 2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona en 65 ml de DMF se hace reaccionar con 10,9 g (42,9 g) de bis(pinacolato)diboro y 9,72 g (99,0 mmol) de acetato de potasio y se calienta bajo nitrógeno a 70°C. Tras 15 minutos de agitación a esta temperatura se añaden 695 mg (0,99 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio(II) y la mezcla de reacción se agita durante 18 horas a 70°C bajo nitrógeno. A continuación, la mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se añade agua y diclorometano y la mezcla de reacción se filtra a través de diatomita/tierra de diatomeas antes de separar la fase orgánica. Entonces la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se concentra y el residuo se recrystaliza en 2-propanol para obtener 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona.
- 25 A una suspensión de 13,4 g (28,4 mmol) de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en 55 ml de THF y 55 ml de agua se añaden 8,50 g (85,1 mmol) de perborato sódico en porciones bajo refrigeración con hielo. La mezcla de reacción se agita durante dos horas a temperatura ambiente antes de ser aspirada sobre diatomita/tierra de diatomeas. El filtrado se concentra al vacío hasta aproximadamente la mitad del volumen original y se ajusta a pH 1 con ácido clorhídrico 2N. El precipitado resultante de 2-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona se separa por aspiración, se lava con agua y se seca al vacío.
- 30
- 35

5 A una suspensión de 360 mg (1,00 mmol) de 2-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona en 2 ml de THF se añaden uno tras otro 394 mg (1,50 mmol) de trifetilfosfina y 242 μ l (2,00 mmol) de 4-(2-hidroxietil)morfolina. Bajo refrigeración con hielo se añaden lentamente gota a gota 294 μ l (1,50 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. La solución resultante se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. Entonces la mezcla de reacción se concentra al vacío y el residuo oleoso se disuelve en 2-propanol. El sólido resultante de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona obtenido tras algún tiempo se separa por aspiración, se lava con 2-propanol y éter terc-butilmetílico y se seca al vacío.

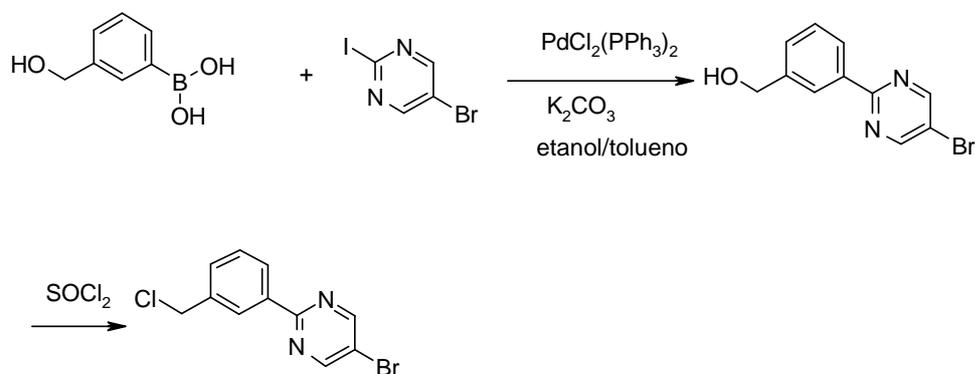
El producto de partida 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona se puede sintetizar como se describe en el documento PCT/EP2008/003473 (WO 2009/006959) (páginas 65 a 66) como sigue:



15 Una solución de 815 g (3,39 mol) de 3-cloro-6-yodo-piridazina en 3,8 l de 1,2-dimetoxietano se hace reaccionar con 705 g (3,39 mol) de pinacolato del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-borónico y 1,44 kg de trihidrato de fosfato tripotásico. La suspensión resultante se calienta hasta 80°C bajo nitrógeno y bajo agitación y se añaden 59,5 g (85 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio(II). La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a 80°C. Posteriormente, la mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se añaden 9 l de agua. El precipitado resultante de 3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridazina se separa por aspiración, se lava con agua y se seca al vacío.

20 Una suspensión de 615 g (2,90 mol) de 3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridazina en una mezcla de 1,86 l de ácido fórmico y 2,61 l de agua se calienta a 80°C bajo agitación y se continúa agitando durante 28 horas a esta temperatura. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se añade carbón activo (carbón activado) y la mezcla se separa por aspiración. El filtrado se ajusta a un pH de 7 bajo refrigeración con hielo con solución de sosa cáustica acuosa al 40% y posteriormente se incuba durante 16 horas a 6°C. El precipitado resultante de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona se separa por aspiración, se lava con agua y se seca al vacío.

El producto de partida 5-bromo-2-(3-clorometil-fenil)-pirimidina se puede sintetizar como se describe en el documento PCT/EP2008/003473 (WO 2009/006959) ejemplo 36, como sigue:

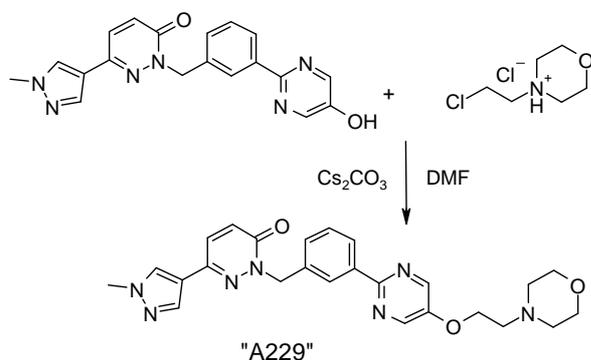


Una solución de 95,0 g (332 mmol) de 5-bromo-2-yodopirimidina en 325 ml de tolueno mantenida bajo nitrógeno se hace reaccionar con una solución de 70,0 g (660 mmol) de carbonato sódico en 325 ml de agua, calentándose la mezcla hasta 80°C. Se añaden 2,3 g (3,3 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio(II) a la mezcla de reacción y

posteriormente se añade gota a gota una solución de 50,0 g (329 mmol) de ácido 3-(hidroximetil)-bencenborónico en 650 ml de etanol. La mezcla de reacción se agita durante 18 horas a 80°C. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se filtra. El filtrado se hace reaccionar con 1 l de acetato de etilo y 1 l de agua. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo de [3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]-metanol se recristaliza en 2-propanol.

A 159 ml (2,19 mol) de cloruro de tionilo mantenido a 30°C se añaden 116 g (438 mmol) de [3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]-metanol en porciones bajo agitación. La mezcla de reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. A continuación, se concentra la mezcla de reacción. El residuo se disuelve en tolueno y se concentra de nuevo. El procedimiento se repite tres veces. El residuo final de 5-bromo-2-(3-clorometil-fenil)-pirimidina se recristaliza en tolueno.

Como alternativa, 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona (base libre) se puede sintetizar como se describe en el documento PCT/EP2008/003473 (WO 2009/006959) ejemplo 39, como sigue:



Una suspensión de 360 mg (1,00 mmol) de 2-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona, 195 mg (1,05 mmol) de cloruro de N-(2-cloroetil)-morfolinio y 521 mg (1,60 mmol) de carbonato de cesio en 2 ml de DMF se calienta hasta 80°C bajo agitación y se continúa agitando durante 6 horas a esta temperatura. A continuación, la mezcla de reacción se deja enfriar y se añaden 50 ml de agua. El precipitado resultante de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona se separa por aspiración, se lava con agua y se seca al vacío.

En otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un producto de la invención.

En una realización preferida, la composición farmacéutica también comprende al menos un compuesto adicional seleccionado del grupo compuesto por excipientes, compuestos auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos fisiológicamente aceptables y/o sustancias farmacéuticamente activas adicionales distintas de los productos de la invención.

Una realización adicional de la presente invención es un proceso para la fabricación de dichas composiciones farmacéuticas, caracterizado porque uno o más compuestos de la invención y uno o más compuestos seleccionados del grupo compuesto por excipientes, auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos y principios farmacéuticamente activos sólidos, líquidos o semilíquidos distintos de los productos de la invención, se transforman en una forma de dosificación adecuada.

Según se usa en este documento, el término "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que, de hecho, el investigador o el médico está buscando. Adicionalmente, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, produce una mejora del tratamiento, curación, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto adverso, o una disminución de la velocidad de progresión de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar una función fisiológica normal.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un medicamento que comprende al menos un producto de la invención o una composición farmacéutica como la que se describe aquí.

5 En otro aspecto de la invención, se proporciona un medicamento como el descrito aquí para el uso en el tratamiento y/o la profilaxis de afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas, que están causadas, mediadas y/o se propagan por la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales de quinasas, en particular por la inhibición de tirosina quinasas, preferentemente met-quinasa. Se pretende que comprenda el uso correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de las afecciones mencionadas anteriormente.

10 En otro aspecto de la invención, se proporciona un medicamento como se describe aquí para el uso en el tratamiento y/o profilaxis de afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas seleccionadas del grupo consistente en: "cáncer, tumor, tumores malignos, tumores benignos, tumores sólidos, sarcomas, carcinomas, trastornos hiperproliferativos, carcinoides, sarcomas de Ewing, sarcomas de Kaposi, tumores cerebrales, tumores originados en el cerebro y/o el sistema nervioso y/o las meninges, gliomas, glioblastomas, neuroblastomas, cáncer de estómago, cáncer renal, carcinomas de células renales, cáncer de próstata, carcinomas de próstata, tumores del tejido conjuntivo, sarcomas de tejidos blandos, tumores de páncreas, tumores hepáticos, tumores de cabeza, tumores de cuello, cáncer de laringe, cáncer esofágico, cáncer de tiroides, osteosarcomas, retinoblastomas, timoma, cáncer de testículo, cáncer de pulmón, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma pulmonar microcítico, carcinomas bronquiales, cáncer de mama, carcinomas de mama, cáncer intestinal, tumores colorrectales, carcinomas de colon, carcinomas de recto, tumores ginecológicos, tumores de ovario/tumores ováricos, cáncer de útero, cáncer de cuello uterino, carcinomas de cuello uterino, cáncer de cuerpo uterino, carcinomas de corpus, carcinomas de endometrio, cáncer de vejiga urinaria, cáncer del tracto genitourinario, cáncer de vejiga, cáncer de piel, tumores epiteliales, carcinoma epitelial escamoso, basaliomas, espinaliomas, melanomas, melanomas intraoculares, leucemias, leucemia monocítica, leucemias crónicas, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfática crónica, leucemias agudas, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfática aguda y/o linfomas". Se pretende que comprenda el uso correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de las afecciones mencionadas anteriormente.

25 En otro aspecto de la invención se proporciona un medicamento como el descrito en este documento, comprendiendo dicho medicamento al menos un principio farmacológicamente activo adicional (fármaco, ingrediente).

En una realización preferida al menos un principio farmacológicamente activo es una sustancia como se describe en este documento.

30 En otro aspecto de la invención se proporciona un medicamento como el que se describe en este documento, donde el medicamento se aplica antes y/o durante y/o después del tratamiento con al menos un principio farmacológicamente activo adicional.

En una realización preferida al menos un principio farmacológicamente activo es una sustancia como se describe en este documento.

35 En otro aspecto de la invención se proporciona un kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención y/o al menos una composición farmacéutica como se describe en este documento y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un principio farmacológicamente activo adicional distinto a los productos de la invención.

40 Los productos de la invención pueden usarse en combinación con uno o más principios farmacológicamente activos (ingredientes, fármacos) en el tratamiento, prevención, supresión o mejoría de enfermedades o afecciones para las que son útiles los productos de la invención o las otras sustancias. Normalmente, la combinación de los fármacos es más segura o eficaz que cada fármaco por separado, o la combinación es más segura o eficaz que lo que podría esperarse en base a las propiedades aditivas de los fármacos individuales. Estos fármacos adicionales pueden administrarse por una vía y en una cantidad utilizada normalmente de forma simultánea o secuencial con un producto de la invención. Cuando un producto de la invención se usa de forma simultánea con uno o más fármacos adicionales, se prefiere un producto de combinación que contenga estos fármacos adicionales y el producto de la invención. Sin embargo, la politerapia también incluye terapias en las que el producto de la invención y uno o más fármacos adicionales se administran en diferentes programas solapados. Se contempla que cuando se usa en combinación con otros principios activos, el producto de la presente invención o el otro principio activo o ambos, puedan usarse de forma eficaz a dosis más bajas que cuando se usan cada uno por separado. Por consiguiente, entre las composiciones farmacéuticas de la presente invención (composiciones farmacéuticas como las descritas en este documento) se incluyen aquellas que contienen uno o más principios activos adicionales además del producto de la invención.

55 Entre los ejemplos de otros principios farmacológicamente activos (ingredientes, fármacos) que pueden administrarse en combinación con un producto de la invención y administrarse por separado o en la misma composición farmacéutica se incluyen, sin limitarse a ellos, las clases de compuestos y compuestos específicos enumerados en la Tabla 1:

Tabla 1		
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida	Lomustina
	Busulfano	Procarbazina
	Ifosfamida	Altretamina
	Melfalano	Fosfato de estramustina
	Hexametilmelamina	Mecloretamina
	Tiotepa	Estreptozocina
	Clorambucilo	Temozolomida
	Dacarbazina	Semustina
	Carmustina	
Agentes de platino	Cisplatino	Carboplatino
	Oxaliplatino	ZD-0473 (AnorMED)
	Espiropatino	Lobaplatino (AeternaZentaris)
	Carboxifalatoplatino	Satraplatino (Johnson Matthey)
	Tetraplatino	BBR-3464 (Hoffmann-La Roche)
	Ormiplatino	SM-11355 (Sumitomo)
	Iproplatino	AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacidina	Tomudex
	Gemcitabina	Trimetrexato
	Capecitabina	Desoxicofomicina
	5-Fluorouracilo	Fludarabina
	Floxuridina	Pentostatina
	2-Clordesoxiadenosina	Raltitrexede
	6-Mercaptopurina	Hidroxiurea
	6-Tioguanina	Decitabina (SuperGen)
	Citarabina	Clofarabina (Bioenvision)
	2-Fluorodesoxicidina	Irofulveno (MGI Pharma)
	Metotrexato	DMDC (Hoffmann-La Roche)

ES 2 434 247 T3

	Idatrexato	Etinilcitudina (Taiho)
Inhibidores de la topoisomerasas	Amsacrina	Rubitecano (SuperGen)
	Epirrubicina	Exatecanmesilato (Daiichi)
	Etopósido	Quinamed (ChemGenex)
	Tenipósido o Mitoxantrona	Gimatecano (Sigma- Tau)
	Irinotecán (CPT-11)	Diflomotecano (Beaufour-Ipsen)
	7-Etil-10-hidroxicamptotecina	TAS-103 (Taiho)
	Topotecán	Elsamitrucina (Spectrum)
	Dexrazoxanet (TopoTarget)	J-107088 (Merck & Co)
	Pixantrona (Novuspharma)	BNP-1350 (BioNumerik)
	Rebecamicina-análogo (Exelixis)	CKD-602 (Chong Kun Dang)
	BBR-3576 (Novuspharma)	KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumorales	Dactinomicina (Actinomicina D)	Amonafida
	Doxorrubicina (Adriamicina)	Azonafida
	Desoxirrubicina	Antrapirazol
	Valrubicina	Oxantrazol
	Daunorrubicina (Daunomicina)	Losoxantrona
	Epirrubicina	Bleomicina sulfato (Blenoxan)
	Terarrubicina	Bleomicinacid
	Idarrubicina	Bleomicina A
	Rubidazona	Bleomicina B
	Plicamicina	Mitomicina C
	Porfiromicina	MEN-10755 (Menarini)
	Cianomorfolinodoxorrubicina	GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
	Mitoxantrona (Novantron)	
Agentes antimetabólicos	Paclitaxel	SB 408075 (GlaxoSmithKline)
	Docetaxel	E7010 (Abbott)

ES 2 434 247 T3

	Colchicina	PG-TXL (Cell Therapeutics)
	Vinblastina	IDN 5109 (Bayer)
	Vincristina	A 105972 (Abbott)
	Vinorelbina	A 204197 (Abbott)
	Vindesina	LU 223651 (BASF)
	Dolastatina 10 (NCI)	D 24851 (ASTA Medica)
	Rizoxina (Fujisawa)	ER-86526 (Eisai)
	Mivobulina (Warner-Lambert)	Combretastatina A4 (BMS)
	Cemadotina (BASF)	Isohomohalicondrina-B (PharmaMar)
	RPR 109881A (Aventis)	ZD 6126 (AstraZeneca)
	TXD 258 (Aventis)	PEG-Paclitaxel (Enzon)
	Epotilón B (Novartis)	AZ10992 (Asahi)
	T 900607 (Tularik)	IDN-5109 (Indena)
	T 138067 (Tularik)	AVLB (Prescient NeuroPharma)
	Criptoficina 52 (Eli Lilly)	Azaepotilona B (BMS)
	Vinflunina (Fabre)	BNP- 7787 (BioNumerik)
	Auristatina PE (Teikoku Hormone)	CA-4-Profármaco (OXiGENE)
	BMS 247550 (BMS)	Dolastatina-10 (NrH)
	BMS 184476 (BMS)	CA-4 (OXiGENE)
	BMS 188797 (BMS)	
	Taxoprexina (Protarga)	
Inhibidores de la aromatasa	Aminoglutetimida	Exemestano
	Letrozol	Atamestano (BioMedicines)
	Anastrozol	YM-511 (Yamanouchi)
	Formestano	
Inhibidores de timidilato sintetasa	Pemetrexed (Eli Lilly)	Nolatrexed (Eximias)
	ZD-9331 (BTG)	CoFactor™ (BioKeys)

ES 2 434 247 T3

Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albúmina + 32P (Isotope Solutions) Tiemectacina (NewBiotics) Edotreotida (Novartis)	Mafosfamida (Baxter International) Apaziquona (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Bencilguanina (Paligent)
Inhibidores de la farnesiltransferasa	Arglabina (NuOncology Labs) Ionafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Alcohol perfílico (DOR BioPharma)
Inhibidores de la bomba	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar-Trihidrocloruro (Eli Lilly) Biricodar-dicitrato (Vertex)
Inhibidores de histona acetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloiloximetilbutirato (Titan) Depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de metaloproteinasas Inhibidores de la ribonucleósido reductasa	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Maltolato de galio (Titan) Triapina (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health)
Agonistas/antagonistas del TNF-alfa	Virulicina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimida (Celgene)
Antagonistas del receptor de endotelina-A	Atrasentano (Abbott) ZD -4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)

ES 2 434 247 T3

Agonistas del receptor del ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoína (Ligand)
Inmunomoduladores	Interferón Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna contra el adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacuna Synchrovax (CTL Immuno) Vacuna contra el melanoma (CTL Immuno) Vacuna p21-RAS (GemVax)	Terapia dexosoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna contra el cáncer (Intercell) Norelina (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) 13-Aletina (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógenos Estrógenos conjugados Etinilestradiol Clorotrianiseno Idenestrol Caproato de hidroxiprogesterona Medroxiprogesterona Testosterona Propionato de testosterona Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilestilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofina	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprólido Goserelina Leuporelina Cetrorelix Bicalutamida Flutamida Octreotida Nilutamida Mitotano P-04 (Novogen) 2-Metoxiestradiol (EntreMed)

ES 2 434 247 T3

	Dexametasona	Arzoxifeno (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	Talaporfina (Light Sciences)	Bacteriofeoforbida de Pd (Yeda)
	Theralux (Theratechnologies)	Texafirina de lutecio (Pharmacyclics)
	Motexafin gadolinio (Pharmacyclics)	Hipericina
Inhibidores de la tirosina quinasa	Imatinib (Novartis)	Kahalid F (PharmaMar)
	Leflunomid (Sugen/Pharmacia)	CEP- 701 (Cephalon)
	ZDI839 (AstraZeneca)	CEP-751 (Cephalon)
	Erlotinib (Oncogene Science)	MLN518 (Millenium)
	Canertinib (Pfizer)	PKC412 (Novartis)
	Escualamina (Genaera)	Fenoxodiol O
	SU5416 (Pharmacia)	Trastuzumab (Genentech)
	SU6668 (Pharmacia)	C225 (ImClone)
	ZD4190 (AstraZeneca)	rhu-Mab (Genentech)
	ZD6474 (AstraZeneca)	MDX-H210 (Medarex)
	Vatalanib (Novartis)	2C4 (Genentech)
	PKI166 (Novartis)	MDX-447 (Medarex)
	GW2016 (GlaxoSmithKline)	ABX-EGF (Abgenix)
	EKB-509 (Wyeth)	IMC-1C11 (ImClone)
	EKB-569 (Wyeth)	
Agentes diferentes	SR-27897 (inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo)	BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst)
	Tocladesina (agonista de AMP cíclico, Ribapharm)	Ranpirnasa (estimulante de la ribonucleasa, Alfacell)
	Alvocidib (inhibidor de CDK , Aventis)	Galarrubicina (inhibidor de la síntesis de ARN, Dong-A)
	CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical)	Tirapazamina (agente reductor, SRI International)
	P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm)	N-Acetilcisteína (agente reductor, Zambon)

ES 2 434 247 T3

CapCell™ (estimulantes de CYP450, Bavarian Nordic)	R-flurbiprofeno (inhibidor de NF-kappaB, Encore)
GCS-IOO (antagonista de gal3, GlycoGenesys)	3CPA (inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech)
Inmunógeno G17DT (inhibidor de gastrina, Apton)	Seocalcitol (agonista del receptor de vitamina-D, Leo)
Efaproxiral (Oxigenador, Allos Therapeutics)	131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular)
PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen)	Eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology)
Tesmilifeno (antagonista de histamina, YM BioSciences)	Ácido minodróico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi)
Histamina (agonista del receptor H2 de histamina, Maxim)	Indisulam (estimulante de p53, Eisai)
Tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm)	Aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar)
Cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA)	Rituximab (anticuerpo anti-CD20, Genentech)
SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo)	Gemtuzumab (anticuerpo anti CD33, Wyeth Ayerst)
CCI-779 (inhibidor de la quinasa mTOR, Wyeth)	PG2 (potenciador de hematopoyesis, Pharmagenesis)
Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)	Immunol™ (irrigación oral de triclosano, Endo)
CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)	Triacetiluridina (profármaco de uridina, Wellstat)
AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer)	SN-4071 (fármaco para el sarcoma, Signature BioScience)
WX-UK1 (inhibidor del activador del plasminógeno, Willex)	TransMID-107™ (inmunotoxina, KS Biomedix)
PBI-1402 (estimulantes de PMN, ProMetic LifeSciences)	PCK-3145 (potenciador de la apoptosis, Procyon)
Bortezomib (inhibidor de proteosomas, Millennium)	Doranidazole (potenciador de la apoptosis, Pola)
SRL-172 (estimulantes de células T, SR Pharma)	CHS-828 (agente citotóxico, Leo)
TLK-286 (inhibidor de la glutatión-S-transferasa, Telik)	Ácido trans-retinoico (diferenciador, NIH)
PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics)	MX6 (potenciador de la apoptosis, MAXIA)
Midostaurina (inhibidor de PKC,	Apomina (potenciador de la apoptosis, ILEX Oncology)

	Novartis)	Urocidina (potenciador de la apoptosis, Bioniche)
	Briostatina-1 (estimulantes de PKC, GPC Biotech)	Ro-31-7453 (potenciador de la apoptosis, La Roche)
	CDA-II (potenciador de la apoptosis, Everlife)	Brostalicina (potenciador de la apoptosis, Pharmacia)
	SDX-101 (potenciador de la apoptosis, Salmedix)	
	Ceflatonina (potenciador de la apoptosis, ChemGenex)	

5 En una realización preferida se administra un producto de la invención en combinación con uno o más agentes antitumorales conocidos, como los siguientes: moduladores de receptores de estrógenos, moduladores de receptores de andrógenos, moduladores de los receptores retinoides, citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la prenil-proteíntransferasa, inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa e inhibidores de la angiogénesis.

Los productos de la invención están especialmente bien adaptados para la administración en combinación con radioterapia. Los efectos sinérgicos de la inhibición de VEGF en combinación con radioterapia son conocidos por el experto en la materia (WO 00/61186).

10 El término “moduladores de receptores de estrógenos” a lo largo de la presente invención se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión del estrógeno a los receptores de estrógenos, independientemente del modo de acción. Son ejemplos no limitantes de moduladores de receptores de estrógenos tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY 117081, toremifeno, fulvestrant, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il)]fenil-2,2-dimetil-propanoato, 4,4'-dihidroxibenzofenon-2,4-dinitrofenilhidrazona y SH646.

15 El término “moduladores de receptores de andrógenos” a lo largo de la presente invención se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de andrógenos a los receptores de andrógenos, independientemente del modo de acción. Son ejemplos no limitantes de moduladores de receptores de andrógenos finasterida y otros inhibidores de la 5-alfa-reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona.

20 El término “moduladores de receptores de retinoides” a lo largo de la presente invención se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de retinoides a los receptores de retinoides, independientemente del modo de acción. Son ejemplos no limitantes de moduladores de receptores retinoides bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, alfa-difluorometilornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida y N-4-carboxifenilretinamida.

25 El término “citotóxicos” a lo largo de la presente invención se refiere a compuestos que desencadenan principalmente la muerte celular mediante acción directa sobre la(s) función(es) celular(es) o que interfieren o inhiben la mitosis celular, como agentes alquilantes, factores de necrosis tumoral, agentes intercalantes, inhibidores de microtúbulos e inhibidores de la topoisomerasa. Son ejemplos no limitantes de citotóxicos tirapazimina, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, oxaliplatino, temozolomida, heptaplatino, estramustina, tosilato de improsulfano, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irofulveno, dexifosfamida, cis-amindicloro(2-metilpiridina)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamina)-mu-[diamin-platin(II)]bis-[diamin(cloro)platin(II)]-tetracloruro, diaricidinilespermina, trióxido de arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorubicina, idarrubicina, daunorrubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarrubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplastón, 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarmicomicina, annamicina, galarrubicina, elinafida, MEN10755 y 4-desmetoxi-3-desamino-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorrubicina (WO 00/50032).

30 Son ejemplos no limitantes de inhibidores de microtúbulos paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-8'-norvincalécoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isotionato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-bencenosulfonamida, anhidrovinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolina-t-butilamida, TDX258 y BMS188797.

Son ejemplos no limitantes de inhibidores de la topoisomerasa topotecán, hicaftamina, irinotecán, rubitecán, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-benciliden-cartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-k]acridina-2-(6H)propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo-[de]-pirano[3',4':b,7]indolizino[1,2b]quinolin-10,13(9H,15H)-diona, lurtotecán, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, fosfato de etopósido, tenipósido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxietopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a,9-hexohidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilendioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]fenantridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]-benzo[g]isoquinolin-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6H-pirazolo[4,5,1-de]-acridin-6-ona, N-[1-[2-(dietilamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxan-ten-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetil-amino)-etil)acridin-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-3-hidroxi-7H-inden[2,1-c]quinolin-7-ona y dimesna.

Son ejemplos no limitantes de agentes antiproliferativos los oligonucleótidos de ARN complementario y ADN complementario, como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 e INX3001, así como antimetabolitos como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxiluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, ocfosfato de citarabina, hidrato sódico de fosteabina, raltitrexed, paltitrexida, emitofur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidencitidina, 2'-fluorometilen-2'-desoxicidina, N-[5-(2,3-dihidrobencofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-mano-heptopiranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiacina-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutamínico, aminopterina, 5-fluorouracilo, alanosina, éster del ácido 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diaza-tetraciclo-(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ilacético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, 2'-cian-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabinofuranosilcitosina y 3-aminopiridin-2-carboxaldehído-tiosemicarbazona.

El término "agentes antiproliferativos" también comprende anticuerpos monoclonales frente a factores de crecimiento no enumerados como "inhibidores de la angiogénesis", como trastuzumab, así como agentes supresores de tumores, como p53.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención (como se describen en este documento) pueden administrarse por cualquier medio que logre la finalidad pretendida. Por ejemplo, la administración puede ser por vía oral, parenteral, tópica, enteral, intravenosa, intramuscular, inhalada, nasal, intraarticular, intraespinal, transtraqueal, transocular, subcutánea, intraperitoneal, transdérmica o bucal. Alternativamente, o de forma concurrente, la administración puede ser por vía oral. La dosis administrada dependerá de la edad, el estado de salud y el peso del receptor, el tipo de tratamiento concurrente, si lo hubiera, la frecuencia de tratamiento y la naturaleza del efecto deseado. Se prefiere la administración parenteral. Es especialmente preferida la administración oral.

Entre las formas de administración idóneas se incluyen, pero sin limitaciones, cápsulas, comprimidos, pellas, grageas, semisólidos, polvos, granulados, supositorios, pomadas, cremas, lociones, inhaladores, inyecciones, cataplasmas, geles, vendas, colirios, solución, jarabes, aerosoles, suspensión o emulsión, que pueden producirse según métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe a continuación:

Comprimidos: mezclar el principio o principios activos y los compuestos auxiliares, comprimir dicha mezcla en los comprimidos (compresión directa), granulación opcional de parte de la mezcla antes de la compresión.

Cápsulas: mezclar el principio o principios activos y los compuestos auxiliares para obtener un polvo fluido, opcionalmente, granular el polvo, rellenar las cápsulas abiertas con el polvo/granulado y cerrar las cápsulas.

Semisólidos (pomadas, geles, cremas): disolver/dispersar el principio o principios activos en un vehículo acuoso o graso; mezclar posteriormente la fase acuosa/grasa con la fase grasa/acuosa complementaria y homogeneizar (sólo las cremas).

Supositorios (por vía rectal y vaginal): disolver/dispersar el principio o principios activos en el material vehículo capaz de licuarse mediante calor (vía rectal: el material vehículo normalmente es una cera; vía vaginal: el vehículo normalmente es una solución calentada de un agente gelificante), vaciar dicha mezcla dentro de los moldes de supositorio, templar y sacar los supositorios de los moldes.

Aerosoles: dispersar/disolver el principio o principios activos en un propulsor, embotellar dicha mezcla en un nebulizador.

En general, las vías no químicas para la producción de composiciones farmacéuticas y/o preparaciones farmacéuticas comprenden las etapas de procesamiento con medios mecánicos adecuados conocidos en la técnica que transfieren uno o más productos de la invención a una forma de dosificación adecuada para su administración a

un paciente que necesita dicho tratamiento. Normalmente, la transferencia de uno o más productos de la invención a esta forma de dosificación comprende la adición de uno o más compuestos, seleccionados a partir del grupo compuesto por vehículos, excipientes, compuestos auxiliares y principios farmacéuticamente activos distintos a los productos de la invención. Entre las etapas de procesamiento idóneas se incluyen, pero sin limitaciones, combinar, moler, mezclar, granular, disolver, dispersar, homogeneizar, vaciar y/o comprimir los respectivos principios activos y no activos. Los sistemas mecánicos para realizar dichas etapas de procesamiento son conocidos en la técnica, por ejemplo, a partir de Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5ª Edición. A este respecto, los principios activos son, preferentemente, al menos un producto de la invención y uno o más compuestos adicionales distintos a los productos de la invención, que muestran propiedades farmacéuticas valiosas, preferentemente aquellos principios farmacéuticamente activos distintos a los productos de la invención, que se describen en este documento.

Especialmente idóneos para su uso oral son los comprimidos, píldoras, comprimidos recubiertos, cápsulas, polvos, granulados, jarabes, zumos o gotas, idóneos para el uso rectal son los supositorios, idóneos para su uso parenteral son las soluciones, preferentemente soluciones a base de aceite o acuosas, además de suspensiones, emulsiones o implantes, e idóneas para su uso tópico son las pomadas, cremas o polvos. Los productos de la invención también pueden liofilizarse y los liofilizados resultantes pueden utilizarse, por ejemplo, para la preparación de preparados para inyección. Las preparaciones indicadas pueden estar esterilizadas y/o contener agentes auxiliares como lubricantes, conservantes, estabilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales para modificar la presión osmótica, sustancias tamponadoras, colorantes, saborizantes y/o una diversidad de otros principios activos, por ejemplo, una o más vitaminas.

Son excipientes idóneos las sustancias orgánicas o inorgánicas, que son adecuadas para la administración enteral (por ejemplo, oral), parenteral o tópica y no reaccionan con los productos de la invención, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, alquilenglicoles, polietilenglicoles, triacetato de glicerol, gelatina, carbohidratos, como lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol o almidón (almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata), preparados de celulosa y/o fosfatos cálcicos, por ejemplo, fosfato tricálcico o hidrogenofosfato cálcico, estearato de magnesio, talco, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona y/o vaselina.

Si se desea, pueden añadirse agentes de desintegración, como los almidones mencionados anteriormente y, también, almidón carboximetilo, polivinilpirrolidona entrecruzada, agar o ácido algínico o una sal del mismo, como alginato sódico. Entre los compuestos auxiliares se incluyen, sin limitaciones, agentes de regulación del flujo y lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sales del mismo, como estearato de magnesio o estearato cálcico y/o polietilenglicol. Se proporcionan núcleos de grageas con recubrimientos adecuados, que, si se desea, sean resistentes a los jugos gástricos. Con este fin, pueden utilizarse soluciones concentradas de sacáridos, que opcionalmente pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, lacas en solución y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados. Para producir recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o proporcionar una forma de administración que ofrezca la ventaja de una acción prolongada, el comprimido, gragea o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, este último en forma de envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica, que sirve como resistencia a la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Se usan diversos materiales para estas capas o revestimientos entéricos, entre estos materiales se incluyen varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca, acetil alcohol, soluciones de preparaciones adecuadas de celulosa, como ftalato de acetilcelulosa, acetato de celulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Pueden añadirse soluciones colorantes o pigmentos a los comprimidos o a las grageas recubiertas para, por ejemplo, su identificación o para caracterizar combinaciones de dosis de compuestos activos.

Las sustancias vehículo idóneas son sustancias orgánicas o inorgánicas que son idóneas para la administración enteral (p. ej., oral) o parenteral o para la aplicación tópica y no reaccionan con los compuestos novedosos como, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, hidratos de carbono, como lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco y vaselina. En particular, para administración enteral se usan comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, jarabes, suspensiones, gotas o supositorios, para administración parenteral se usan suspensiones, preferentemente soluciones oleosas o acuosas, además de suspensiones, emulsiones o implantes y para aplicación tópica se usan pomadas, cremas o polvos. Los productos de la invención también pueden liofilizarse y los liofilizados obtenidos pueden usarse, por ejemplo, para la producción de preparados para inyección.

Las preparaciones indicadas pueden esterilizarse y/o pueden contener excipientes, como compuestos lubricantes, conservantes, estabilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales que afectan a la presión osmótica, sustancias tamponadoras, colorantes, saborizantes y/o aromatizantes. También pueden contener, si se desea, uno o más compuestos activos adicionales, por ejemplo, una o más vitaminas.

Entre otras preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral, se incluyen cápsulas duras de gelatina, así como cápsulas blandas selladas de gelatina y un plastificador, como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los compuestos activos en forma de gránulos que pueden mezclarse con cargas como lactosa, aglutinantes como almidones, y/o lubricantes como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las

5 cápsulas blandas, los compuestos activos preferentemente se disuelven o se suspenden en líquidos adecuados, como aceites grasos o parafina líquida. Además, pueden añadirse estabilizantes.

Las formas líquidas en las que las composiciones novedosas de la presente invención pueden incorporarse para su administración por vía oral incluyen jarabes con el sabor adecuado, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones con sabores de aceites comestibles, como aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Entre los agentes dispersantes o de suspensión para suspensiones acuosas se incluyen gomas sintéticas y naturales como goma de tragacanto, de acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

10

Formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen suspensiones de compuestos activos como suspensiones oleosas para inyección. Entre los disolventes o vehículos lipófilos adecuados se incluyen ácidos grasos, por ejemplo, el aceite de sésamo, o ésteres sintéticos de ácidos grasos, por ejemplo, oleato de etilo o triglicéridos o polietilenglicol 400 (los compuestos son solubles en PEG-400).

15

Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumenten la viscosidad de la suspensión como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, sorbitol y/o dextrano, opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes.

Para su administración como aerosol de inhalación es posible utilizar aerosoles en los cuales el principio activo se disuelve o se suspende en un gas propulsor o en una mezcla de gas propulsor (por ejemplo, CO₂ o clorofluorocarbonos). El principio activo se utiliza de forma ventajosa aquí en forma micronizada, en cuyo caso, pueden estar presentes uno o más disolventes adicionales fisiológicamente aceptables como, por ejemplo, etanol. Pueden administrarse soluciones para inhalación con la ayuda de inhaladores convencionales.

20

Entre las preparaciones farmacéuticas posibles que pueden usarse por vía rectal se incluyen, por ejemplo, supositorios, que están compuestos de una combinación de uno o más compuestos activos con una base para supositorios. Las bases idóneas para supositorios son, por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos, o hidrocarburos parafínicos. Además, también es posible usar cápsulas rectales de gelatina que están compuestas por una combinación de los compuestos activos con una base. Entre los posibles materiales base se incluyen, por

25 ejemplo, triglicéridos líquidos, polietilenglicoles o hidrocarburos parafínicos.

30

Las preparaciones farmacéuticas pueden emplearse como medicamentos en medicina humana y veterinaria. Según se usa en este documento, el término "cantidad eficaz" significa que la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que, de hecho, el investigador o el médico está buscando. Adicionalmente, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, produce una mejora del tratamiento, curación, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto adverso, o una disminución de la velocidad de progresión de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar una función fisiológica normal. Dicha cantidad terapéuticamente eficaz de uno o varios de los productos de la invención es conocida para el experto en la materia o puede determinarse fácilmente mediante métodos estándar conocidos en la técnica.

35

40

Los productos de la invención y los principios farmacológicamente activos adicionales generalmente se administran de manera análoga a las preparaciones comerciales. Normalmente, las dosis idóneas que son terapéuticamente eficaces están dentro del intervalo entre 0,0005 mg y 1000 mg, preferentemente entre 0,005 mg y 500 mg y, especialmente, entre 0,5 y 100 mg por unidad de dosis. La dosis diaria está, preferentemente, entre

45 aproximadamente 0,001 mg/kg y 10 mg/kg de peso corporal.

Los expertos en la materia apreciarán fácilmente que los niveles de dosis pueden variar en función del compuesto específico, la gravedad de los síntomas y la susceptibilidad del sujeto a los efectos adversos. Algunos de los compuestos específicos son más potentes que otros. Los expertos en la materia pueden determinar fácilmente las dosis preferidas de un compuesto dado mediante una diversidad de medios. Un sistema preferido es medir la potencia fisiológica de un compuesto dado.

50

Para los fines de la presente invención, se considera que están incluidas todas las especies de mamíferos. En una realización preferida, dichos mamíferos se seleccionan del grupo compuesto por "primate, humano, roedor, equino, bovino, canino, felino, animales domésticos, reses, ganado, mascotas, vaca, oveja, cerdo, cabra, caballo, poni, burro, burdégano, mulo, liebre, conejo, gato, perro, cobaya, hámster, rata y ratón". Más preferentemente, estos

mamíferos son humanos. Los modelos animales son de interés para los investigadores experimentales, ya que proporcionan un modelo para el tratamiento de enfermedades humanas.

La dosis específica para el paciente individual depende, sin embargo, de una multitud de factores, por ejemplo, de la eficacia de los compuestos específicos empleados, edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, tipo de dieta, tiempo y vía de administración, velocidad de excreción, tipo de administración y forma de dosificación que se va a administrar, la combinación farmacéutica y la gravedad del trastorno en particular al que se refiere el tratamiento. La dosis eficaz terapéutica específica para el paciente individual puede determinarse fácilmente mediante experimentación de rutina, por ejemplo, por el médico o facultativo, que aconseja o es responsable del tratamiento terapéutico.

En el caso de muchos trastornos, la susceptibilidad de una célula en particular al tratamiento con los compuestos en cuestión puede determinarse mediante pruebas *in vitro*. Normalmente, se combina un cultivo de las células con el compuesto en cuestión a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo suficiente como para que los principios activos muestren una reacción relevante, normalmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para el análisis *in vitro* pueden usarse cultivos celulares de una muestra de biopsia.

El objetivo de la presente invención se ha alcanzado sorprendentemente en otro aspecto al proporcionar un proceso para la fabricación de la modificación cristalina A1 de anhídrido de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona que comprende las etapas:

(a) disolver o dispersar 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona (base libre) o una o más sales de la misma en un disolvente o mezcla de disolventes, preferentemente 2-propanol o cloroformo, opcionalmente bajo agitación,

(b) convertir 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona (base libre) o una o más sales de la misma en la correspondiente sal de dihidrogenofosfato mediante la adición de una solución acuosa o etanólica de ácido fosfórico, opcionalmente bajo agitación,

(c) agitar la dispersión resultante de la etapa (b) a temperatura ambiente durante una o más horas o días, preferentemente durante 1 o 2 horas,

(d) recuperar el anhídrido de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona precipitado por filtración, opcionalmente lavar posteriormente con un disolvente o mezcla de disolventes, y opcionalmente secar a continuación, preferentemente al vacío, opcionalmente a temperatura elevada T, preferentemente entre 30°C y 95°C, más preferentemente 70°C.

En el curso de la presente invención, los términos "temperatura elevada" y "temperatura elevada T o T_x (donde x = 1, 2, 3 etc.)" se refieren a una temperatura individual específica para una etapa o subetapa dada del proceso que es independiente de cualquier otra "temperatura elevada" y que puede ser cualquier temperatura dentro del intervalo de temperaturas desde "por encima de la temperatura ambiente" a "temperatura de ebullición" de un disolvente dado o mezcla de disolventes y/o "temperatura de fusión" de un sólido, reactivo, intermedio o producto dados o mezcla de los mismos, lo que sea aplicable en cada caso.

En el curso de la presente invención, el término "una o más sales de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona (base libre)" se refiere a todo tipo de sales, preferentemente sales farmacéuticamente aceptables, de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona (base libre), que incluye, pero no se limita a, acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencensulfonato (besilato), bisulfato, bisulfato, bromuro, butirato, bampforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, galactato, galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isotionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metansulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalinsulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato y ftalato.

En el curso de la presente invención el término "un disolvente o una mezcla de disolventes" se refiere a todo tipo de disolventes, preferentemente disolventes orgánicos y agua, más preferentemente disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables y agua, lo que incluye pero no se limita a, metanol, etanol, 2-propanol, n-butanol, isobutanol, acetona, metiletilcetona, acetato de etilo, 1,4-dioxano, éter dietílico, MTBE, THF, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, DMF, ciclohexano, ciclopentano, n-hexano, n-heptano, n-pentano, tolueno, o-xileno, p-xileno, DMSO, piridina, ácido acético, anisol, acetato de butilo, cumeno, formato de etilo, ácido fórmico, acetato de iso-butilo, acetato de iso-propilo, acetato de metilo, 3-metil-1-butanol, metilisobutilcetona, 2-metil-1-propanol, 1-pentanol,

acetato de propilo, etilenglicol y 1-metil-2-pirrolidona, así como cualquier tipo de mezcla de dos o más disolventes, preferentemente mezclas binarias, más preferentemente mezclas de agua y un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable.

5 El objetivo de la presente invención se ha alcanzado sorprendentemente en otro aspecto al proporcionar un proceso para la fabricación de la modificación cristalina A1 de anhidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona que comprende las etapas:

- (a) dispersar 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona (base libre) o una o más sales de la misma en un disolvente o mezcla de disolventes, preferentemente en agua, y la adición de una solución acuosa de ácido fosfórico, opcionalmente bajo agitación,
- 10 (b) calentar la dispersión resultante de la etapa (a) a temperatura elevada T1, preferentemente entre 30°C y 95°C, más preferentemente a 50°C, opcionalmente bajo agitación, y enfriar la solución resultante, preferentemente hasta entre 0°C y 40°C, más preferentemente a 20°C, opcionalmente bajo agitación, antes de diluirla con un disolvente o una mezcla de disolventes, preferentemente acetona, opcionalmente bajo agitación,
- 15 (c) agitar la dispersión resultante de la etapa (b) entre 0°C y 40°C, preferentemente 10°C, hasta que la cristalización se complete y/o incubarla a temperatura ambiente durante una o más horas o días, opcionalmente bajo agitación,
- (d) recuperar el anhidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona precipitado por filtración, opcionalmente enfriar la dispersión resultante de la etapa (c) hasta entre 0°C y 20°C, preferentemente 5°C, previamente a la filtración opcionalmente bajo agitación, lavar posteriormente de forma opcional con un disolvente o mezcla de disolventes, preferentemente acetona, y posteriormente secar opcionalmente, preferentemente al vacío, opcionalmente a temperatura elevada T2, preferentemente entre 30°C y 95°C, más preferentemente 70°C,
- 20 (e) opcionalmente, hervir los cristales secos resultantes de la etapa (d) en un disolvente o mezcla de disolventes, preferentemente etanol, en forma de dispersión durante uno o más minutos, preferentemente 30 minutos, y recuperarlos por filtración de la dispersión caliente.
- 25

El objetivo de la presente invención se ha alcanzado sorprendentemente en otro aspecto al proporcionar un proceso para la fabricación de la modificación cristalina A1 de anhidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona que comprende las etapas:

- 30 (a) dispersar 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona (base libre) o una o más sales de la misma en una mezcla de disolventes, preferentemente en mezclas agua:acetona, y adición de una solución acuosa de ácido fosfórico, opcionalmente bajo agitación,
- (b) calentar la dispersión resultante de la etapa (a) a temperatura elevada T1, preferentemente entre 30°C y 95°C, más preferentemente 55°C, opcionalmente bajo agitación, y enfriar la solución resultante, preferentemente hasta entre 0°C y 50°C, opcionalmente bajo agitación, con una velocidad de enfriamiento definida, preferentemente 0,1-1 K/min, más preferentemente 0,1-0,3 K/min, opcionalmente bajo agitación, hasta que empiece la cristalización,
- 35 (c) enfriar adicionalmente la dispersión resultante de la etapa (b) preferentemente hasta entre -20°C y 0°C, más preferentemente -10°C, opcionalmente bajo agitación, con una velocidad de enfriamiento definida, preferentemente 0,1-1 K/min, más preferentemente 0,1-0,3 K/min, opcionalmente bajo agitación,
- 40 (d) agitar la dispersión resultante de la etapa (c) entre -20°C y 40°C, preferentemente -10° C, hasta completar la cristalización,
- (e) recuperar el anhidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona cristalizado por filtración, opcionalmente lavar posteriormente con un disolvente o una mezcla de disolventes, preferentemente acetona, y opcionalmente secar a continuación, preferentemente al vacío, opcionalmente a temperatura elevada T2, preferentemente entre 30°C y 95°C, más preferentemente a 70°C.
- 45

50 El objetivo de la presente invención se ha alcanzado sorprendentemente en otro aspecto al proporcionar un proceso para la fabricación de la modificación cristalina H1 de dihidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona que comprende las etapas:

- (a) esparcir la modificación cristalina A1 de anhídrido de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona sobre una superficie, preferentemente una superficie bordeada de un contenedor, más preferentemente una placa Petri, e incubarla posteriormente en un desecador sellado con agua o soluciones acuosas salinas con una humedad relativa definida (HR), preferentemente 80-100% HR, más preferentemente 90-100% HR, durante uno o más días o semanas.

El objetivo de la presente invención se ha alcanzado sorprendentemente en otro aspecto al proporcionar un proceso para la fabricación de la modificación cristalina H1 de dihidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona que comprende las etapas:

- (a) dispersar la modificación cristalina A1 de anhídrido de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en una mezcla de dos o más disolventes, preferentemente una mezcla binaria de agua y un disolvente orgánico, donde el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en: "metanol, etanol, 2-propanol, acetona, THF y acetonitrilo", opcionalmente bajo agitación, y agitar la dispersión resultante a temperatura elevada T1, preferentemente entre 30°C y 95°C, más preferentemente 50°C, durante uno o más días o semanas,
- (b) recuperar el dihidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona precipitado por filtración, opcionalmente lavar posteriormente con un disolvente o mezcla de disolventes, y opcionalmente secar a continuación, preferentemente al vacío, opcionalmente a temperatura elevada T2, preferentemente entre 30°C y 95°C, más preferentemente a 70°C.

El objetivo de la presente invención se ha alcanzado sorprendentemente en otro aspecto al proporcionar un proceso para la fabricación de la modificación cristalina NF3 de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona que comprende las etapas:

- (a) dispersar la modificación cristalina A1 de anhídrido de dihidrogenofosfato 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en una mezcla de dos o más disolventes, preferentemente una mezcla binaria, donde los disolventes se seleccionan preferentemente del grupo consistente en: "agua, metanol, etanol, 2-propanol, acetona, THF, acetonitrilo y 1,4-dioxano", opcionalmente bajo agitación, y posteriormente evaporar la mezcla de dos o más disolventes a temperatura ambiente o temperatura elevada T1, preferentemente entre 30°C y 95°C, más preferentemente 50°C, hasta que ocurra la cristalización,
- (b) recuperar el hidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona precipitado por filtración, opcionalmente lavar posteriormente con un disolvente o mezcla de disolventes, y opcionalmente secar a continuación, preferentemente al vacío, opcionalmente a temperatura elevada T2, preferentemente entre 30°C y 95°C, más preferentemente 70°C.

El objetivo de la presente invención se ha alcanzado sorprendentemente en otro aspecto al proporcionar un proceso para la fabricación de la modificación cristalina NF5 de hidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona que comprende las etapas:

- (a) disolver la modificación cristalina A1 de anhídrido de dihidrogenofosfato 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en una mezcla binaria de disolvente, preferentemente agua:metanol, más preferentemente en una relación 1:1 (v:v), y evaporar rápidamente la mezcla de disolventes a temperatura elevada, preferentemente 40-80 °C, más preferentemente 60°C, al vacío hasta obtener un precipitado,
- (b) opcionalmente esparcir el precipitado obtenido del paso (a) en forma de polvo sobre una superficie, preferentemente una superficie bordeada de un contenedor, más preferentemente una placa Petri, y posteriormente incubarlo en un desecador sellado con agua o soluciones acuosas salinas con una humedad relativa definida (HR), preferentemente 80-100% HR, más preferentemente 90-100% HR, durante uno o más días o semanas.

El objetivo de la presente invención se ha alcanzado sorprendentemente en otro aspecto al proporcionar un proceso para la fabricación de la modificación cristalina NF5 de hidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona que comprende las etapas:

- (a) esparcir la forma cristalina NF3 de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona como un polvo sobre una superficie, preferentemente una superficie bordeada de un contenedor, más preferentemente una placa Petri, e incubarla posteriormente en

un desecador sellado con agua o soluciones acuosas salinas con una humedad relativa definida (HR), preferentemente 80-100% HR, más preferentemente 90-100% HR, durante uno o más días o semanas.

Breve descripción de las figuras

- 5 La **Figura 1** muestra el difractograma de rayos X de polvo de la modificación cristalina A1 de anhidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona.
- La **Figura 2** muestra los datos estructurales de rayos X de un monocristal de la modificación cristalina A1 de anhidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona visto a lo largo del eje b.
- La **Figura 3** muestra el espectro IR-TF de la modificación cristalina A1 de anhidrato de dihidrogenofosfato
- 10 La **Figura 4** muestra el espectro Raman-FT de la modificación cristalina A1 de anhidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona.
- La **Figura 5** muestra el perfil de barrido DSC (Perkin-Elmer Diamond DSC, 5 K/min, purga de gas nitrógeno 50 mL/min) de la modificación cristalina A1 de anhidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona.
- 15 La **Figura 6** muestra el perfil de barrido TGA (Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/min, purga de gas nitrógeno 50 mL/min) de la modificación cristalina A1 de anhidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona.
- La **Figura 7** muestra la isoterma de sorción de vapor de agua (25° C) (SMS DVS 1) de la modificación cristalina A1, tipo a, de anhidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona.
- 20 La **Figura 8** muestra la isoterma de sorción de vapor de agua (25° C) (SMS DVS 1) de la modificación cristalina A1, tipo b, de anhidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona.
- La **Figura 9** muestra el difractograma de rayos X de polvo de la modificación cristalina H1 de dihidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona.
- 25 La **Figura 10** muestra los datos estructurales de rayos X de un monocristal de la modificación cristalina H1 de dihidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona.
- La **Figura 11** muestra el espectro IR-TF de la modificación cristalina H1 de dihidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona.
- 30 La **Figura 12** muestra el perfil de barrido DSC (Perkin-Elmer Diamond DSC, 5 K/min, purga de gas nitrógeno 50 mL/min) de la modificación cristalina H1 de dihidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona.
- La **Figura 13** muestra el perfil de barrido TGA (Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/min, purga de gas nitrógeno 50 mL/min) de la modificación cristalina H1 de dihidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona.
- 35 La **Figura 14** muestra la isoterma de sorción de vapor de agua (25° C) (SMS DVS 1) de la modificación cristalina H1 de dihidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona.
- 40 La **Figura 15** muestra el difractograma de rayos X de polvo de la modificación cristalina NF3 de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona.
- La **Figura 16** muestra el espectro IR-TF de la modificación cristalina NF3 de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona.

La **Figura 17** muestra el espectro Raman-TF de la modificación cristalina NF3 de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona.

5 La **Figura 18** muestra el perfil de barrido DSC (Perkin-Elmer Diamond DSC, 5 K/min, purga de gas nitrógeno 50 mL/min) de la modificación cristalina NF3 de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona.

La **Figura 19** muestra el perfil de barrido TGA (Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/min, purga de gas nitrógeno 50 mL/min) de la modificación cristalina NF3 de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona.

10 La **Figura 20** muestra la isoterma de sorción de vapor de agua (25° C) (SMS DVS Intrinsic) de la modificación cristalina NF3 de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona.

La **Figura 21** muestra el difractograma de rayos X de polvo de la modificación cristalina NF5 de hidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona.

15 La **Figura 22** muestra el perfil de barrido DSC (Perkin-Elmer Diamond DSC, 5 K/min, purga de gas nitrógeno 50 mL/min) de la modificación cristalina NF5 de hidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona.

La **Figura 23** muestra el perfil de barrido TGA (Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/min, purga de gas nitrógeno 50 mL/min) de la modificación cristalina NF5 de hidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona.

20 La **Figura 24** muestra la isoterma de sorción de vapor de agua (25° C) (SMS DVS Intrinsic) de la modificación cristalina NF5 de hidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona.

25 Incluso sin más detalles, cabe suponer que una persona experta en la materia podrá utilizar la descripción anterior en su sentido más amplio. Por ello, las realizaciones preferidas deben considerarse meras descripciones y en modo alguno restrictivas.

Los contenidos de todas las referencias citadas se incorporan aquí como referencia en su totalidad. La invención se explica con más detalles mediante los ejemplos siguientes sin que, no obstante, se vea restringida por los mismos.

Ejemplos

Ejemplo 1:

30 Producción de anhidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en su modificación cristalina A1

Método 1

35 Aprox. 118 mg de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona (base libre) se disolvieron en aprox. 7 ml de 2-propanol caliente. Después de la adición de aprox. 0,017 ml de una solución acuosa de ácido fosfórico (85%), se produjo la precipitación. La dispersión se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y posteriormente se filtró. Los cristales resultantes se secaron al vacío a 70° C.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,50 (m, 4H + DMSO), 2,75 (t, 2H), 3,57 (t, 4H), 3,87 (s, 3H), 4,30 (t, 2H), 5,34 (s, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,21 (m, 2H), 8,28 (m, 1H), 8,65 (s, 2H).

Cromatografía iónica: Fosfato 19,3 % en peso (equivalente a una relación molar ácido:base de 1,14)

40 Método 2

Aprox. 500 mg de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona (base libre) se disolvieron en aprox. 10 ml de cloroformo. Después de la adición de aprox. 2,1 ml de una solución etanólica de ácido fosfórico (0,5 mmol/l), la dispersión se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtró y los cristales recogidos se secaron al vacío a 70°C.

ES 2 434 247 T3

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,55 (m, 4H), 2,80 (t, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 4,33 (t, 2H), 5,35 (s, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,23 (m, 2H), 8,30 (m, 1H), 8,65 (s, 2H).

Cromatografía iónica: Fosfato 14,9 % en peso (equivalente a una relación molar ácido:base de 0,88)

Método 3

- 5 Aprox. 354 g de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona (base libre) se dispersaron en aprox. 450 ml de agua DI a 23°C. Después de la adición de aprox. 57,3 ml de una solución acuosa de ácido fosfórico (85%), la dispersión se calentó a 50°C dando como resultado una disolución clara. La disolución se enfrió a 20°C, y se diluyó en aprox. 1,2 l de acetona, provocando la cristalización. La dispersión se agitó a 10°C hasta que se completó la cristalización. La dispersión se dejó durante varios días a temperatura ambiente y posteriormente se enfrió a 5°C y se filtró. Los cristales resultantes se lavaron con acetona y se secaron al vacío a 70°C. Los cristales secos se hirvieron posteriormente en etanol en forma de dispersión durante 30 minutos, y se filtraron de la dispersión caliente.

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,50 (m, 4H + DMSO), 2,74 (t, 2H), 3,58 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 4,32 (t, 2H), 5,34 (s, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,22 (m, 2H), 8,28 (m, 1H), 8,65 (s, 2H).

- 15 Cromatografía iónica: Fosfato 19,5 % en peso (equivalente a una relación molar ácido:base de 1,15)

Método 4

- 20 Aprox. 1,1 kg de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona (base libre) se dispersaron en aprox. 1,37 l de agua DI a 23°C. Después de la adición de aprox. 240 ml de una solución acuosa de ácido fosfórico (85%), la dispersión se calentó a 50°C dando como resultado una disolución clara. La disolución se enfrió a 20°C, y se diluyó lentamente en aprox. 1 l de acetona bajo agitación, provocando el comienzo de la cristalización. Se añadieron lentamente otros aprox. 3 l de acetona, dando como resultado una dispersión blanca que se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La dispersión se filtró, y los cristales resultantes se lavaron con acetona y se secaron al vacío a 70°C.

- 25 RMN ^1H (DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,50 (m, 4H + DMSO), 2,74 (t, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 4,30 (t, 2H), 5,34 (s, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,22 (m, 2H), 8,28 (m, 1H), 8,64 (s, 2H).

Cromatografía iónica: Fosfato 16,8 % en peso (equivalente a una relación molar ácido:base de 0,99)

Método 5

- 30 Aprox. 100 g de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona (base libre) se dispersaron en aprox. 171,4 g de agua DI a 23°C. Después de la adición de aprox. 36,55 g de una solución acuosa de ácido fosfórico (85%), la solución se filtró. El filtrado resultante se diluyó con aprox. 331,05 g de acetona, dando como resultado una dispersión. La dispersión se calentó a 55°C, dando como resultado una solución clara. La solución se enfrió a -10°C con una velocidad de enfriamiento definida de 0,3 K/min, dando como resultado una dispersión, la cual se resuspendió a -10°C durante una hora. La dispersión se filtró, y los cristales resultantes se lavaron con acetona y se secaron al vacío a 70°C.

- 35 RMN ^1H (500 MHz, DMSO) δ = 8,64 (s, 2H), 8,31 - 8,26 (m, 1H), 8,25 - 8,19 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,81 (d, $J=9,6$, 1H), 7,53 - 7,38 (m, 2H), 7,05 (d, $J=9,6$, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,31 (t, $J=5,6$, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,65 - 3,52 (m, 4H), 2,75 (t, $J=5,6$, 2H), 2,50 (m, 4H)

Cromatografía iónica: Fosfato 17,7 % en peso (equivalente a una relación molar ácido:base de 1,04)

Método 6

- 40 Aprox. 15,2 kg de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona (base libre) se dispersaron en aprox. 31 kg de agua DI a $T < 30$ °C. Después de la adición de aprox. 5,5 kg de una solución acuosa de ácido fosfórico (85%), la solución se suspendió durante 30 minutos y posteriormente se filtró. El filtrado resultante se diluyó a 25°C con aprox. 55,8 kg de acetona, dando como resultado una dispersión. La dispersión se calentó a 62°C, dando como resultado una solución clara. La disolución se enfrió a 50°C (temperatura de la camisa termostática) con una velocidad de enfriamiento definida de 0,1 K/min, y se suspendió durante aprox. 6,5 horas, hasta conseguir una dispersión turbia. La dispersión se enfrió de nuevo a -10° C (temperatura de la camisa termostática) con una velocidad definida de enfriamiento de 0,1 K/min, y se resuspendió durante aprox. 1

hora a esta temperatura. La dispersión se filtró, y los cristales resultantes se lavaron con acetona y se secaron al vacío a 70°C.

5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO): δ = 8,65 (s, 2H), 8,35 - 8,26 (m, 1H), 8,25 - 8,19 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,89 (d, J=9,6, 1H), 7,53 - 7,38 (m, 2H), 7,06 (d, J=9,6, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,33 (t, J=5,5, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,69 - 3,52 (m, 4H), 2,82 (t, J=5,4, 2H), 2,64 - 2,53 (m, 4H).

Cromatografía iónica: Fosfato 17,1 % en peso (equivalente a una relación molar ácido:base de 1,01)

Ejemplo 2:

Producción de dihidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en su modificación cristalina H1

10 Método 1

Aprox. 400 mg de anhídrido de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en su modificación cristalina A1 se esparcieron en una placa Petri y se colocaron en un desecador cerrado con agua DI pura (100% humedad relativa en la atmósfera) durante 2 semanas.

15 RMN ¹H(DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,50 (m, 4H + DMSO), 2,74 (t, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 4,30 (t, 2H), 5,34 (s, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,22 (m, 2H), 8,29 (m, 1H), 8,65 (s, 2H).

Cromatografía iónica: Fosfato 17,1 % en peso (equivalente a una relación molar ácido:base de 1,08 basada en la sal de fosfato con un contenido observado de agua como se especifica abajo).

Valoración Karl-Fischer: 6,5% en peso de agua.

Método 2

20 Aprox. 45 mg de anhídrido de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en su modificación cristalina A1 se dispersaron en aprox. 0,2 ml de una mezcla binaria de agua DI/etanol (1:1, v/v), y se agitaron como suspensión a 50°C a 1000 rpm durante 7 días. La dispersión se filtró entonces y los cristales resultantes se secaron en condiciones ambiente en el filtro.

Método 3

25 Aprox. 45 mg de anhídrido de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en su modificación cristalina A1 se dispersaron en aprox. 0,2 ml de una mezcla binaria de agua DI/metanol (1:1, v/v), y se agitaron como suspensión a 50°C a 1000 rpm durante 7 días. La dispersión se filtró entonces y los cristales resultantes se secaron en condiciones ambiente en el filtro.

Método 4

30 Aprox. 50 mg de anhídrido de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en su modificación cristalina A1 se dispersaron en aprox. 0,2 ml de una mezcla binaria de agua DI/2-propanol (1:1, v/v), y se agitaron como suspensión a 50°C a 1000 rpm durante 7 días. La dispersión se filtró entonces y los cristales resultantes se secaron en condiciones ambiente en el filtro.

Método 5

35 Aprox. 30 mg de anhídrido de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en su modificación cristalina A1 se dispersaron en aprox. 0,2 ml de una mezcla binaria de agua DI/acetona (1:1, v/v), y se agitaron como suspensión a 50°C a 1000 rpm durante 7 días. La dispersión se filtró entonces y los cristales resultantes se secaron en condiciones ambiente en el filtro.

Método 6

40 Aprox. 65 mg de anhídrido de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en su modificación cristalina A1 se dispersaron en aprox. 0,2 ml de una mezcla binaria de agua DI/THF (1:1, v/v), y se agitaron como suspensión a 50°C a 1000 rpm durante 7 días. La dispersión se filtró entonces y los cristales resultantes se secaron en condiciones ambiente en el filtro.

Método 7

- 5 Aprox. 50 mg de anhídrido de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en su modificación cristalina A1 se dispersaron en aprox. 0,15 ml de una mezcla binaria de agua DI/acetronitrilo (1:1, v/v), y se agitaron como suspensión a 50°C a 1000 rpm durante 7 días. La dispersión se filtró entonces y los cristales resultantes se secaron en condiciones ambiente en el filtro.

Ejemplo 3:

Producción de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en su modificación cristalina NF3

Método 1

- 10 Aprox. 30 mg de anhídrido de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en su modificación cristalina A1 se disolvieron en aprox. 3 ml de una mezcla binaria de agua DI/etanol (1:1, v/v). La cristalización se produjo tras la evaporación del disolvente en condiciones ambiente. Los cristales se aislaron por filtración y se secaron en condiciones ambiente en el filtro.

Método 2

- 15 Aprox. 155 mg de anhídrido de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en su modificación cristalina A1 se disolvieron en aprox. 15 ml de una mezcla binaria de agua DI/1,4-dioxano (1:1, v/v). La cristalización se produjo tras la evaporación del disolvente a 50°C. Los cristales se aislaron por filtración y se secaron en condiciones ambiente en el filtro.

- 20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO): δ = 8,63 (s, 2H), 8,31 - 8,26 (m, 1H), 8,25 - 8,18 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (d, J=9,6, 1H), 7,55 - 7,40 (m, 2H), 7,05 (d, J=9,6, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,31 (t, J=5,6, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,80 - 3,30 (m, 4H), 2,74 (t, J=5,5, 2H), 2,50 (m, 4H)

Cromatografía iónica: Fosfato 16,0 % en peso (equivalente a una relación molar ácido:base de 0,94).

Ejemplo 4:

- 25 Producción de hidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en su modificación cristalina NF5

Método 1

- 30 Aprox. 100 mg de anhídrido de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en su modificación cristalina A1 se disolvieron en aprox. 1 ml de una mezcla binaria de agua DI/metanol (1:1, v/v). La solución se calentó a 60°C, y simultáneamente se evacuó por evaporación rápida del disolvente. El precipitado resultante se esparció en forma de polvo sobre una placa Petri y posteriormente se incubó en un desecador sellado con una solución salina saturada de KNO₃ (94% HR) durante varios días.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO): δ = 8,64 (s, 2H), 8,31 - 8,25 (m, 1H), 8,25 - 8,19 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (d, J=9,6, 1H), 7,52 - 7,38 (m, 2H), 7,04 (d, J=9,6, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,30 (t, J=5,6, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,66 - 3,50 (m, 4H), 2,73 (t, J=5,6, 2H), 2,50 (m, 4H).

- 35 Cromatografía iónica: Fosfato 14,8 % en peso (equivalente a una relación molar ácido:base de 0,94 basada en la sal de fosfato con un contenido observado de agua como se especifica abajo).

Valoración Karl-Fischer: 7,3% en peso de agua.

Método 2:

- 40 Aprox. 100 mg de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en su modificación cristalina NF3 se esparcieron en una placa Petri y posteriormente se incubaron en un desecador sellado con una disolución salina saturada de KNO₃ (94% HR) durante varios días.

Ejemplo 5:

Caracterización estructural y físico-química de anhidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en su modificación cristalina A1

- 5 Un patrón de difracción de rayos X (DRX) de polvo de la modificación cristalina A1 se obtuvo por técnicas estándar como las descritas en Farmacopea Europea, 6ª Edición, capítulo 2.9.33. La modificación cristalina A1 se caracteriza por el difractograma de rayos X de polvo (radiación Cu-K α_1 , $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$, difractómetro Stoe StadiP 611 KL) representado en la **Figura 1**.

La modificación cristalina A1 está caracterizada por los siguientes datos de DRX:

Lista de picos del difractograma de rayos X de polvo:

Nº de pico	d/Å	2θ (radiación Cu-K α_1) $\pm 0,1^\circ$	Índices (h, k, l)
1	27,45	3,2	(2, 0, 0)
2	13,62	6,5	(4, 0, 0)
3	9,02	9,8	(6, 0, 0)
4	6,75	13,1	(8, 0, 0)
5	6,15	14,4	(-2, 0, 2)
6	5,59	15,8	(-6, 0, 2)
7	5,07	17,5	(-8, 0, 2)
8	4,81	18,4	(9, 1, 0)
9	4,72	18,8	(-9, 1, 1)
10	4,55	19,5	(6, 0, 2)
11	4,06	21,9	(8, 0, 2)
12	3,75	23,7	(11, 1, 1)
13	3,68	24,2	(2, 2, 1)
14	3,37	26,4	(3, 1 3)
15	3,16	28,2	(-15, 1, 2)

- 10 Los datos de la estructura de rayos X del monocristal se obtuvieron también en la modificación cristalina A1 (Difractómetro XCalibur de Oxford Diffraction con monocromador de grafito y detector CCD usando radiación Mo K α a 301 K). La estructura del monocristal de la modificación cristalina A1 vista a lo largo del eje b se muestra en la **Figura 2**.

- 15 La modificación cristalina A1 cristaliza en el grupo espacial monoclinico C2/c con los siguientes parámetros de red cristalina $a = 55,1 \text{ \AA}$, $b = 7,9 \text{ \AA}$, $c = 12,2 \text{ \AA}$, y $\beta = 102,2^\circ$ (con $\alpha = \gamma = 90^\circ$). A partir de la estructura del monocristal es obvio que la modificación cristalina A1 representa una forma anhidra.

La modificación cristalina A1 se caracterizó adicionalmente por espectroscopia IR y Raman. Los espectros de Raman-TF e IR-TF se obtuvieron mediante técnicas estándar como las descritas en Farmacopea Europea, 6ª Edición, capítulo 2.02.24 y 2.02.48. Para la medición de los espectros de IR-TF y Raman-TF se utilizaron los

espectrómetros Bruker Vector 22 y Bruker RFS 100. Los espectros IR-TF se corrigieron con la línea de base utilizando el software Bruker OPUS. Los espectros Raman-TF se corrigieron vectorialmente utilizando el mismo software.

5 Un espectro IR-TF se obtuvo utilizando una pastilla de KBr como técnica de preparación de muestra. El espectro IR-TF se muestra en la **Figura 3** y las posiciones de las bandas se especifican a continuación.

Posiciones de las bandas de IR de la modificación cristalina A1 ± 2 cm^{-1} (intensidad relativa*):

2949 cm^{-1} (w), 2885 cm^{-1} (w), 2368 cm^{-1} (w, ancha), 1661 cm^{-1} (s), 1603 cm^{-1} (s), 1549 cm^{-1} (m), 1446 cm^{-1} (s), 1429 cm^{-1} (s), 1283 cm^{-1} (s), 1261 cm^{-1} (m), 1226 cm^{-1} (m), 1132 cm^{-1} (s), 1068 cm^{-1} (s), 945 cm^{-1} (s), 854 cm^{-1} (s), 713 cm^{-1} (m)

10 *"s" = fuerte (transmitancia ≤ 50 %), "m" = media (50 % < transmitancia ≤ 70 %), "w" = débil (transmitancia > 70 %)

El espectro de Raman-TF se muestra en la **Figura 4** y las posiciones de las bandas se especifican a continuación.

Posiciones de las bandas de Raman de la modificación cristalina A1 ± 2 cm^{-1} (intensidad relativa*):

3061 cm^{-1} (w), 2951 cm^{-1} (w), 1604 cm^{-1} (s), 1579 cm^{-1} (s), 1568 cm^{-1} (m), 1515 cm^{-1} (w), 1446 cm^{-1} (m), 1430 cm^{-1} (m), 1327 cm^{-1} (m), 1161 cm^{-1} (w), 1001 cm^{-1} (m), 802 cm^{-1} (w), 793 cm^{-1} (w)

15 *"s" = fuerte (intensidad Raman relativa $\geq 0,04$), "m" = media ($0,04$ < intensidad Raman relativa $\leq 0,02$), "w" = débil (intensidad Raman relativa < 0,02)

La modificación cristalina A1 es una forma cristalina anhidra, la cual se caracteriza de forma adicional mediante las siguientes propiedades físicas:

20 - El comportamiento térmico muestra un pico de fusión a aprox. 207°C, con una pérdida de masa muy pequeña hasta la temperatura de fusión. El perfil DSC (Perkin-Elmer Diamond DSC, 5 K/min, purga de gas nitrógeno 50 mL/min) y el perfil TGA (Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/min, purga de gas nitrógeno 50 mL/min) se muestran en las **Figuras 5 y 6**, respectivamente.

25 - El comportamiento de Sorción de Vapor de Agua muestra bajos niveles de incorporación de agua por adsorción en el intervalo de 0-70% de humedad relativa (HR) (modificación cristalina A, tipo a) y entre 0-90% HR (modificación cristalina A tipo b), respectivamente. Se observan niveles pronunciados de incorporación de agua por encima de 70% HR (modificación cristalina A tipo a) y por encima de 90% HR (modificación cristalina A tipo b), respectivamente, lo cual resulta en la formación de la modificación cristalina dihidrato H1 (niveles de incorporación de agua de aprox. 6 % en peso) a una elevada humedad relativa (HR). Las isoterma de Sorción de Vapor de Agua [Isoterma Sorción de Vapor de Agua (25° C) (SMS DVS 1)] de la modificación cristalina A1
30 (tipos a y b) se muestran en las **Figuras 7 y 8**, respectivamente

Ejemplo 6:

Caracterización estructural y físico-química de dihidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en su modificación cristalina H1

35 Un patrón de difracción de rayos X (DRX) de polvo de la modificación cristalina H1 se obtuvo por técnicas estándar como las descritas en Farmacopea Europea, 6ª Edición, capítulo 2.9.33. La modificación cristalina H1 se caracteriza por el difractograma de rayos X de polvo (radiación Cu-K α_1 , $\lambda = 1,5406$ Å, difractómetro Stoe StadiP 611 KL) representado en la **Figura 9**.

La modificación cristalina H1 está caracterizada por los siguientes datos de DRX:

Lista de picos del difractograma de rayos X de polvo:

Nº de pico	d/Å	°2θ (radiación Cu-Kα ₁) ± 0,1°	Índices (h, k, l)
1	28,42	3,1	(1, 0, 0)
2	9,40	9,4	(3, 0, 0)
3	6,13	14,4	(0, 0, 2)
4	6,01	14,7	(2, 1, 1)
5	5,89	15,0	(1, 0, 2)
6	4,97	17,8	(3, 0, 2)
7	4,77	18,6	(4, 1, 1)
8	4,71	18,8	(6, 0, 0)
9	4,64	19,1	(5, 1, 0)
10	3,89	22,8	(2, 2, 0)
11	3,83	23,2	(-1, 2, 1)
12	3,73	23,8	(-2, 2, 1)
13	3,38	26,4	(0, 2, 2)
14	3,33	26,8	(-4, 1, 3)
15	3,22	27,6	(-3, 2, 2)

5 Los datos de la estructura de rayos X del monocristal se obtuvieron también en la modificación cristalina H1 (Difractómetro XCalibur de Oxford Diffraction con monocromador de grafito y detector CCD usando radiación Mo K_α a 301 K). La estructura del monocristal de la modificación cristalina H1 se muestra en la **Figura 10**.

La modificación cristalina H1 cristaliza en el grupo espacial monoclinico $P2_1/C$ con los siguientes parámetros de red cristalina $a = 28,2 \text{ \AA}$, $b = 8,1 \text{ \AA}$, $c = 12,3 \text{ \AA}$, y $\beta = 94,1^\circ$ (con $\alpha = \gamma = 90^\circ$). A partir de la estructura del monocristal es obvio que la modificación cristalina H1 representa un dihidrato estequiométrico.

10 La modificación cristalina H1 se caracterizó adicionalmente por espectroscopia IR. Los espectros IR-TF se obtuvieron mediante técnicas estándar como las descritas en Farmacopea Europea, 6ª Edición, capítulo 2.02.24 y 2.02.48. Para la medición de los espectros IR-TF se utilizó un espectrómetro Bruker Vector 22. Los espectros IR-TF se corrigieron con la línea de base utilizando el software Bruker OPUS.

Se obtuvo un espectro IR-TF utilizando una pastilla de KBr como técnica de preparación de muestra. El espectro IR-TF se muestra en la **Figura 11** y las posiciones de las bandas se especifican a continuación.

15 Posiciones de las bandas de IR de la modificación cristalina H1 $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ (intensidad relativa*):

2984 cm^{-1} (s), 2944 cm^{-1} (s), 2451 cm^{-1} (m, ancha), 1661 cm^{-1} (s), 1603 cm^{-1} (s), 1548 cm^{-1} (m), 1446 cm^{-1} (s), 1430 cm^{-1} (s), 1277 cm^{-1} (s), 1260 cm^{-1} (s), 1226 cm^{-1} (s), 1124 cm^{-1} (s), 1040 cm^{-1} (s), 940 cm^{-1} (s), 852 cm^{-1} (s), 713 cm^{-1} (s)

*"s" = fuerte (transmitancia ≤ 50 %), "m" = media (50 % < transmitancia ≤ 70 %), "w" = débil (transmitancia > 70 %)

La espectroscopia Raman-TF de la modificación cristalina H1 muestra un espectro idéntico a la modificación cristalina A1 dado que la deshidratación del agua de hidratación sucede como consecuencia de la excitación con láser.

5 La modificación cristalina H1 es una forma dihidrato cristalina, la cual se caracteriza de forma adicional mediante las siguientes propiedades físicas:

10 – El comportamiento térmico muestra deshidratación del agua de hidratación desde aprox. 30-120°C al aplicar calor, con la posterior fusión de la forma anhidro a aprox. 208°C. El perfil DSC (Perkin-Elmer Diamond DSC, 5 K/min, purga de gas nitrógeno 50 mL/min) y el perfil TGA (Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/min, purga de gas nitrógeno 50 mL/min) se muestran en las **Figuras 12 y 13**, respectivamente.

15 – El comportamiento de Sorción de Vapor de Agua muestra pérdida del agua de hidratación con una humedad relativa (HR) < 40%, con reconversión al dihidrato de la modificación cristalina H1 por adsorción a >70% HR. La isoterma de Sorción de Vapor de Agua (25°C) de la forma H1 se muestra a continuación. La isoterma de Sorción de Vapor de Agua [Isoterma de Sorción de Vapor de Agua (25 °C) (SMS DVS Intrinsic)] de la modificación cristalina H1 se muestra en la **Figura 14**.

Ejemplo 7:

Caracterización estructural y físico-química de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en su modificación cristalina NF3

20 Un patrón de difracción de rayos X (DRX) de polvo de la modificación cristalina NF3 se obtuvo por técnicas estándar como las descritas en Farmacopea Europea, 6ª Edición, capítulo 2.9.33. La modificación cristalina NF3 se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo (radiación Cu-K α_1 , $\lambda = 1,5406$ Å, difractómetro Stoe StadiP 611 KL) representado en la **Figura 15**.

La modificación cristalina NF3 está caracterizada por los siguientes datos de DRX:

Lista de picos del difractograma de rayos X de polvo:

Nº de pico	d/Å	°2 θ (radiación Cu-K α_1) $\pm 0.1^\circ$
1	27,30	3,2
2	13,62	6,5
3	9,02	9,8
4	6,71	13,2
5	6,11	14,5
6	5,79	15,3
7	5,57	15,9
9	5,32	16,7
9	5,05	17,5
10	4,81	18,4
11	4,58	19,4

(continuación)

Nº de pico	d/Å	°2θ (radiación Cu-Kα ₁) ± 0.1°
12	4,12	21,6
13	4,04	22,0
14	3,84	23,1
15	3,75	23,7
16	3,69	24,1
17	3,37	26,4
18	3,16	28,3

5 La modificación cristalina NF3 se caracterizó adicionalmente por espectroscopia IR y Raman. Los espectros Raman-TF e IR-TF se obtuvieron mediante técnicas estándar como las descritas en Farmacopea Europea, 6ª Edición, capítulo 2.02.24 y 2.02.48. Para la medición de los espectros IR-TF y Raman-TF se utilizaron los espectrómetros Bruker Vector 22 y Bruker RFS 100. Los espectros IR-TF se corrigieron con la línea de base utilizando el software Bruker OPUS. Los espectros Raman-TF se corrigieron vectorialmente utilizando el mismo software.

10 Se obtuvo un espectro IR-TF utilizando una pastilla de KBr como técnica de preparación de muestra. El espectro IR-TF se muestra en la **Figura 16** y las posiciones de las bandas se especifican a continuación.

Posiciones de las bandas de IR de la modificación cristalina NF3 ± 2 cm⁻¹ (intensidad relativa*):

2949 cm⁻¹ (m), 2873 cm⁻¹ (w), 2365 cm⁻¹ (w, ancha), 1661 cm⁻¹ (s), 1602 cm⁻¹ (s), 1549 cm⁻¹ (m), 1445 cm⁻¹ (s), 1430 cm⁻¹ (s), 1280 cm⁻¹ (s), 1262 cm⁻¹ (m), 1226 cm⁻¹ (m), 1132 cm⁻¹ (s), 1072 cm⁻¹ (s), 944 cm⁻¹ (s), 851 cm⁻¹ (s), 713 cm⁻¹ (m)

15 *"s" = fuerte (transmitancia ≤ 50 %), "m" = media (50 % < transmitancia ≤ 70 %), "w" = débil (transmitancia > 70 %)

El espectro Raman-TF se muestra en la **Figura 17** y las posiciones de las bandas se especifican a continuación.

Posiciones de las bandas de Raman de la modificación cristalina NF3 ± 2 cm⁻¹ (intensidad relativa*):

3061 cm⁻¹ (m), 2952 cm⁻¹ (m), 1604 cm⁻¹ (s), 1581 cm⁻¹ (s), 1568 cm⁻¹ (m), 1515 cm⁻¹ (m), 1446 cm⁻¹ (s), 1430 cm⁻¹ (s), 1327 cm⁻¹ (s), 1167 cm⁻¹ (m), 1001 cm⁻¹ (s), 802 cm⁻¹ (w), 793 cm⁻¹ (w)

20 *"s" = fuerte (intensidad Raman relativa ≥ 0,04), "m" = media (0,04 < intensidad Raman relativa ≤ 0,02), "w" = débil (intensidad Raman relativa < 0,02)

La modificación cristalina NF3 es una forma cristalina, lo más probable una forma anhidrato, la cual se caracteriza adicionalmente mediante las siguientes propiedades físicas:

25 - El comportamiento térmico muestra dos eventos exotérmicos a aprox. 100-130°C y a 180-190°C, seguidos de un pico de fusión a aprox. 208°C, con una pequeña pérdida de masa de aprox. 1,5 % en peso hasta la temperatura de fusión. El perfil DSC (Perkin-Elmer Diamond DSC, 5 K/min, purga de gas nitrógeno 50 mL/min) y el perfil TGA (Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/min, purga de gas nitrógeno 50 mL/min) se muestran en las **Figuras 18 y 19**, respectivamente.

30 - El comportamiento de Sorción de Vapor de Agua muestra bajos niveles de incorporación de agua por adsorción en el intervalo de 0 - 70% de humedad relativa (HR). Se observan niveles pronunciados de incorporación de agua por encima del 70% HR, lo cual resulta en la formación del hidrato de la modificación cristalina NF5 (niveles de incorporación de agua de aprox. 5-6% en peso) a una humedad relativa (HR) elevada. La isoterma de Sorción

de Vapor de Agua [Isoterma de Sorción de Vapor de Agua (25 °C) (SMS DVS Intrinsic)] de la modificación cristalina NF3 se muestra en la **Figura 20**.

Ejemplo 8:

5 Caracterización estructural y físico-química de hidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en su modificación cristalina NF5

Un patrón de difracción de rayos X (DRX) de polvo de la modificación cristalina NF5 se obtuvo por técnicas estándar como las descritas en Farmacopea Europea, 6ª Edición, capítulo 2.9.33. La modificación cristalina NF5 se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo (radiación Cu-K α_1 , $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$, difractómetro Stoe StadiP 611 KL) representado en la **Figura 21**.

10 La modificación cristalina NF5 está caracterizada por los siguientes datos de DRX:

Lista de picos del difractograma de rayos X de polvo:

Nº de pico	d/Å	°2 θ (radiación Cu-K α_1) $\pm 0.1^\circ$
1	28,54	3,1
2	9,41	9,4
3	6,37	13,9
4	6,10	14,5
5	5,98	14,8
6	5,82	15,2
7	5,62	15,7
9	5,32	16,6
9	5,13	17,3
10	4,96	17,9
11	4,80	18,5
12	4,69	18,9
13	4,63	19,2
14	4,48	19,8
15	4,02	22,1
16	3,90	22,8
17	3,85	23,1
18	3,73	23,9
19	3,38	26,3

(continuación)

Nº de pico	d/Å	°2θ (radiación Cu-Kα ₁) ± 0.1°
20	3,32	26,8
21	3,23	27,6

5 La modificación cristalina NF5 es una forma cristalina hidrato, la cual se caracteriza de forma adicional mediante las siguientes propiedades físicas:

- El comportamiento térmico muestra deshidratación del agua de hidratación desde aprox. 30-100°C al aplicar calor, con la posterior fusión de la forma anhidro a aprox. 210°C. El perfil DSC (Perkin-Elmer Diamond DSC, 5 K/min, purga de gas nitrógeno 50 mL/min) y el perfil TGA (Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/min, purga de gas nitrógeno 50 mL/min) se muestran en las **Figuras 22 y 23**, respectivamente.
- 10 - El comportamiento de Sorción de Vapor de Agua muestra pérdida del agua de hidratación con una humedad relativa (HR) < 40%, con reconversión al hidrato de la modificación cristalina NF5 por adsorción a >70% HR. La isoterma de Sorción de Vapor de Agua (25 °C) de la forma NF5 se muestra a continuación. La isoterma de Sorción de Vapor de Agua [Isoterma de Sorción de Vapor de Agua (25 °C) (SMS DVS Intrinsic)] de la modificación cristalina NF5 se muestra en la **Figura 24**.

15 **Ejemplo 10:**

Experimentos de conversión competitiva en suspensión de las modificaciones cristalinas A1 y NF3 de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en disolventes orgánicos.

- 20 Aproximadamente 10 mg de la modificación cristalina A1 de anhidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona y 10 mg de la modificación cristalina NF3 de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona se mezclaron en forma de polvo y se dispersaron en un 1 ml de disolvente orgánico en viales de vidrio de 4 ml sellados con tapones de PTFE. Se insertaron varillas agitadoras con recubrimiento de PTFE en las dispersiones antes de sellar los viales. Las dispersiones se agitaron en los viales cerrados durante 5 días, usando un agitador magnético, a 25°C y 50°C, respectivamente. Los residuos en estado sólido se filtraron y se analizaron por DRX para monitorizar la forma mórfica tras la suspensión en disolvente. Los resultados de la conversión competitiva en suspensión se reúnen en la **Tabla 2**.

Tabla 2

Suspensión en	Mezclas de A1+NF3 (aprox. 1:1, p/p)	
	Residuo 25°C, 5 d	Residuo 50°C, 5 d
Acetona	A1	A1
Etanol	A1	A1
1,4-Dioxano	A1	A1
THF	A1 + fracción muy pequeña de NF3	A1

- 30 A ambas temperaturas se obtiene la modificación cristalina A1 como forma única o preferente al final de los experimentos en suspensión empezando por mezclas binarias 1:1 de las formas A1 y NF3, lo que demuestra claramente que A1 puede considerarse la forma más estable.

Ejemplo 11:

Experimento de conversión competitiva en suspensión de las modificaciones cristalinas A1 y NF5 de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en agua.

- 5 Aproximadamente 20 mg de la modificación cristalina A1 de anhídrido de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona y 20 mg de la modificación cristalina NF5 de hidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona se mezclaron en forma de polvo y se dispersaron en 0,3 ml de agua en un vial de vidrio de 4 ml sellado con un tapón de PTFE. Una varilla agitadora con recubrimiento de PTFE se insertó en la dispersión
10 previamente al sellado del vial. La dispersión se agitó en el vial cerrado durante 12 días, usando un agitador magnético, a 25°C. El residuo en estado sólido se filtró y se analizó por DRX para monitorizar la forma mórfica tras la suspensión en disolvente.

El resultado de la conversión competitiva en suspensión se reúne en la **Tabla 3**.

Tabla 3

Suspensión en	Mezclas de A1+NF5 (aprox. 1:1, p/p) Residuo 25°C, 12 d
Agua	NF5 + fracción muy pequeña de A1

15

Los experimentos muestran que la suspensión acuosa prolongada de las modificaciones A1 y NF5 a 25°C resulta en la forma hidrato NF5 como la forma preferida, lo que muestra claramente que NF5 es la forma más estable en un sistema de dispersión acuoso.

Ejemplo 12:

- 20 Un experimento de conversión competitiva en suspensión de las modificaciones cristalinas H1 y NF5 de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en agua.

- Aproximadamente 20 mg de la modificación cristalina H1 de hidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona y 20 mg de la modificación cristalina NF5 de hidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona se mezclaron en forma de polvo y se dispersaron en 0,3 ml de agua en un vial de vidrio de 4 ml sellado con un tapón de PTFE. Una varilla agitadora con recubrimiento de PTFE se insertó en la dispersión
25 previamente al sellado del vial. La dispersión se agitó en el vial cerrado durante 12 días, usando un agitador magnético, a 25°C. El residuo en estado sólido se filtró y se analizó por DRX para monitorizar la forma mórfica tras la
30 suspensión en disolvente.

El resultado de la conversión competitiva en suspensión se reúne en la **Tabla 4**.

Tabla 4

Suspensión en	Mezclas de H1+NF5 (aprox. 1:1, p/p) Residuo 25°C, 12 d
Agua	H1

- 35 Los experimentos muestran que la suspensión acuosa prolongada de las modificaciones H1 y NF5 a 25°C resulta en la forma dihidrato H1 como la forma preferida, lo que muestra claramente que H1 es la forma más estable en un sistema de dispersión acuosa.

Ejemplo 13:

Un experimento de conversión competitiva en suspensión de las modificaciones cristalinas H1 y NF3 de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en agua.

- 5 Aproximadamente 10 mg de la modificación cristalina H1 de dihidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona y 10 mg de la modificación cristalina NF3 de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona se mezclaron en forma de polvo y se dispersaron en 0,2 ml de agua en un vial de vidrio de 4 ml sellado con un tapón de PTFE. Una varilla agitadora con recubrimiento de PTFE se insertó en la dispersión previamente al sellado del vial. La dispersión se agitó en el vial cerrado durante 5 días, usando un agitador magnético, a 25°C. El residuo en estado sólido se filtró y se analizó por DRX para monitorizar la forma mórfica tras la suspensión en disolvente.

El resultado de la conversión competitiva en suspensión se reúne en la **Tabla 5**.

Tabla 5

Suspensión en	Mezclas de H1+NF3 (aprox. 1:1, p/p)
	Residuo 25°C, 5 d
Agua	H1

- 15 Los experimentos muestran que la suspensión acuosa prolongada de las modificaciones H1 y NF3 a 25°C resulta en la forma dihidrato H1 como la forma preferida, lo que muestra claramente que H1 es la forma más estable en un sistema de dispersión acuosa.

Ejemplo 14:

- 20 Determinaciones de cinética de solubilidad de las formas cristalinas A1 (anhidrato) y NF3 de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona después de 2 horas en una mezcla de agua:acetona 30:70 (v/v).

- 25 Aproximadamente 70 mg de la modificación cristalina A1 de anhidrato de dihidrogenofosfato 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona se dispersaron en 1 ml de una mezcla binaria de agua:acetona (30:70, v:v) en un vial de 5 ml Whtamn Uniprep Syringeless Filter. La dispersión se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas a 450 rpm. Tras la filtración de la dispersión pasadas las 2 horas, se analizó el filtrado por HPLC (puede ser necesaria la dilución antes del análisis). El residuo en estado sólido se analizó por difracción de rayos X de polvo (DRXP).

Los resultados de la determinación de la cinética de solubilidad en agua:acetona se reúnen en la **Tabla 6**.

Tabla 6

Forma	Solubilidad agua:acetona (30:70, v:v) después de 2h [mg/ml]	Residuo en estado sólido
A1	18,2	H1
NF3	10,6	H1+NF5

- 30 Ambas formas anhidro experimentan una conversión a la forma dihidrato H1 (mezclada con la forma hidrato NF5 en el caso de la forma NF3). Los correspondientes niveles de solubilidad muestran claramente que después de 2 horas la forma NF3 presenta una solubilidad más baja que la forma A1.

REIVINDICACIONES

1. Solvato cristalino de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona.
- 5 2. Anhidrato cristalino de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona.
3. El compuesto de la reivindicación 2 en su modificación cristalina A1, el cual está caracterizado por picos de DRX que comprenden 3,2°, 6,5°, 9,8° y 13,1° 2 θ (todos \pm 0,1° 2 θ , utilizando radiación Cu-K α_1).
4. El compuesto de la reivindicación 2 en su modificación cristalina A1, el cual está caracterizado por picos de DRX que comprenden 18,4°, 18,8°, 23,7°, 24,2°, 26,4°, y 28,2° 2 θ (todos \pm 0,1° 2 θ , utilizando radiación Cu-K α_1).
- 10 5. El compuesto de la reivindicación 2 en su modificación cristalina A1, el cual está caracterizado por picos de DRX que comprenden 14,4°, 15,8°, 17,5°, 19,5°, y 21,9° 2 θ (todos \pm 0,1° 2 θ , utilizando radiación Cu-K α_1).
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones de la 2 a la 5 en su modificación cristalina A1, el cual está caracterizado por los siguientes datos de DRX:

Forma A1:

Nº de pico	d/Å	°2 θ (radiación Cu-K α_1) \pm 0,1°
1	27,45	3,2
2	13,62	6,5
3	9,02	9,8
4	6,75	13,1
5	6,15	14,4
6	5,59	15,8
7	5,07	17,5
8	4,81	18,4
9	4,72	18,8
10	4,55	19,5
11	4,06	21,9
12	3,75	23,7
13	3,68	24,2
14	3,37	26,4
15	3,16	28,2

15

7. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado por ser el hidrato cristalino de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona.

8. El compuesto de la reivindicación 7, caracterizado por ser el dihidrato cristalino de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona.
9. El compuesto de la reivindicación 8 en su modificación cristalina H1, el cual está caracterizado por picos de DRX que comprenden 3,1°, 9,4° y 18,8° 2θ (todos ± 0,1° 2θ, utilizando radiación Cu-Kα₁).
- 5 10. El compuesto de la reivindicación 8 en su modificación cristalina H1, el cual está caracterizado por picos de DRX que comprenden 19,1°, 22,8° y 26,4° 2θ (todos ± 0,1° 2θ, utilizando radiación Cu-Kα₁).
11. El compuesto de la reivindicación 8 en su modificación cristalina H1, el cual está caracterizado por picos de DRX que comprenden 14,4°, 15,0° y 17,8° 2θ (todos ± 0,1° 2θ, utilizando radiación Cu-Kα₁).
- 10 12. El compuesto de la reivindicación 8 en su modificación cristalina H1, el cual está caracterizado por picos de DRX que comprenden 14,7°, 18,6°, 23,2°, 23,8°, 26,8° y 27,6° 2θ (todos ± 0,1° 2θ, utilizando radiación Cu-Kα₁).
13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones de la 8 a la 12 en su modificación cristalina H1, el cual se caracteriza por los siguientes datos de DRX:

Forma H1:

Nº de pico	d/Å	°2θ (radiación Cu-Kα ₁) ± 0,1°
1	28,42	3,1
2	9,40	9,4
3	6,13	14,4
4	6,01	14,7
5	5,89	15,0
6	4,97	17,8
7	4,77	18,6
8	4,71	18,8
9	4,64	19,1
10	3,89	22,8
11	3,83	23,2
12	3,73	23,8
13	3,38	26,4
14	3,33	26,8
15	3,22	27,6

- 15 14. Dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en su modificación cristalina NF3, el cual está caracterizado por picos de DRX que comprenden 15,3°, 16,7°, 21,6° y 23,1° 2θ (todos ± 0,1° 2θ, utilizando radiación Cu-Kα₁).
15. El compuesto de la reivindicación 14 en su modificación cristalina NF3, el cual está caracterizado por los siguientes datos de DRX:

Forma NF3:

Nº de pico	d/Å	°2θ (radiación Cu-Kα ₁) ± 0,1°
1	27,30	3,2
2	13,62	6,5
3	9,02	9,8
4	6,71	13,2
5	6,11	14,5
6	5,79	15,3
7	5,57	15,9
9	5,32	16,7
9	5,05	17,5
10	4,81	18,4
11	4,58	19,4
12	4,12	21,6
13	4,04	22,0
14	3,84	23,1
15	3,75	23,7
16	3,69	24,1
17	3,37	26,4
18	3,16	28,3

16. El compuesto de la reivindicación 7 en su modificación cristalina NF5, el cual está caracterizado por picos de DRX que comprenden 13,9°, 15,7°, 16,6°, 17,3°, 19,8° y 22,1° 2θ (todos ± 0,1° 2θ, utilizando radiación Cu-Kα₁).
- 5 17. El compuesto de la reivindicación 16 en su modificación cristalina NF5, el cual está caracterizado por los siguientes datos de DRX:

Forma NF5:

Nº de pico	d/Å	°2θ (radiación Cu-Kα ₁) ± 0,1°
1	28,54	3,1
2	9,41	9,4
3	6,37	13,9

(continuación)

Nº de pico	d/Å	°2θ (radiación Cu-Kα ₁) ± 0,1°
4	6,10	14,5
5	5,98	14,8
6	5,82	15,2
7	5,62	15,7
9	5,32	16,6
9	5,13	17,3
10	4,96	17,9
11	4,80	18,5
12	4,69	18,9
13	4,63	19,2
14	4,48	19,8
15	4,02	22,1
16	3,90	22,8
17	3,85	23,1
18	3,73	23,9
19	3,38	26,3
20	3,32	26,8
21	3,23	27,6

18. Uso de al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 17 para la preparación de un medicamento.
- 5 19. El uso de acuerdo con la reivindicación 18 para el tratamiento y/o profilaxis de afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas, que están causadas, mediadas y/o se propagan por la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales de quinasas, particularmente por la inhibición de tirosina quinasas, preferentemente Met-quinasa.
- 10 20. El uso de acuerdo con la reivindicación 18 para el tratamiento y/o profilaxis de afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas seleccionadas del grupo consistente en: "cáncer, tumor, tumores malignos, tumores benignos, tumores sólidos, sarcomas, carcinomas, trastornos hiperproliferativos, carcinoides, sarcomas de Ewing, sarcomas de Kaposi, tumores cerebrales, tumores originados en el cerebro y/o el sistema nervioso y/o las meninges, gliomas, glioblastomas, neuroblastomas, cáncer de estómago, cáncer renal, carcinomas de células renales, cáncer de próstata, carcinomas de próstata, tumores del tejido conjuntivo, sarcomas de tejidos blandos,
- 15 tumores de páncreas, tumores hepáticos, tumores de cabeza, tumores de cuello, cáncer de laringe, cáncer esofágico, cáncer de tiroides, osteosarcomas, retinoblastomas, timoma, cáncer de testículo, cáncer de pulmón, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma pulmonar microcítico, carcinomas bronquiales, cáncer de mama, carcinomas de mama, cáncer intestinal, tumores colorrectales, carcinomas de colon, carcinomas de recto,

tumores ginecológicos, tumores de ovario/tumores ováricos, cáncer de útero, cáncer de cuello uterino, carcinomas de cuello uterino, cáncer de cuerpo uterino, carcinomas de corpus, carcinomas de endometrio, cáncer de vejiga urinaria, cáncer del tracto genitourinario, cáncer de vejiga, cáncer de piel, tumores epiteliales, carcinoma epitelial escamoso, basaliomas, espinaliomas, melanomas, melanomas intraoculares, leucemias, leucemia monocítica, leucemias crónicas, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfática crónica, leucemias agudas, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfática aguda y/o linfomas”.

- 5
21. El uso tal y como se reivindica en cualquiera de las reclamaciones de la 18 a la 20, en el que el medicamento mencionado comprende al menos un principio farmacológicamente activo adicional.
- 10
22. El uso tal y como se reivindica en cualquiera de las reclamaciones de la 18 a la 20, en el que el medicamento se aplica antes y/o durante y/o después del tratamiento con al menos un principio farmacológicamente activo adicional.
- 15
23. Kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 17 y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un principio farmacológicamente activo adicional diferente de los compuestos tal y como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 17.
24. Proceso para la fabricación de la modificación cristalina A1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 3 a la 6 que comprende las etapas:
- 20
- (a) disolver o dispersar 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona (base libre) o una o más sales de la misma en un disolvente o mezcla de disolventes, preferentemente 2-propanol o cloroformo, opcionalmente bajo agitación,
- (b) convertir 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona (base libre) o una o más sales de la misma en la correspondiente sal de dihidrogenofosfato mediante la adición de una solución acuosa o etanólica de ácido fosfórico, opcionalmente bajo agitación,
- 25
- (c) agitar la dispersión resultante de la etapa (b) a temperatura ambiente durante una o más horas o días, preferentemente durante 1 o 2 horas,
- (d) recuperar el anhidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona precipitado por filtración, opcionalmente lavar posteriormente con un disolvente o mezcla de disolventes, y opcionalmente secar a continuación, preferentemente al vacío, opcionalmente a temperatura elevada T, preferentemente entre 30°C y 95°C, más preferentemente a 70°C.
- 30
25. Proceso para la fabricación de la modificación cristalina A1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 3 a la 6, que comprende las etapas:
- 35
- (a) dispersar 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona (base libre) o una o más sales de la misma en un disolvente o mezcla de disolventes, preferentemente en agua, y la adición de una solución acuosa de ácido fosfórico, opcionalmente bajo agitación,
- (b) calentar la dispersión resultante de la etapa (a) a temperatura elevada T1, preferentemente entre 30°C y 95°C, más preferentemente a 50°C, opcionalmente bajo agitación, y enfriar la solución resultante, preferentemente hasta entre 0°C y 40°C, más preferentemente hasta 20°C, opcionalmente bajo agitación, antes de diluirla con un disolvente o una mezcla de disolventes, preferentemente acetona, opcionalmente bajo agitación,
- 40
- (c) agitar la dispersión resultante de la etapa (b) entre 0°C y 40°C, preferentemente 10°C, hasta que la cristalización se complete y/o incubarla a temperatura ambiente durante una o más horas o días, opcionalmente bajo agitación,
- 45
- (d) recuperar el anhidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona precipitado por filtración, opcionalmente enfriar la dispersión resultante de la etapa (c) hasta entre 0°C y 20°C, preferentemente 5°C, previamente a la filtración opcionalmente bajo agitación, lavar posteriormente de forma opcional con un disolvente o mezcla de disolventes, preferentemente acetona, y posteriormente secar opcionalmente, preferentemente al vacío, opcionalmente a temperatura elevada T2, preferentemente entre 30°C y 95°C, más preferentemente 70°C,

- (e) opcionalmente, hervir los cristales secos resultantes de la etapa (d) en un disolvente o mezcla de disolventes, preferentemente etanol, en forma de dispersión durante uno o más minutos, preferentemente 30 minutos, y recuperarlos por filtración de la dispersión caliente.
- 5 **26.** Proceso para la fabricación de la modificación cristalina A1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 3 a la 6 que comprende las etapas:
- (a) dispersar 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona (base libre) o una o más sales de la misma en una mezcla de disolventes, preferentemente en mezclas agua:acetona, y la adición de una solución acuosa de ácido fosfórico, opcionalmente bajo agitación,
- 10 (b) calentar la dispersión resultante de la etapa (a) a temperatura elevada T1, preferentemente entre 30°C y 95°C, más preferentemente a 55°C, opcionalmente bajo agitación, y enfriar la solución resultante, preferentemente entre 0°C y 50°C, opcionalmente bajo agitación, con una velocidad de enfriamiento definida, preferentemente 0,1-1 K/min, más preferentemente 0,1-0,3 K/min, opcionalmente bajo agitación, hasta que empiece la cristalización,
- 15 (c) enfriar adicionalmente la dispersión resultante de la etapa (b) preferentemente hasta entre -20°C y 0°C, más preferentemente hasta -10°C, opcionalmente bajo agitación, con una velocidad de enfriamiento definida, preferentemente 0,1-1 K/min, más preferentemente 0,1-0,3 K/min, opcionalmente bajo agitación,
- (d) agitar la dispersión resultante de la etapa (c) entre -20°C y 40°C, preferentemente -10° C, hasta completar la cristalización,
- 20 (e) recuperar el anhidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona cristalizado por filtración, opcionalmente lavar posteriormente con un disolvente o una mezcla de disolventes, preferentemente acetona, y opcionalmente secar a continuación, preferentemente al vacío, opcionalmente a temperatura elevada T2, preferentemente entre 30°C y 95°C, más preferentemente 70°C.
- 25 **27.** Proceso para la fabricación de la modificación cristalina H1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 9 a la 13 que comprende las etapas:
- (a) esparcir la modificación cristalina A1 de anhidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona sobre una superficie, preferentemente una superficie bordeada de un contenedor, más preferentemente de una placa Petri, e incubarla posteriormente en un desecador sellado con agua o mezclas de disolventes acuosos durante uno o más días o semanas.
- 30 **28.** Proceso para la fabricación de la modificación cristalina H1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 9 a la 13 que comprende las etapas:
- (a) dispersar la modificación cristalina A1 de anhidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en una mezcla de dos o más disolventes, preferentemente una mezcla binaria, donde los disolventes se seleccionan preferentemente del grupo consistente en: "agua, metanol, etanol, 2-propanol, acetona, THF y acetonitrilo", opcionalmente bajo agitación, y agitar la dispersión resultante a temperatura elevada T1, preferentemente entre 30°C y 95°C, más preferentemente 50°C, durante uno o más días o semanas,
- 35 (b) recuperar el dihidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona precipitado por filtración, opcionalmente lavar posteriormente con un disolvente o mezcla de disolventes, y opcionalmente secar a continuación, preferentemente al vacío, opcionalmente a temperatura elevada T2, preferentemente entre 30°C y 95°C, más preferentemente 70°C.
- 40 **29.** Proceso para la fabricación de la modificación cristalina NF3 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 14 a la 15 que comprende las etapas:
- (a) dispersar la modificación cristalina A1 de anhidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en una mezcla de dos o más disolventes, preferentemente una mezcla binaria, donde los disolventes se seleccionan preferentemente del grupo consistente en: "agua, metanol, etanol, 2-propanol, acetona, THF, acetonitrilo y 1,4-dioxano", opcionalmente bajo agitación, y posteriormente evaporar la mezcla de dos o más disolventes a temperatura ambiente o temperatura elevada T1, preferentemente entre 30°C y 95°C, más preferentemente 50°C, hasta que ocurra la cristalización,
- 45
- 50

(b) recuperar el hidrato de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona precipitado por filtración, opcionalmente lavar posteriormente con un disolvente o mezcla de disolventes, y opcionalmente secar a continuación, preferentemente al vacío, opcionalmente a temperatura elevada T2, preferentemente entre 30°C y 95°C, más preferentemente 70°C.

5 **30.** Proceso para la fabricación de la modificación cristalina NF5 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 16 a la 17 que comprende las etapas:

10 (a) disolver la modificación cristalina A1 de anhídrido de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en una mezcla binaria de disolventes, preferentemente agua:metanol, más preferentemente en una relación 1:1 (v:v), y evaporar rápidamente la mezcla de disolventes a temperatura elevada, preferentemente 40-80°C, más preferentemente 60°C, al vacío hasta obtener un precipitado,

15 (b) opcionalmente esparcir el precipitado obtenido del paso (a) en forma de polvo sobre una superficie, preferentemente una superficie bordeada de un contenedor, más preferentemente una placa Petri, y posteriormente incubarlo en un desecador sellado con agua o soluciones acuosas salinas con una humedad relativa definida (HR), preferentemente 80-100% HR, más preferentemente 90-100% HR, durante uno o más días o semanas.

31. Proceso para la fabricación de la modificación cristalina NF5 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 16 a la 17 que comprende la etapa:

20 (a) esparcir la forma cristalina NF3 de dihidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en forma de polvo sobre una superficie, preferentemente una superficie bordeada de un contenedor, más preferentemente de una placa Petri, e incubarla posteriormente en un desecador sellado con agua o soluciones acuosas salinas con una humedad relativa definida (HR), preferentemente 80-100% HR, más preferentemente 90-100% HR, durante uno o más días o semanas.

25

Figura 1

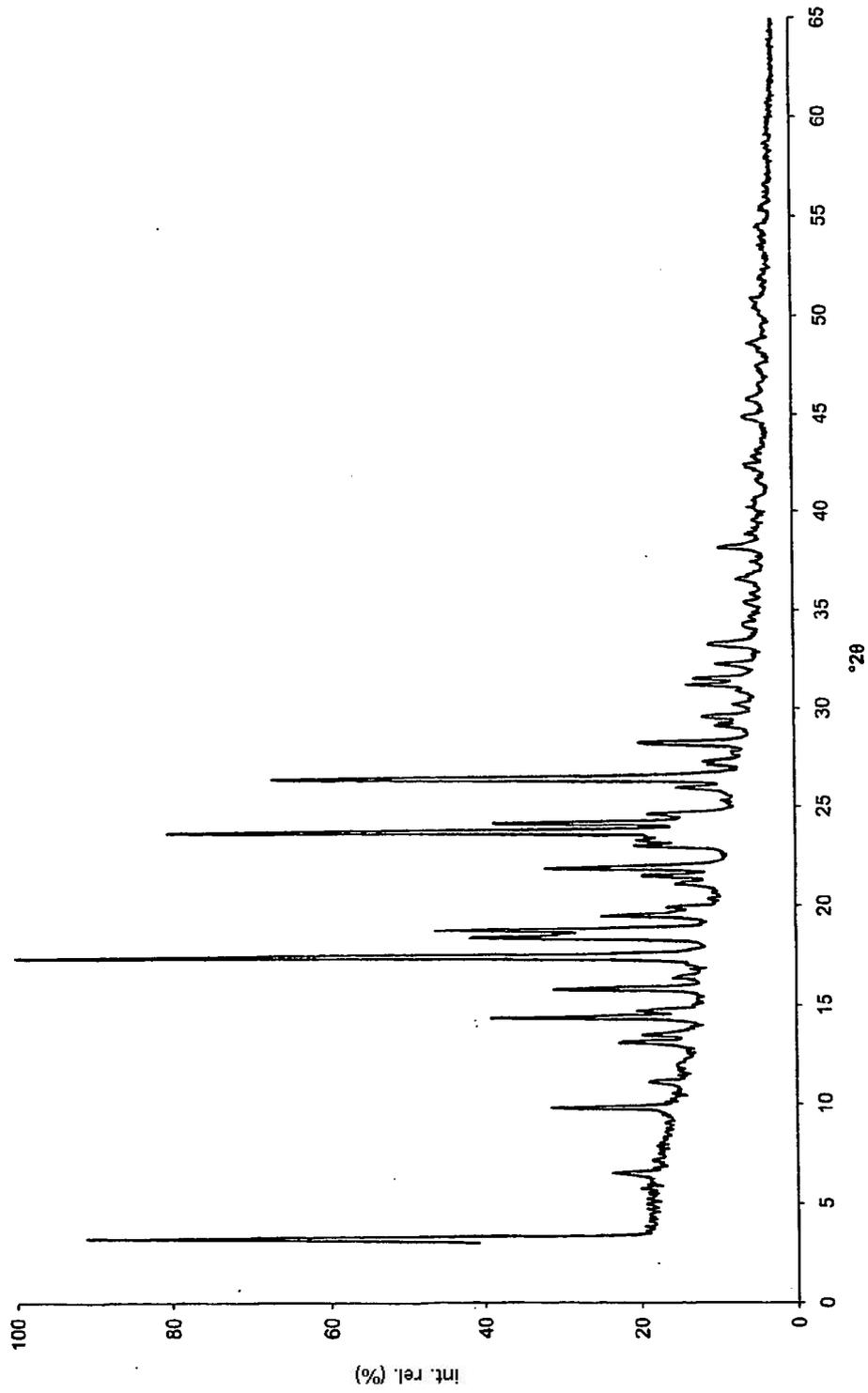


Figura 2

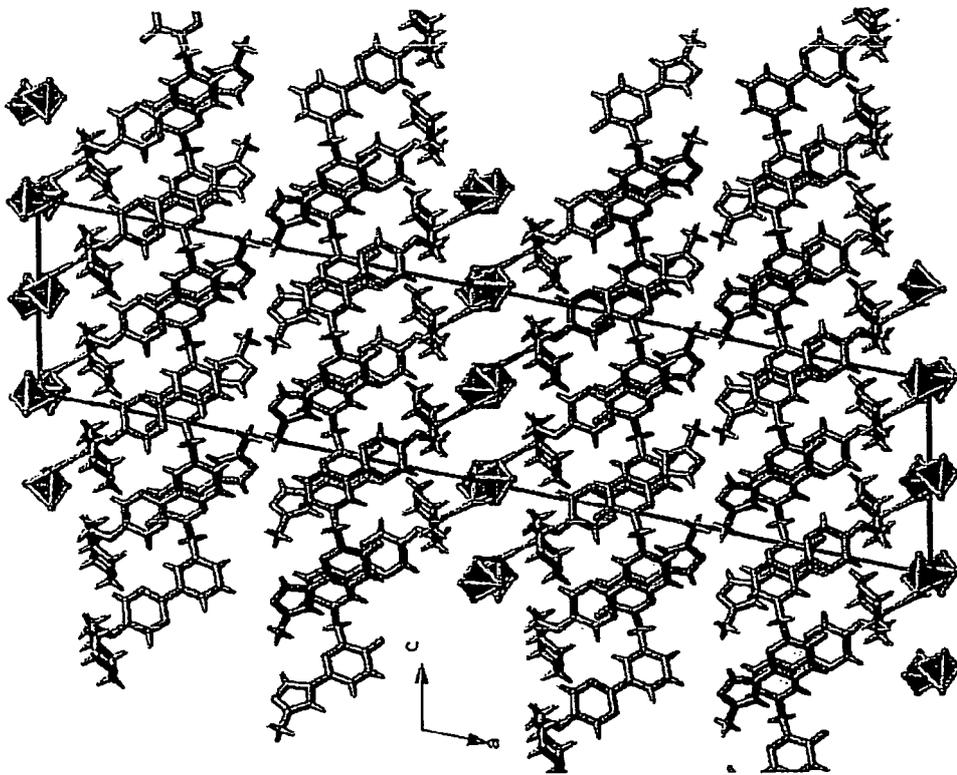


Figura 3

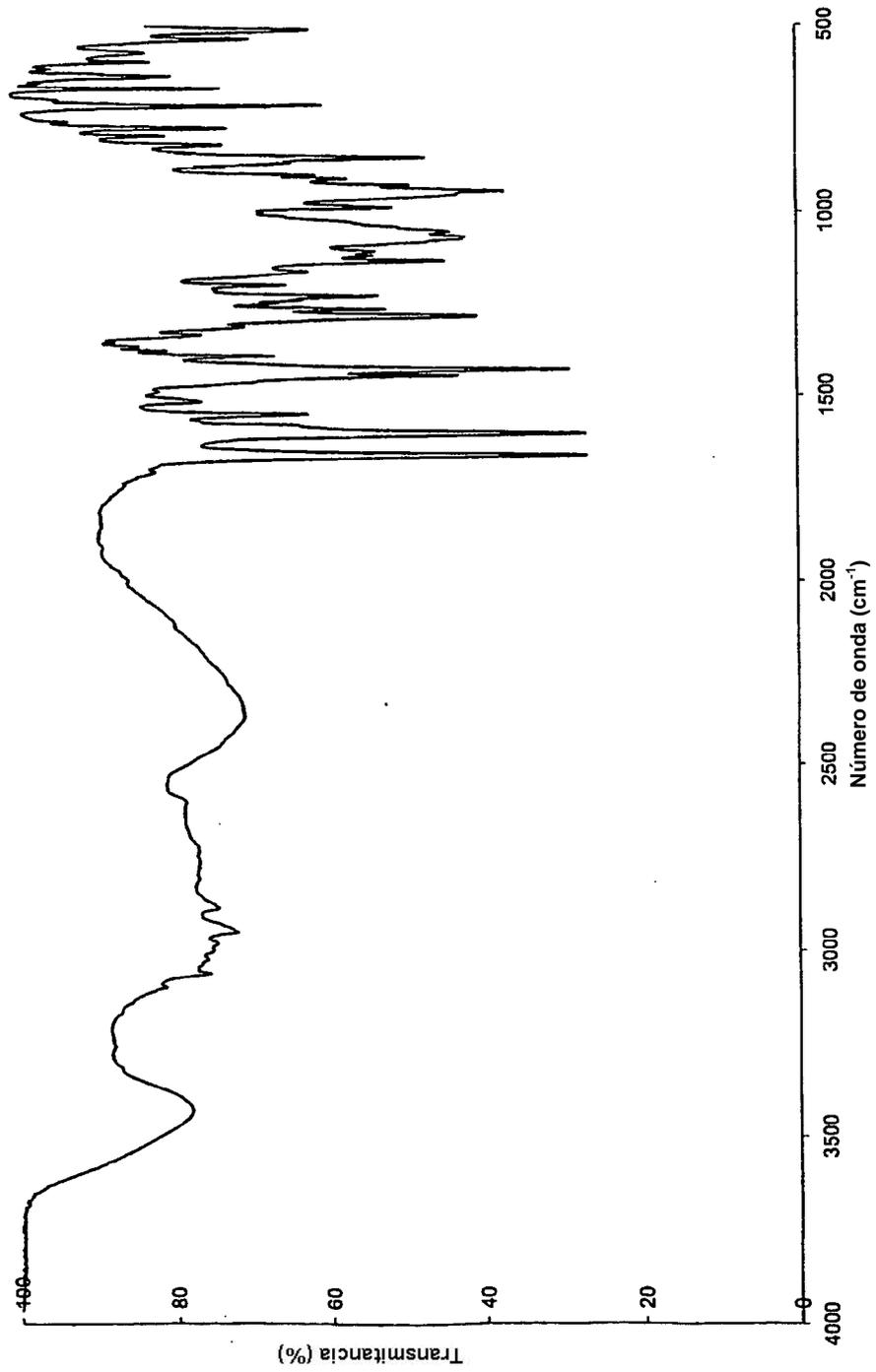


Figura 4

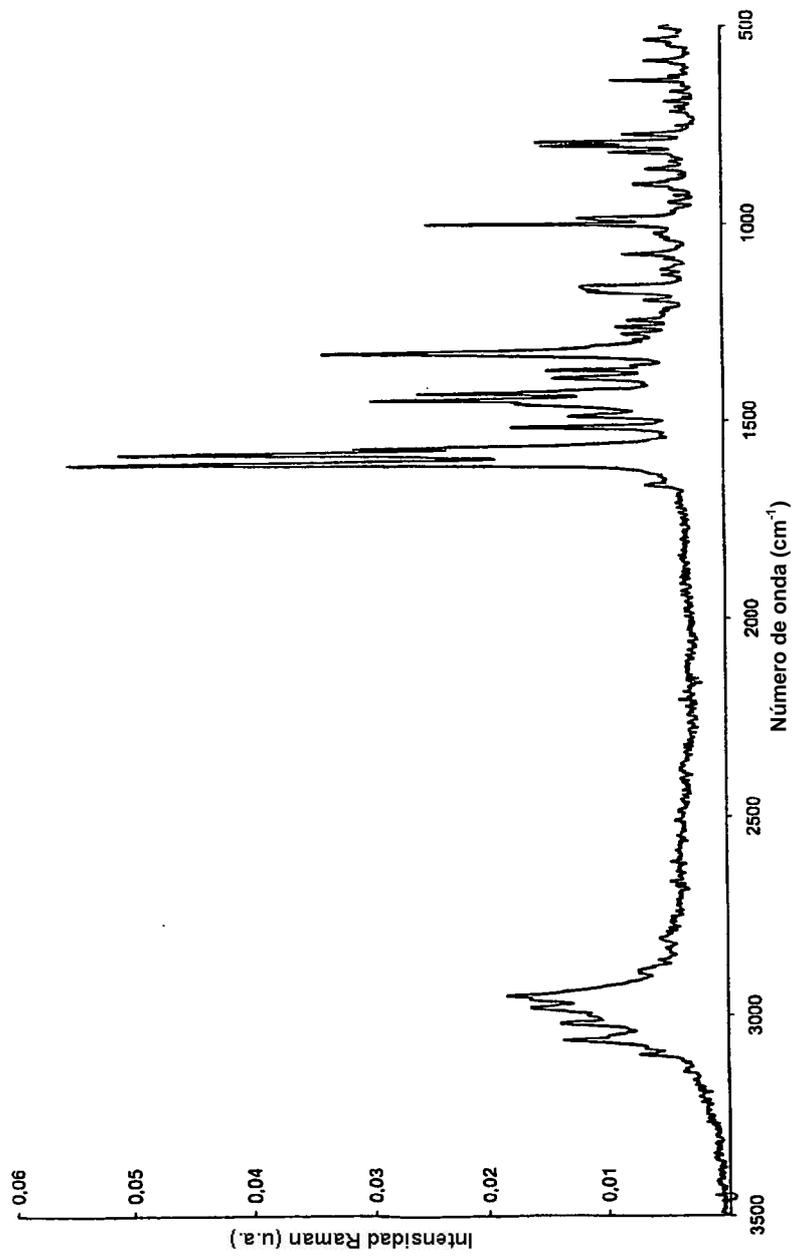


Figura 5

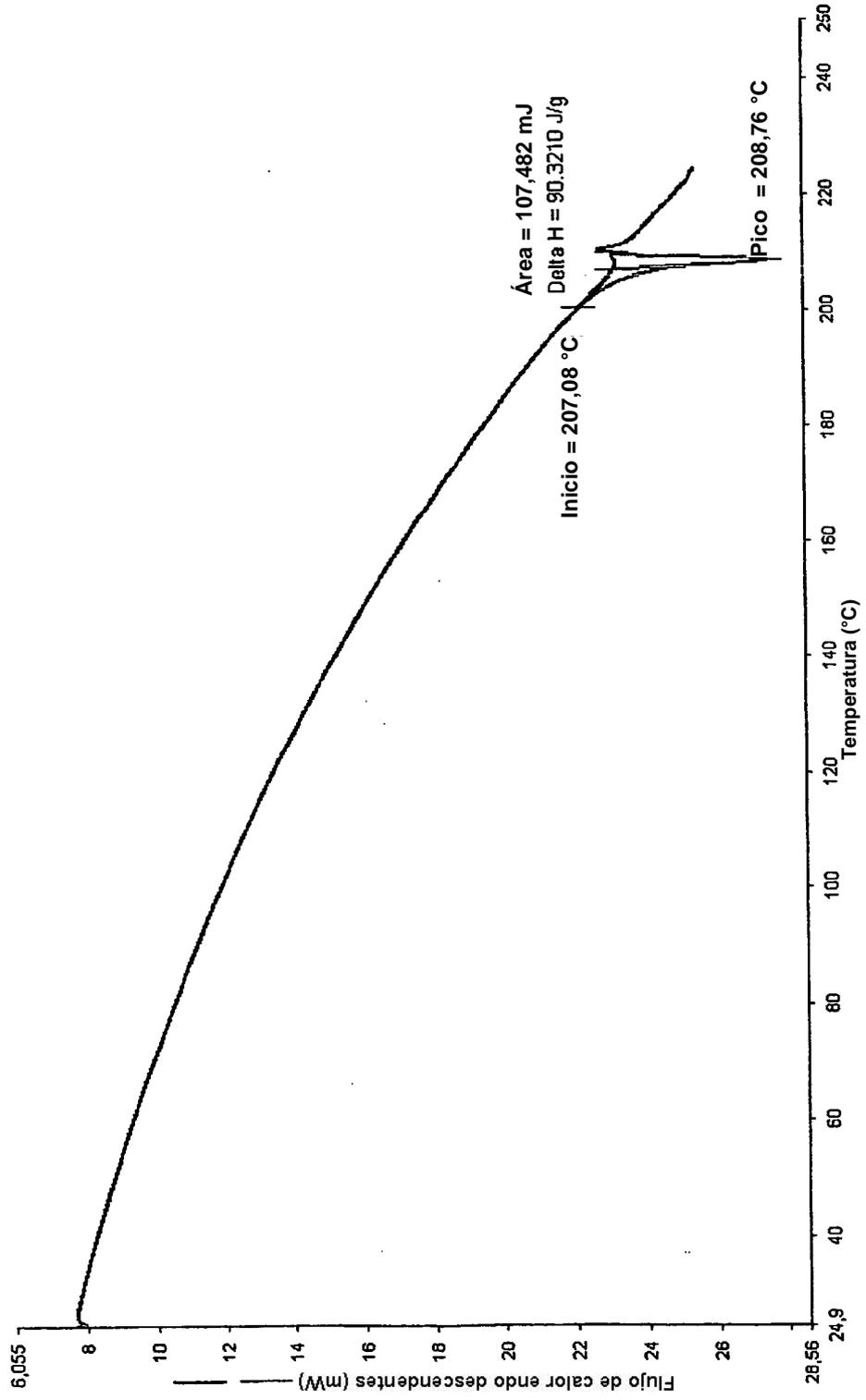


Figura 6

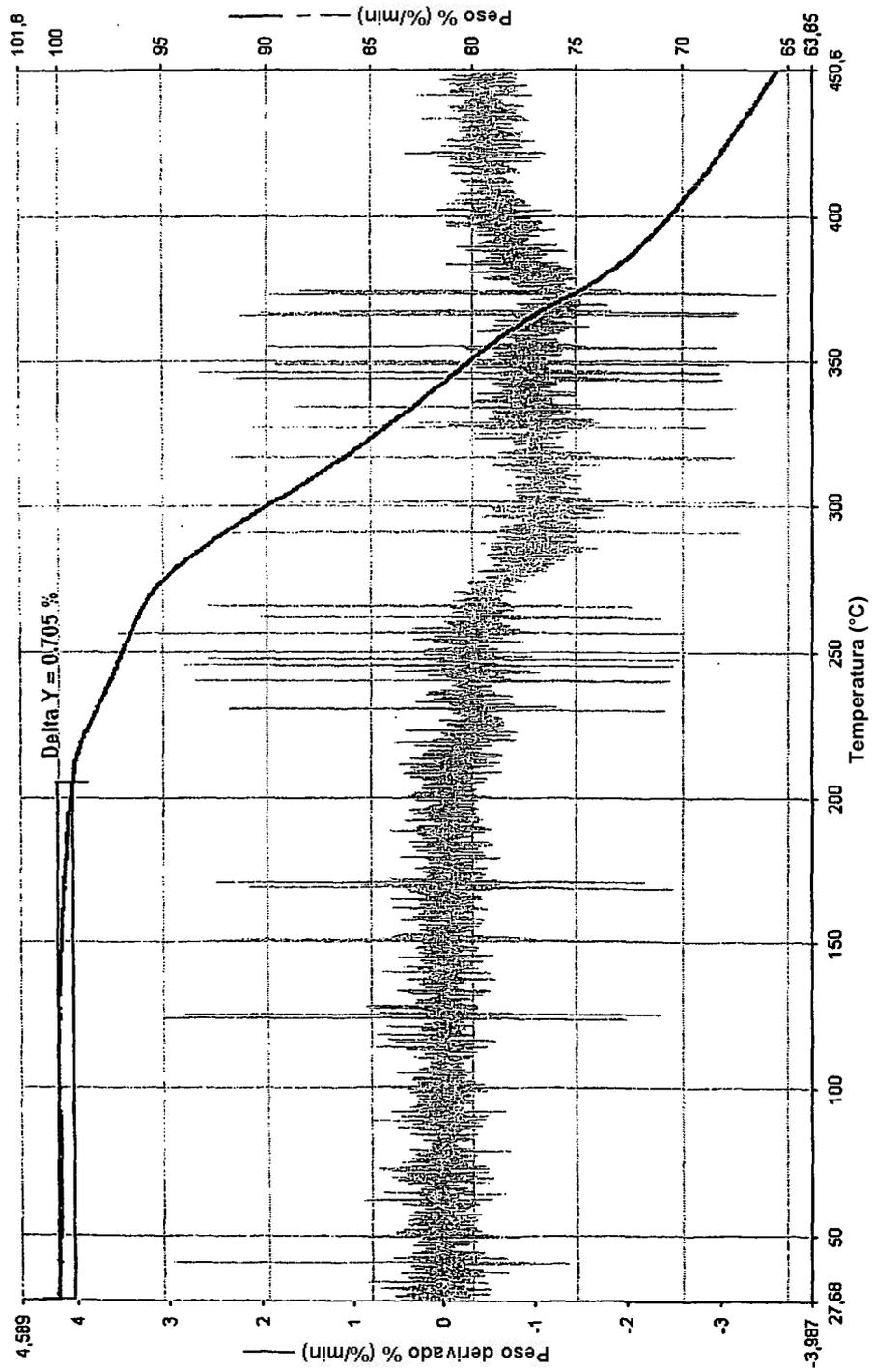


Figura 7

Gráfico de isotermas DVS

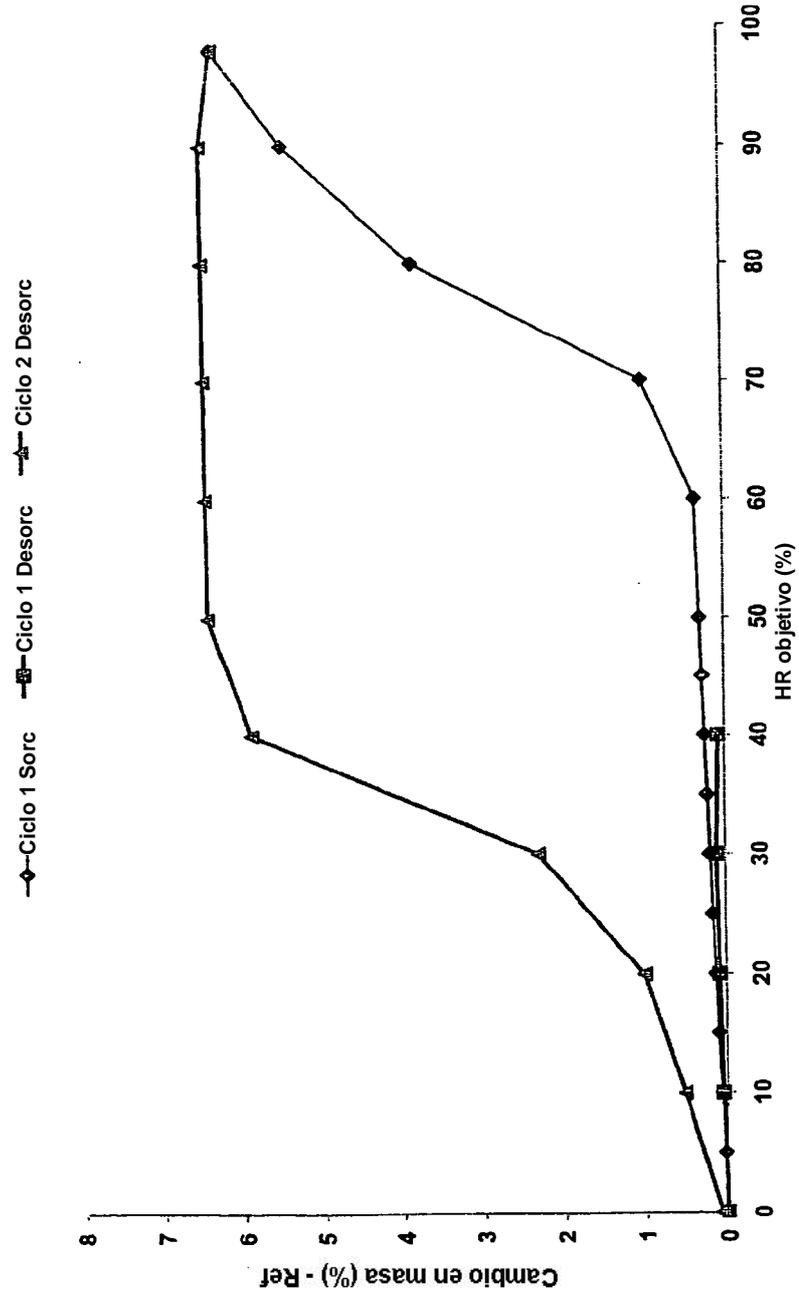


Figura 8

Gráfico de isoterma

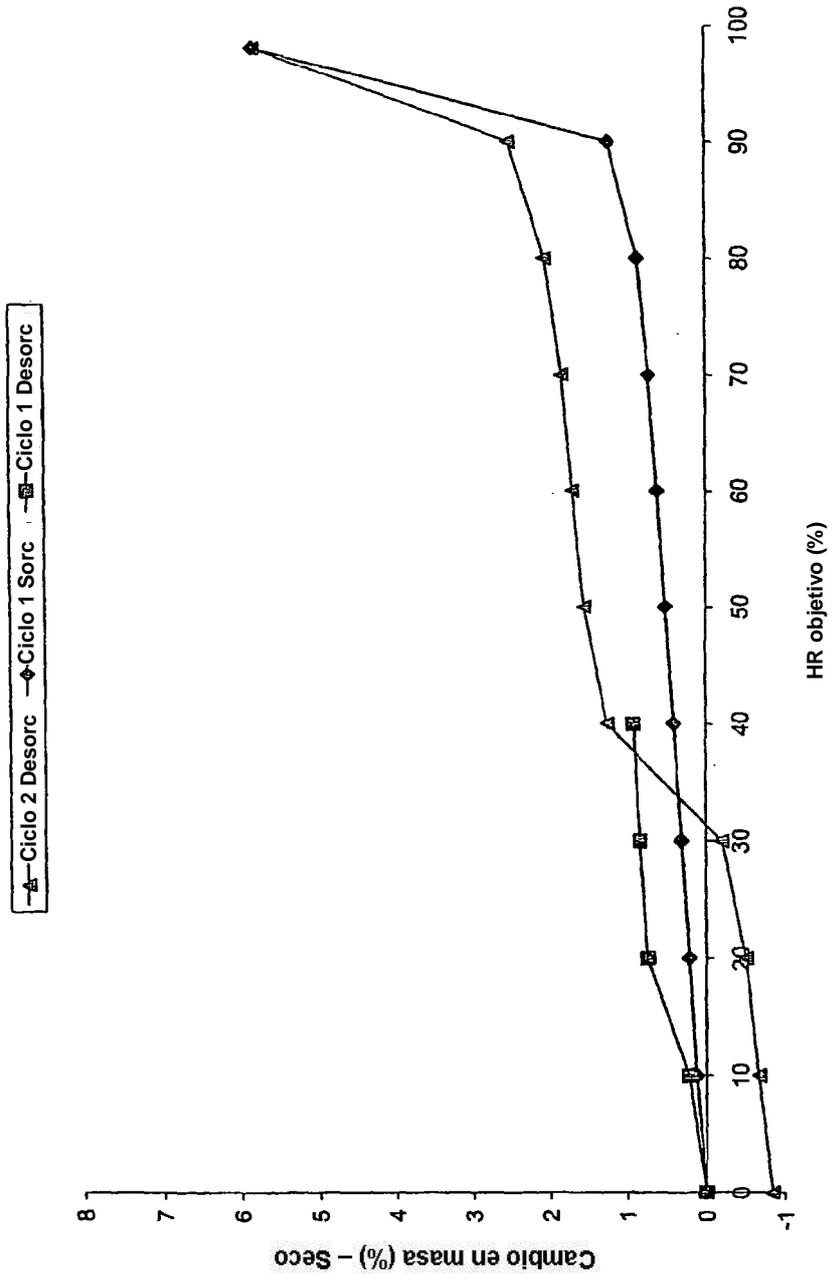


Figura 9

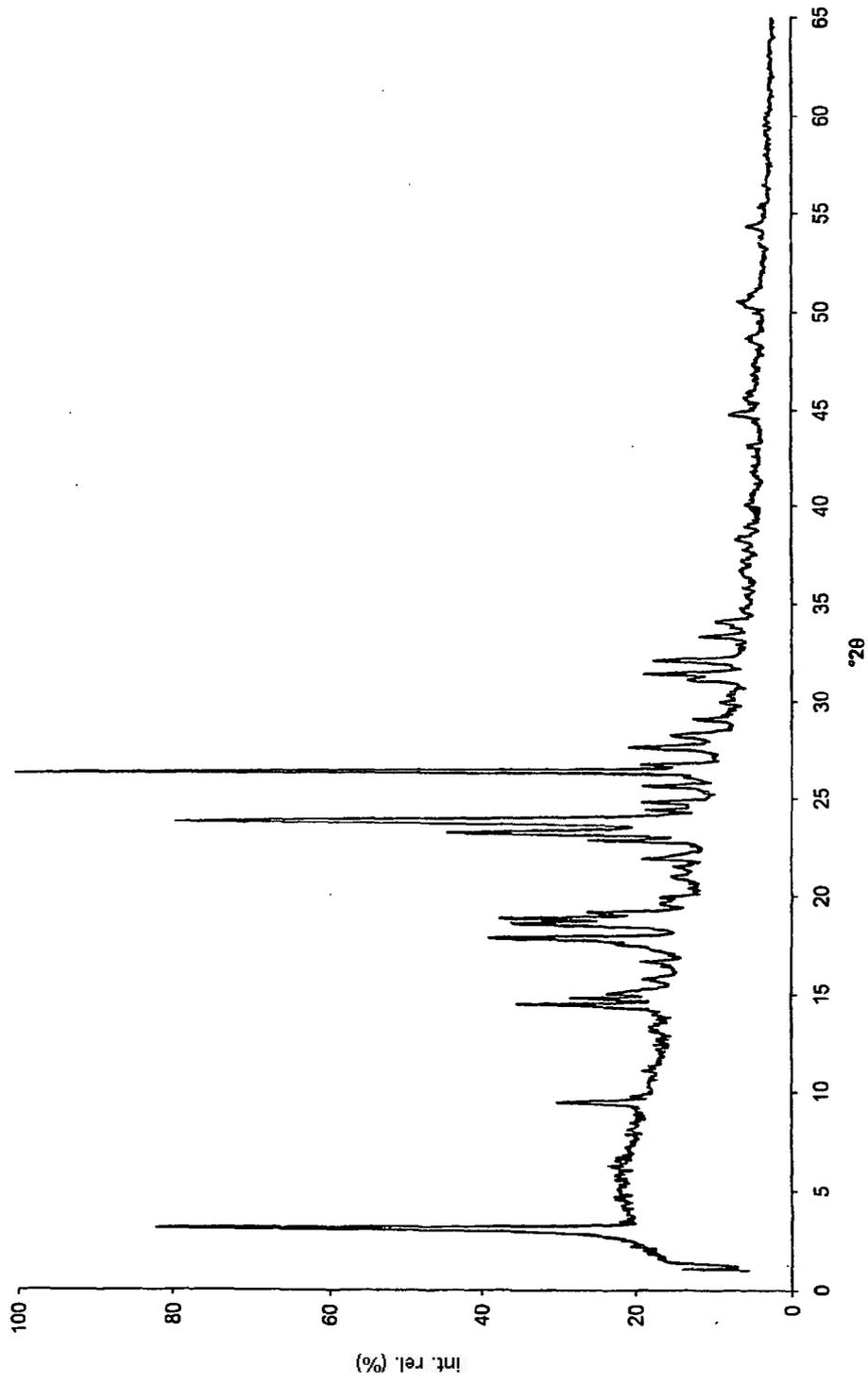


Figura 10

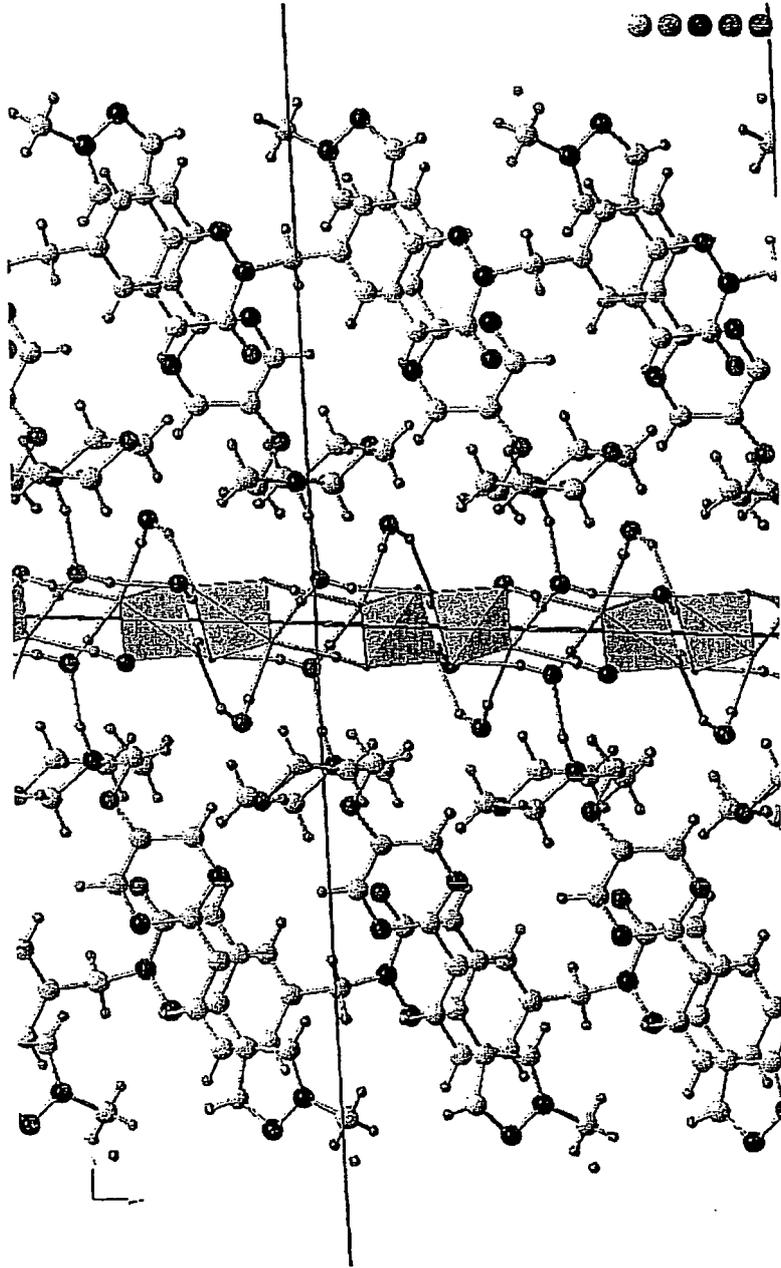


Figura 11

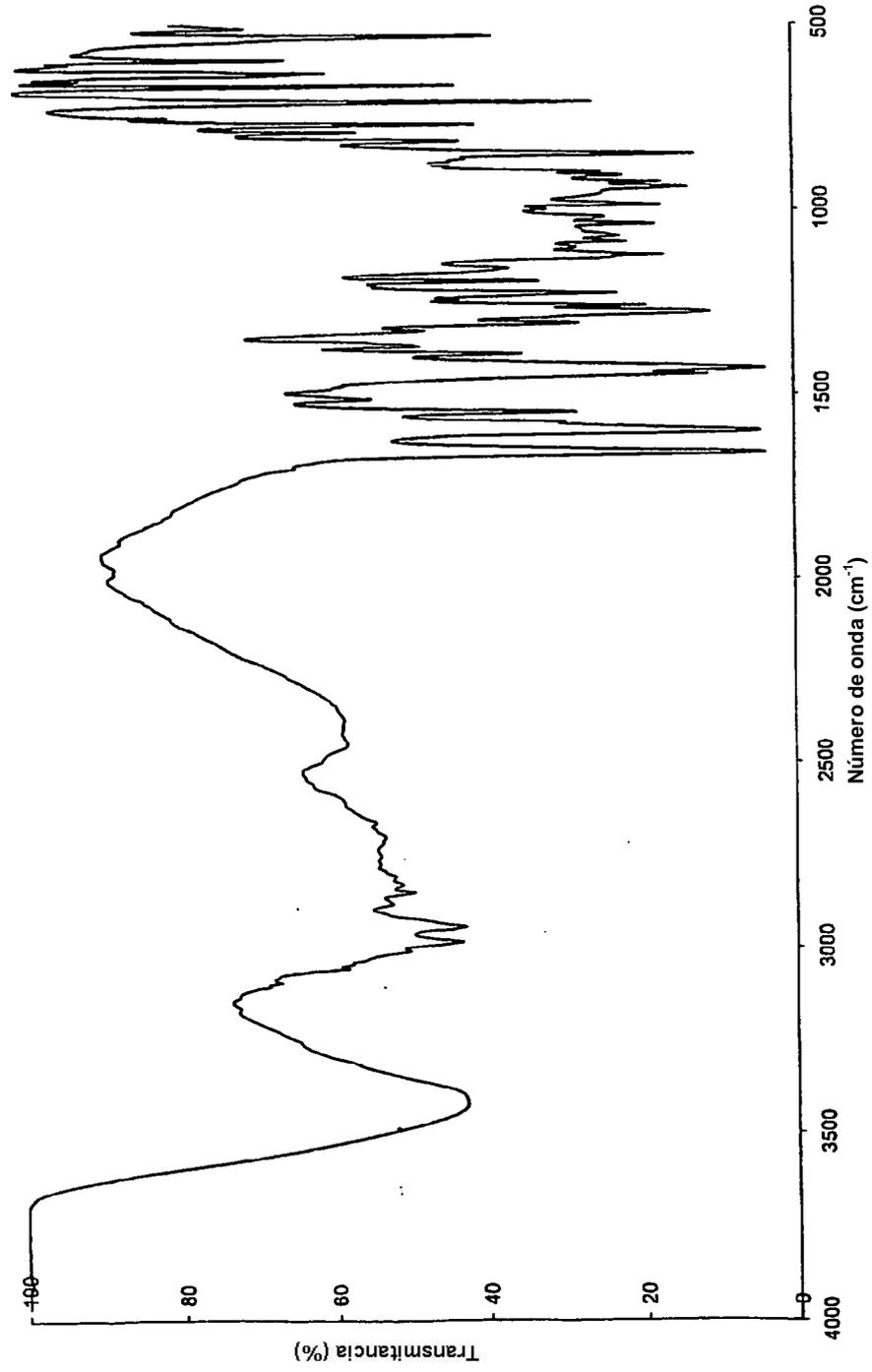


Figura 12

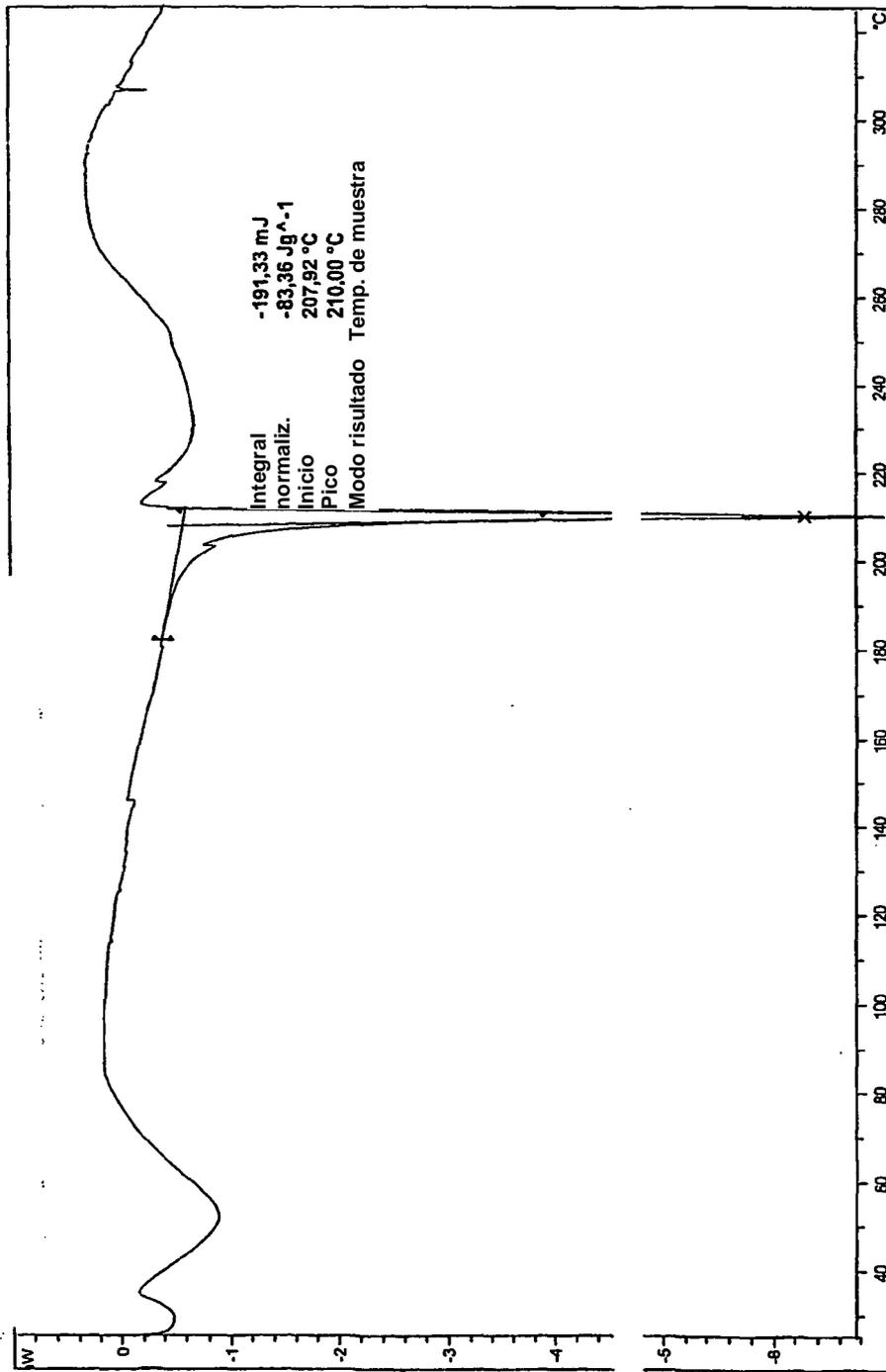


Figura 13

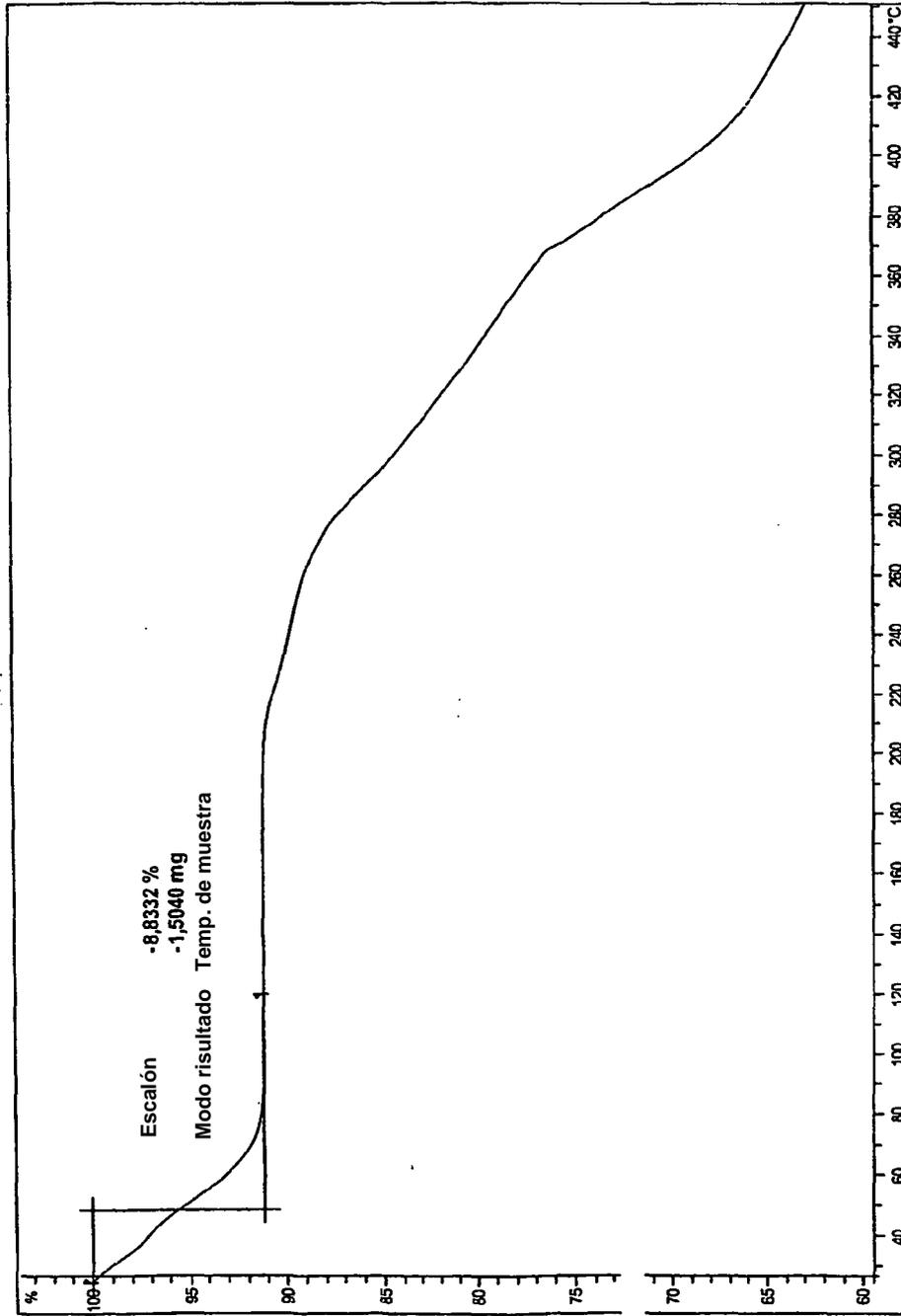


Figura 14

Gráfico de isoterma DVS

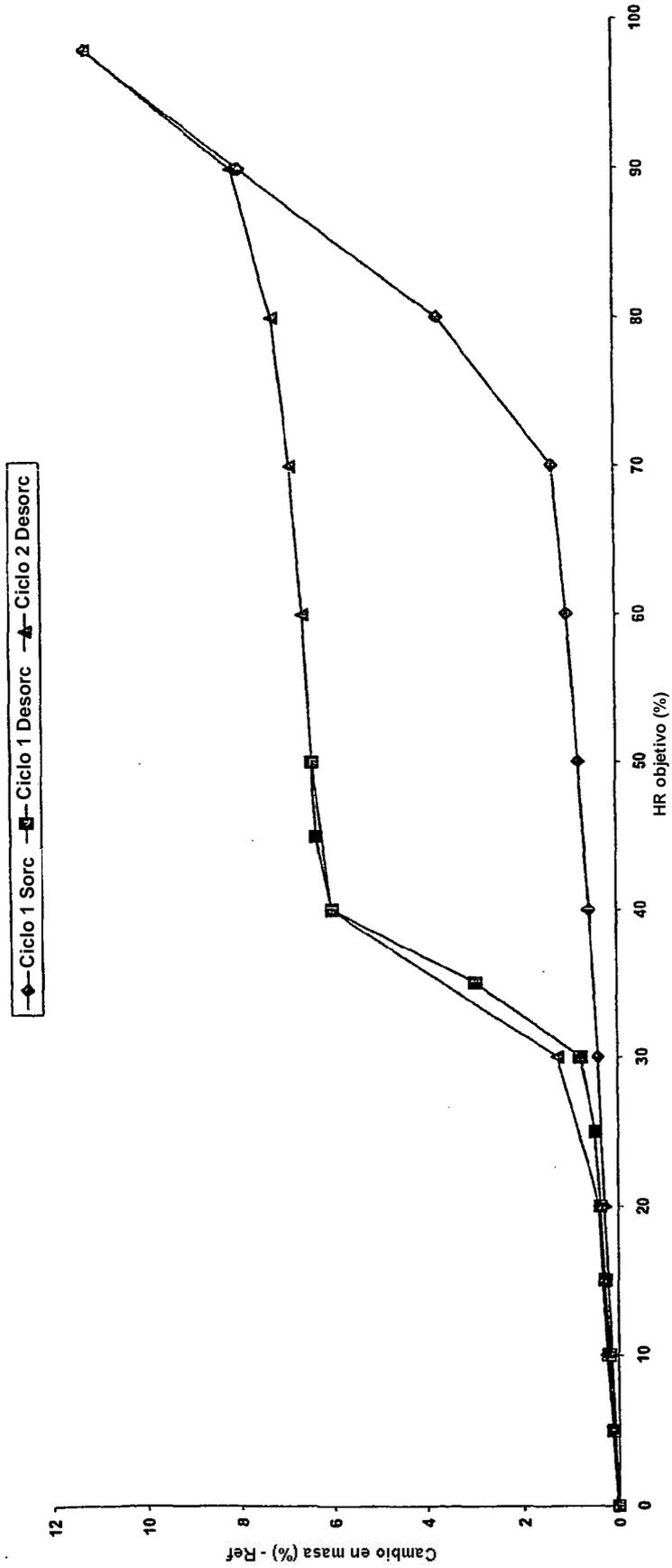


Figura 15

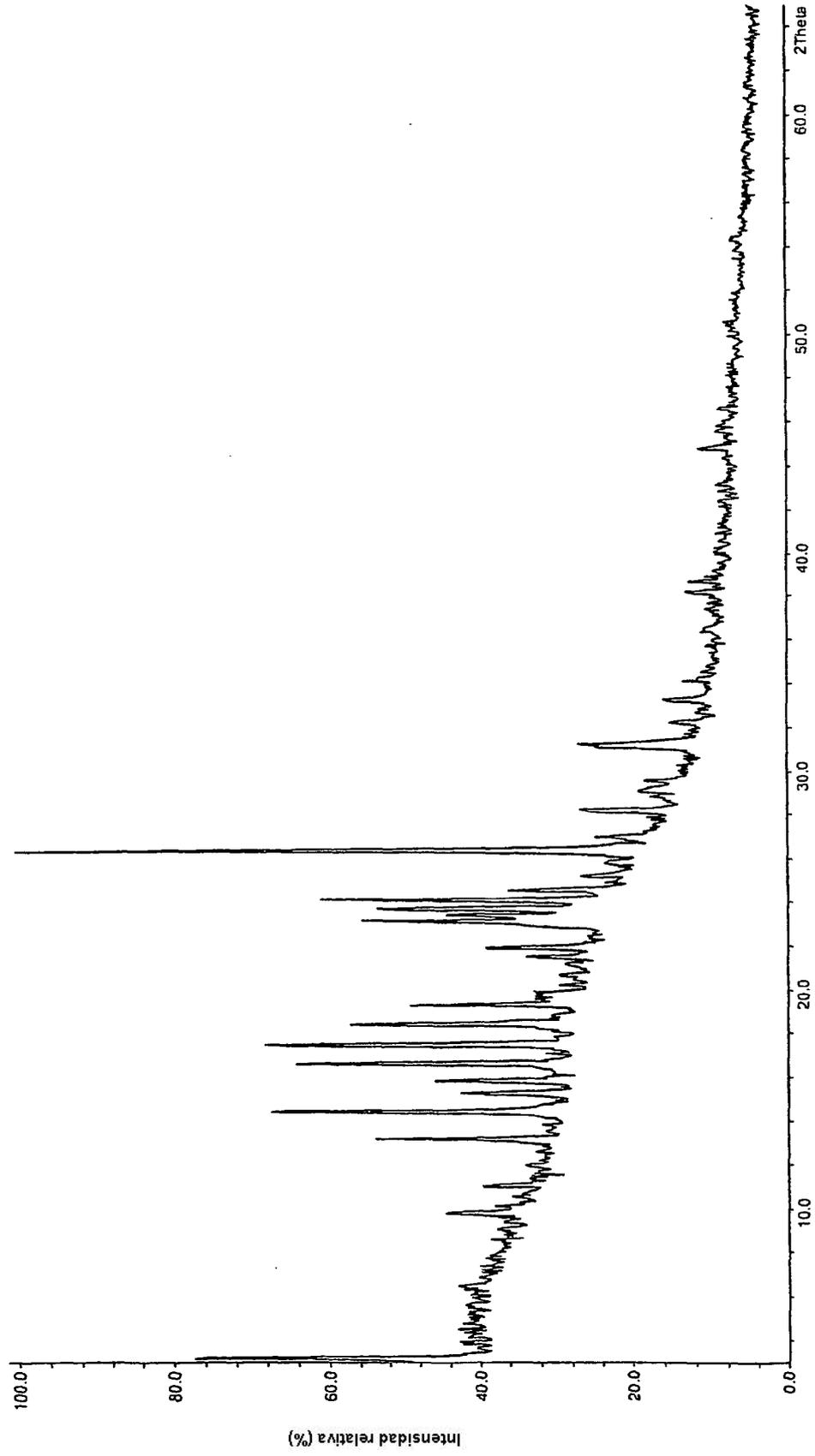


Figura 16

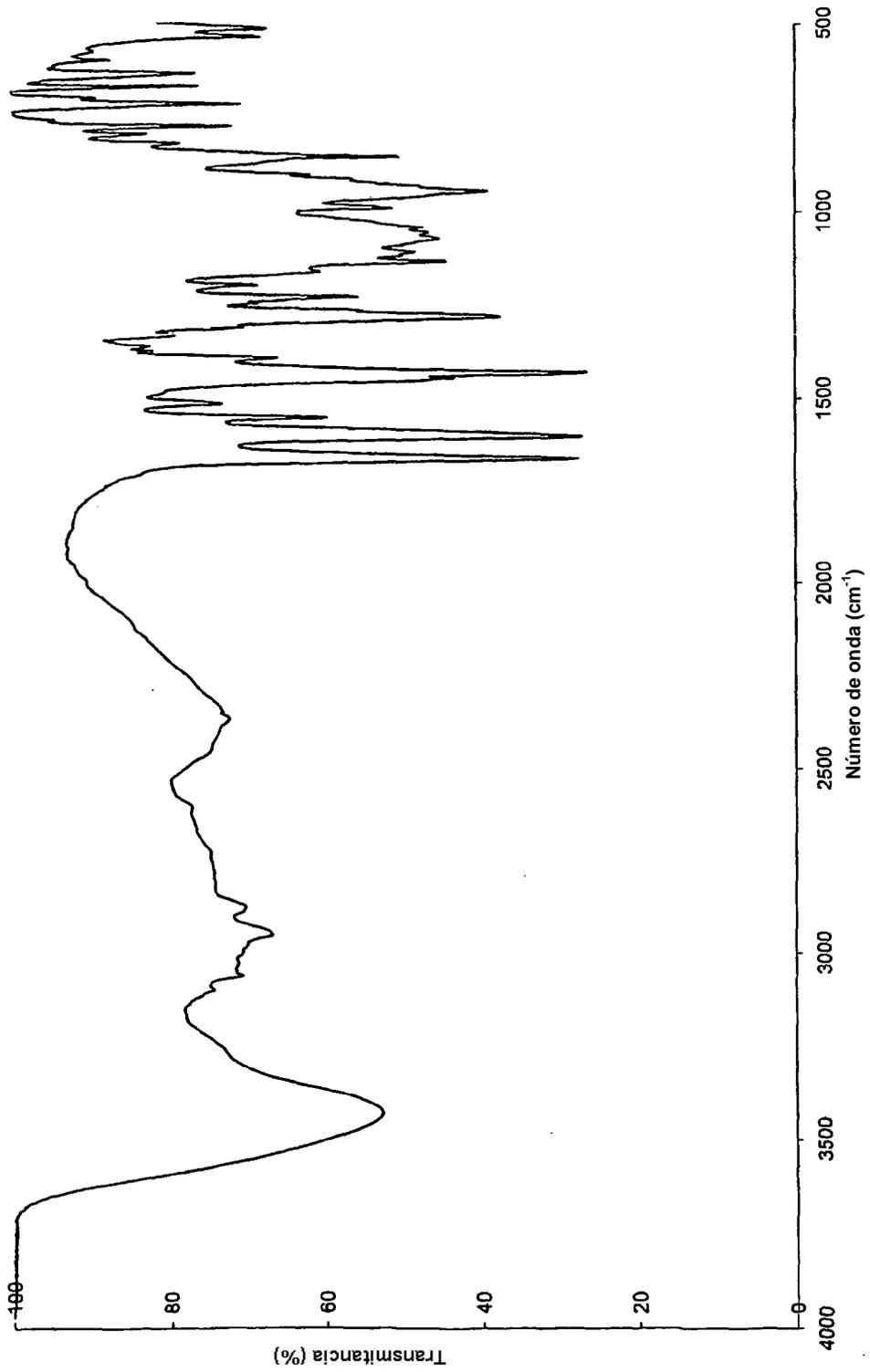


Figura 17

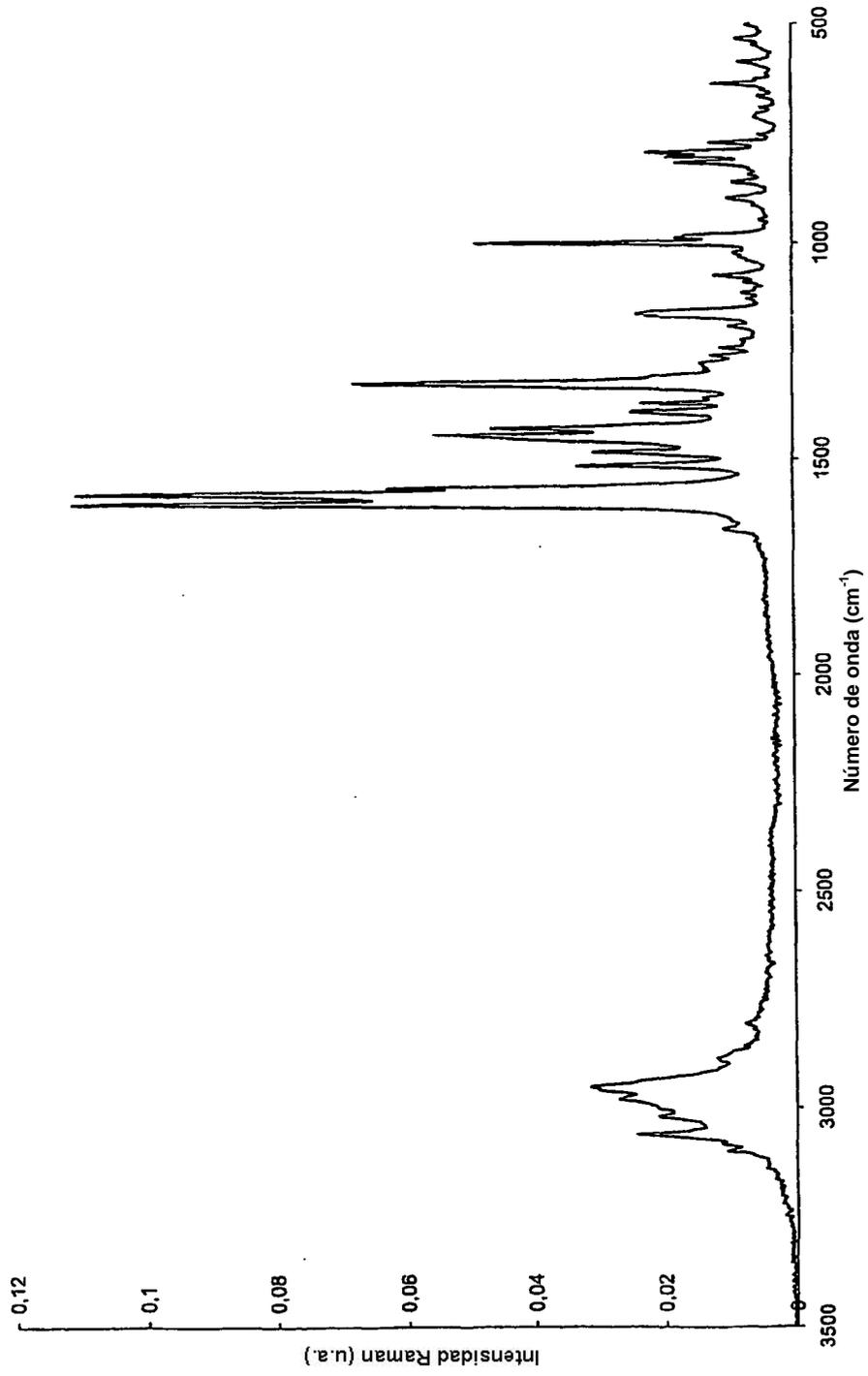


Figura 18

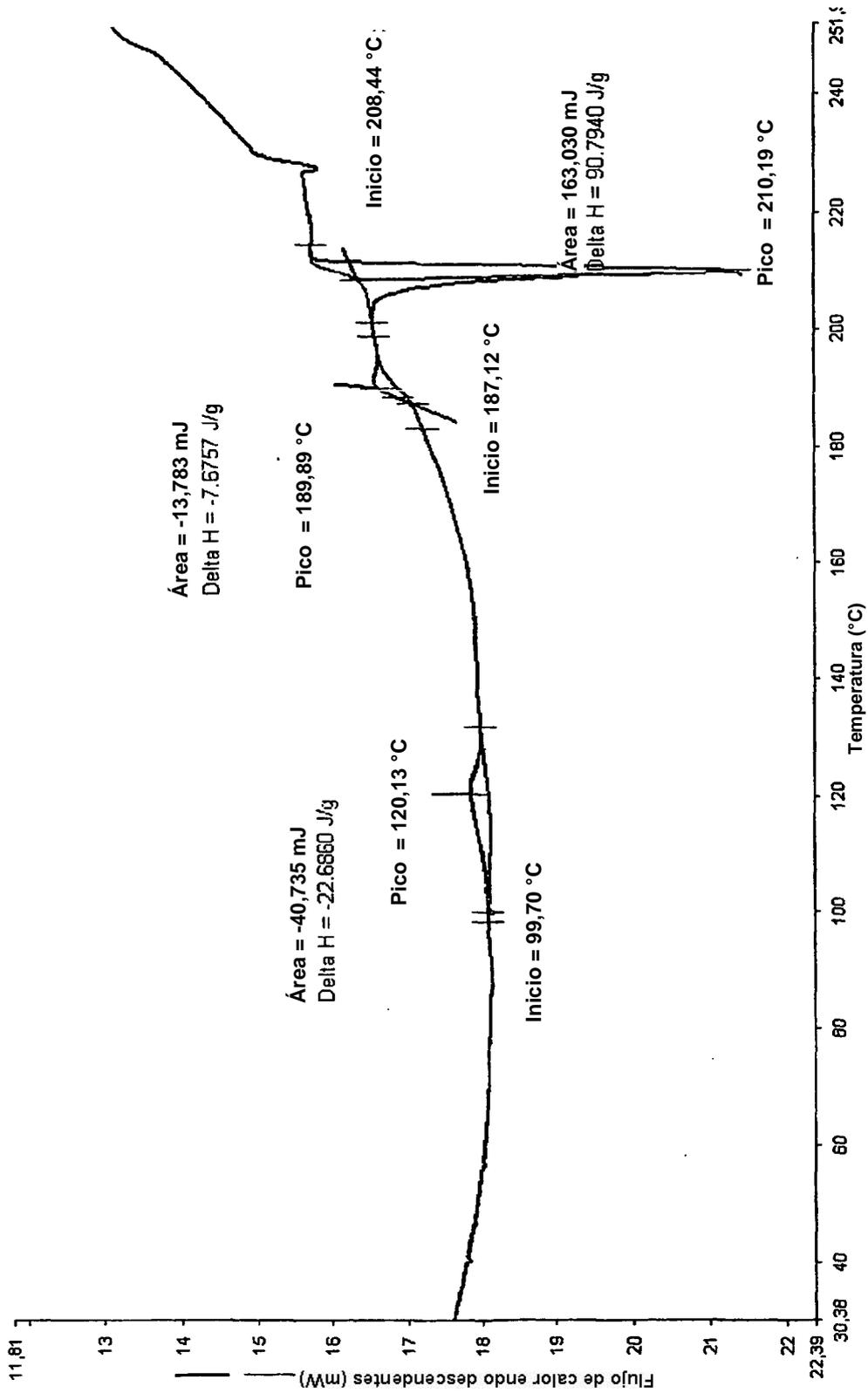
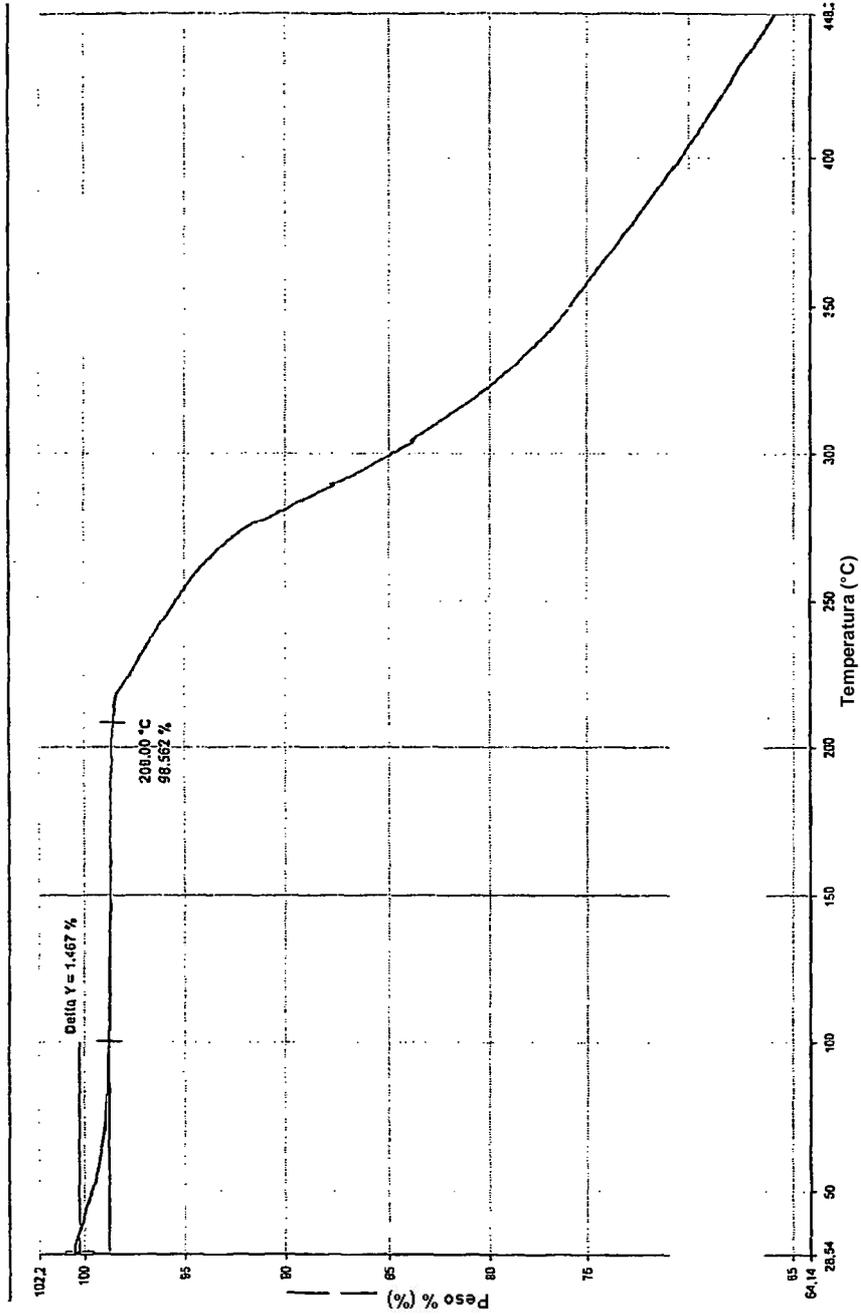


Figura 19



07 04 2009 16:09:19

1) Calentamiento de 25,00°C a 450,00°C a 5,00°C/min

Figura 20

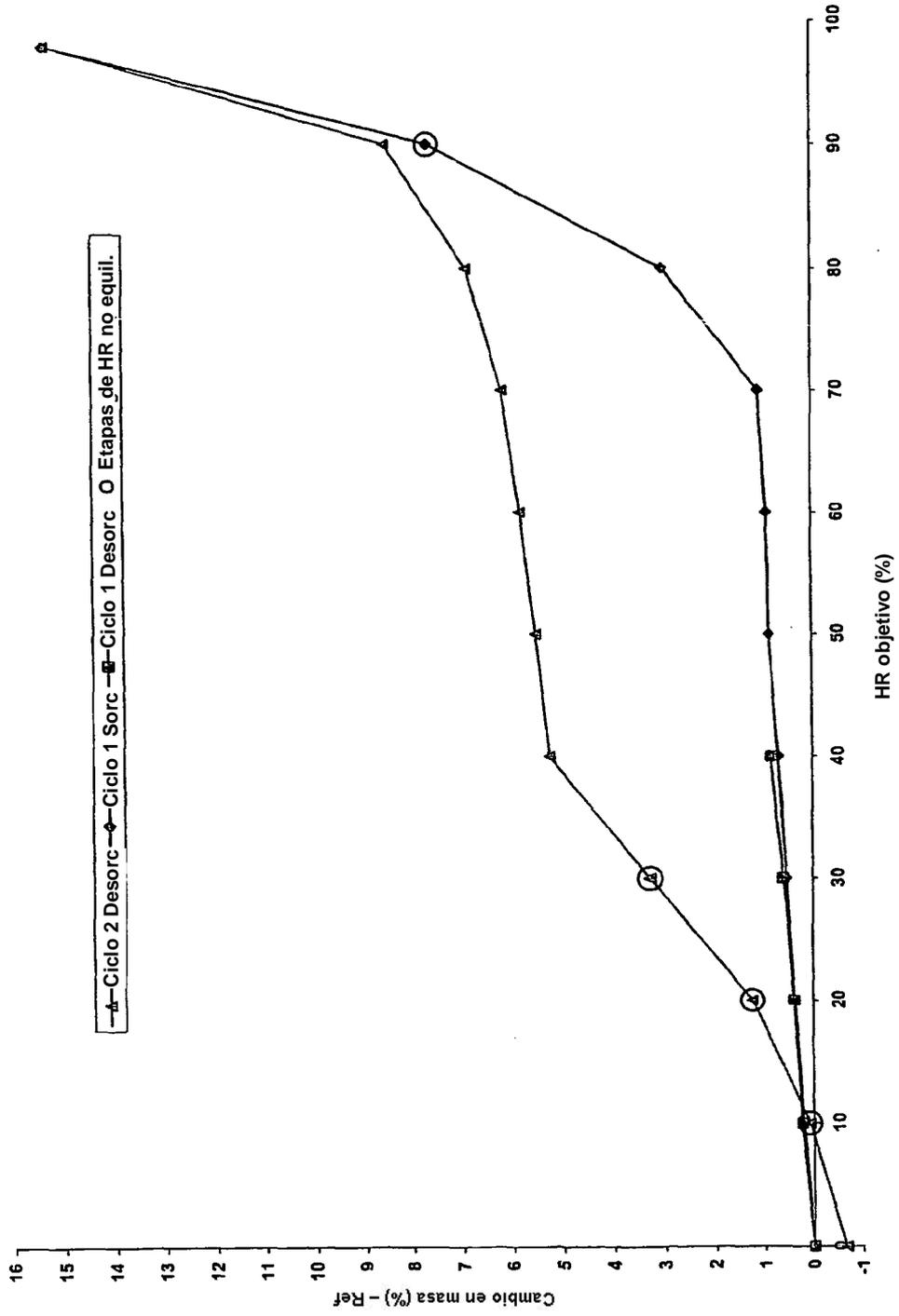


Figura 21

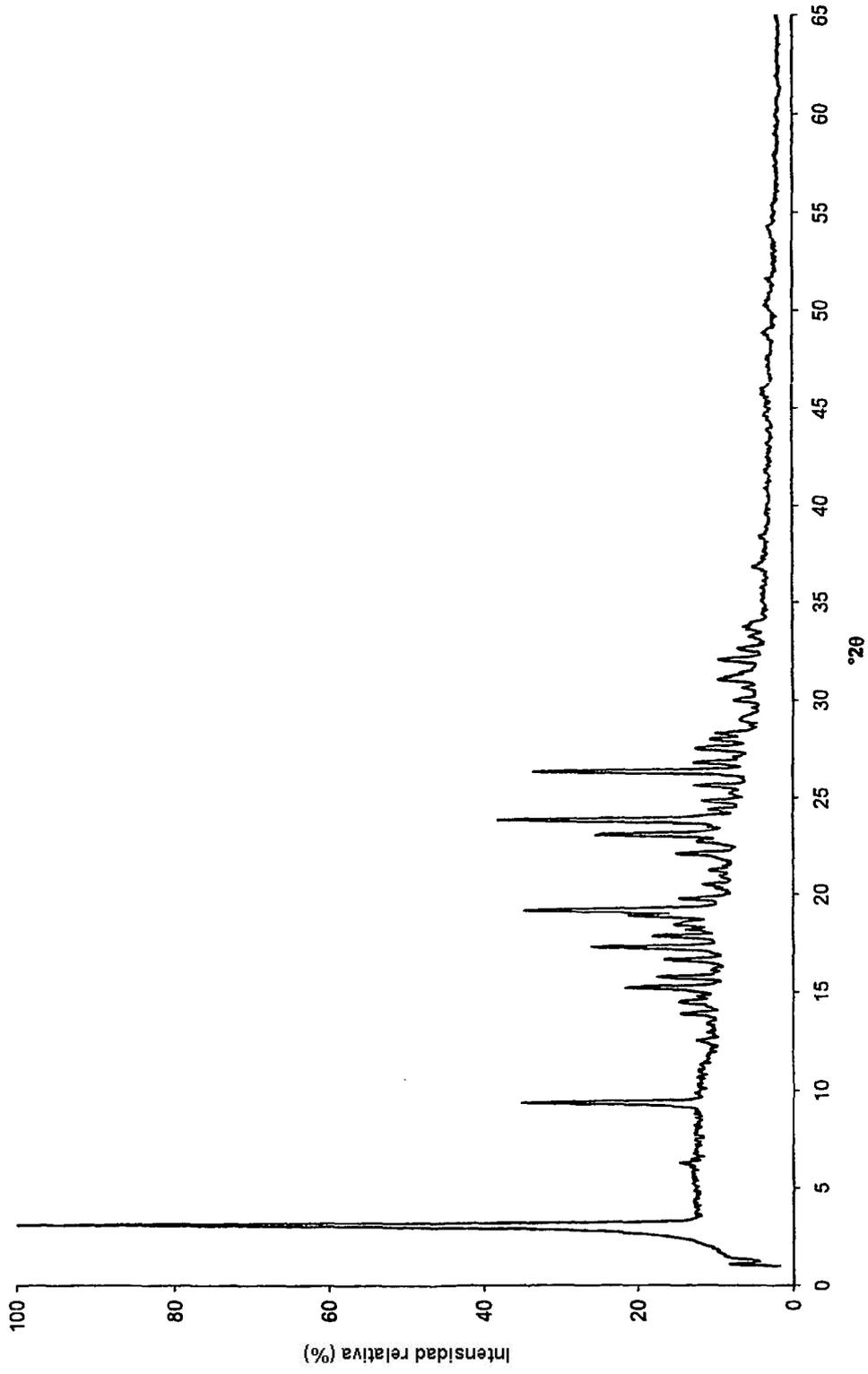


Figura 22

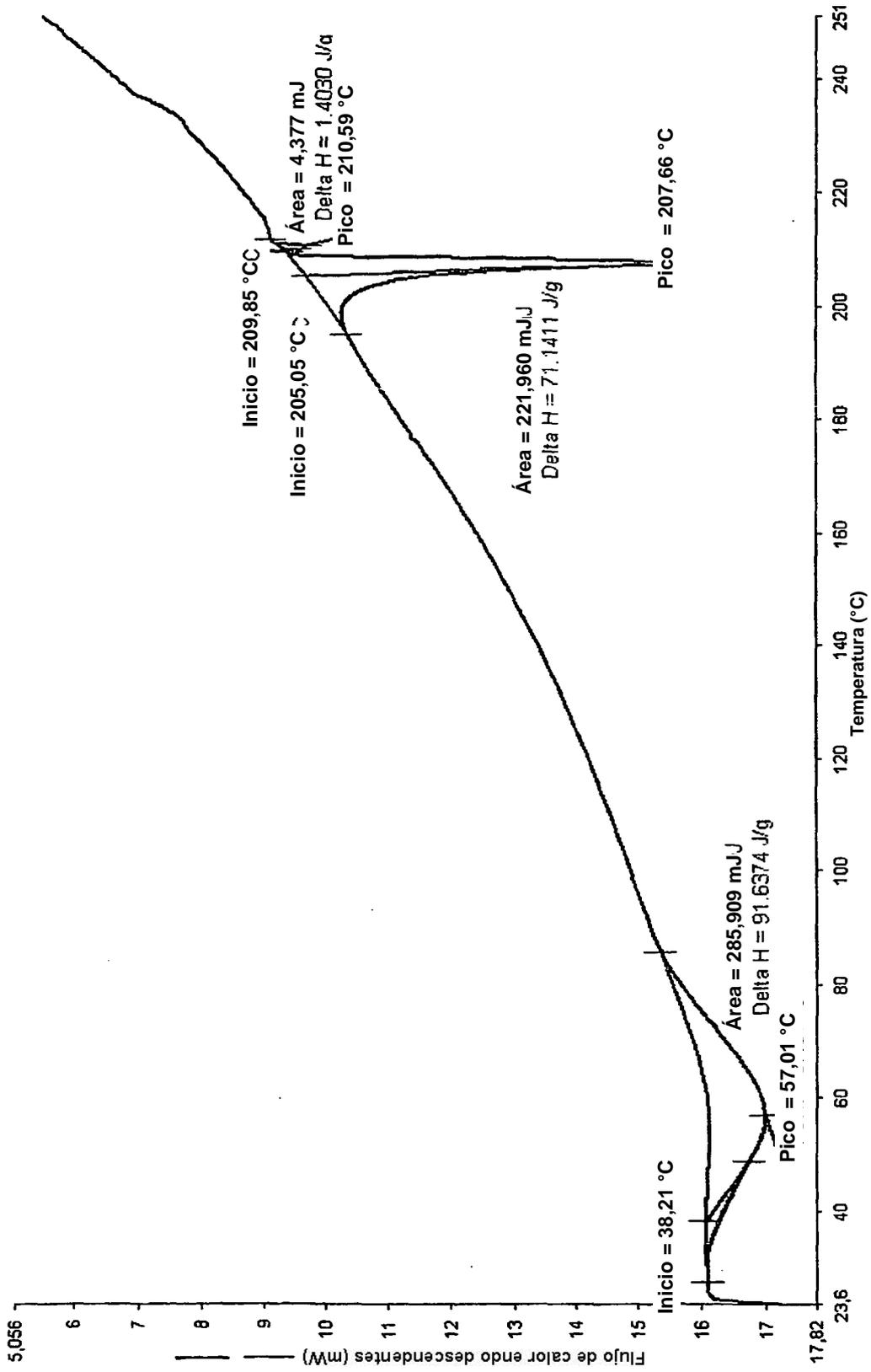


Figura 23

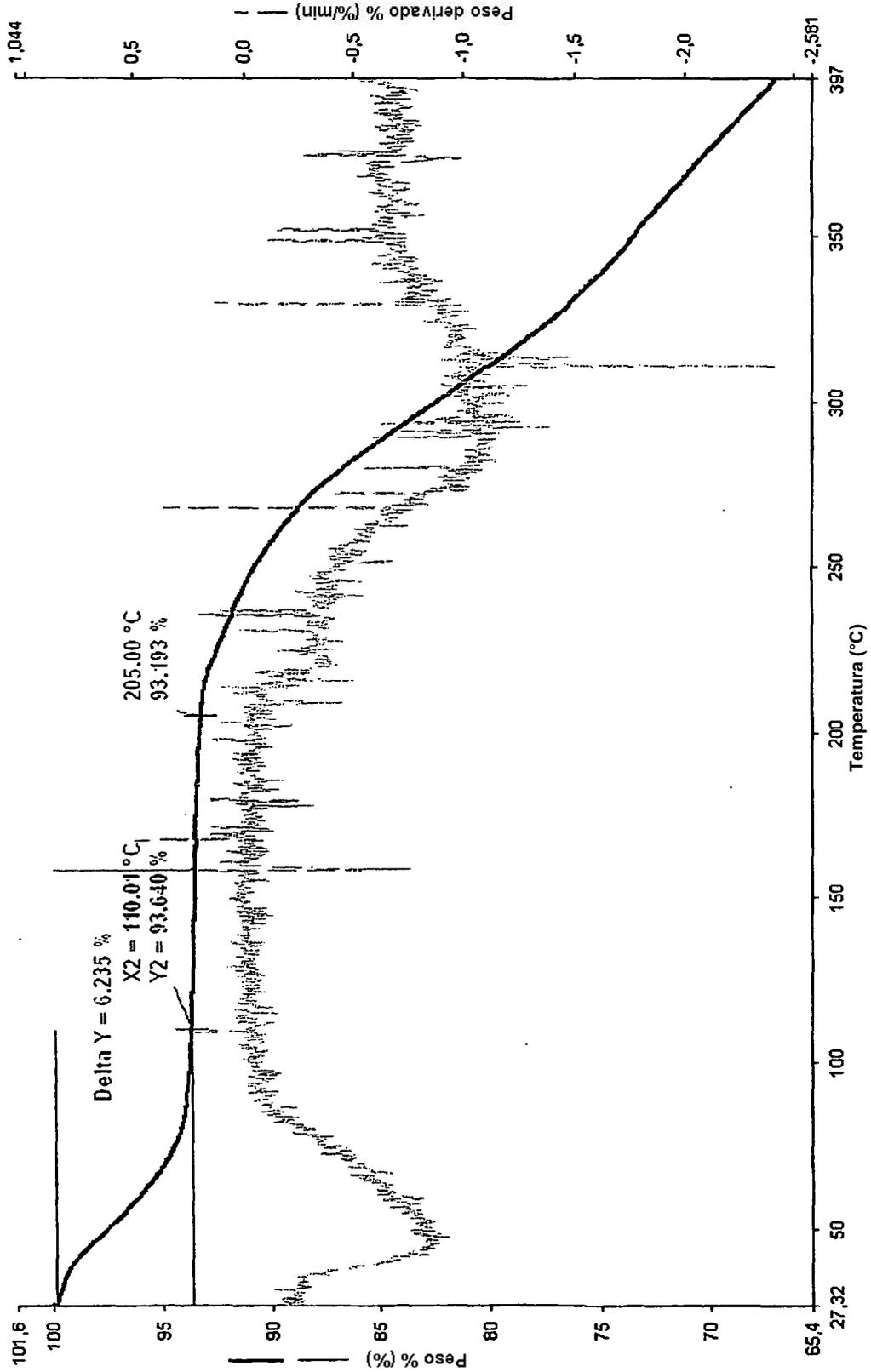


Figura 24

