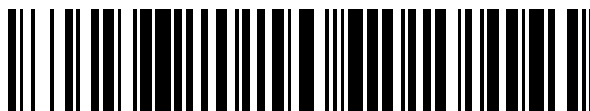


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 522 629**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2009** **E 09764204 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.07.2014** **EP 2373640**

54 Título: **Nuevas formas polimórficas de la sal clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo y procesos de producción de las mismas**

30 Prioridad:

08.01.2009 EP 09000140

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

17.11.2014

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;
BOKEL, HEINZ-HERMANN;
STIEBER, FRANK y
DONINI, CHRISTINA

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 522 629 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

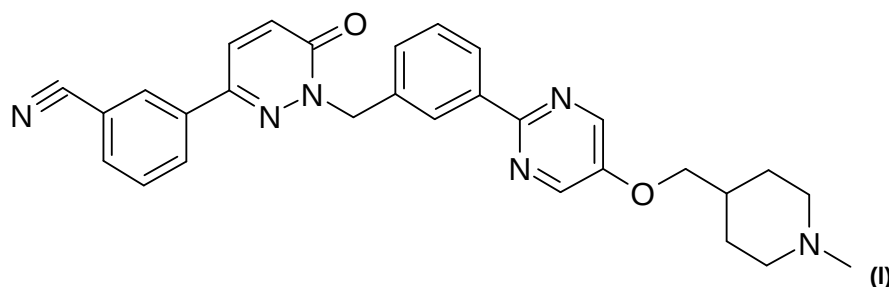
Nuevas formas polimórficas de la sal clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo y procesos de producción de las mismas.

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere al clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, sus solvatos y modificaciones cristalinas del mismo, así como a sus usos médicos y procesos de producción.

Técnica previa

El 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (I)



se describió por primera vez en las solicitudes de patente internacional PCT/EP2008/003473, presentada el 29 de abril de 2008, y PCT/EP2008/005508, presentada el 4 de julio de 2008.

En la solicitud PCT/EP2008/003473 se hace referencia al 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo como compuesto «A257». En el ejemplo 40 de la solicitud PCT/EP2008/003473 se describe una primera forma de síntesis de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo. Se mencionan hemisulfato, citrato, tartrato, sulfato, succinato y clorhidrato como posibles formas salinas. Por otra parte, en el ejemplo 43 de la solicitud PCT/EP2008/003473 se describe una forma alternativa de sintetizar 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo. En el ejemplo 3 de la solicitud PCT/EP2008/005508 se describe la misma primera forma de sintetizar 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo y también se mencionan hemisulfato, citrato, tartrato, sulfato, succinato y clorhidrato como posibles formas salinas. En el ejemplo 4 de la solicitud PCT/EP2008/005508 se hace referencia a formas salinas monohidrato de clorhidrato (compuesto «A7»), bromhidrato, mesilato, besilato, maleato, fumarato, maleato y p-tosilato. Sin embargo, el compuesto «A7» descrito en el ejemplo 4 no es ningún monohidrato ni una mezcla de monohidratos, sino exclusivamente una modificación cristalina H2 del monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (consulte el ejemplo 12 descrito en este documento).

En ambos documentos de la técnica previa no se hace mención a las formas solvato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo distintas a la modificación cristalina monohidrato H2.

Determinadas formas cristalinas, es decir, morfológicas o polimórficas, de compuestos farmacéuticos pueden ser de interés para aquellos implicados en el desarrollo de presentaciones farmacéuticas adecuadas. Esto es porque si una determinada forma polimórfica no se mantiene constante durante los estudios clínicos y de estabilidad, la dosis exacta utilizada o medida puede no ser 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 administrada en cada forma de administración para confirmar que el proceso de producción proporciona la misma forma y que en cada dosis se incluye la misma cantidad de fármaco. Por tanto, es imprescindible asegurarse de si se presenta una única forma morfológica o polimórfica o una combinación conocida de formas morfológicas o polimórficas. Además, determinadas formas morfológicas o polimórficas pueden mostrar un aumento de la estabilidad termodinámica y pueden ser más adecuadas que otras formas morfológicas o polimórficas para su inclusión en formulaciones farmacéuticas.

La cita de cualquier referencia en esta solicitud no supone la admisión de que esta referencia es la técnica previa relevante para esta solicitud.

Descripción de la invención

La presente invención tiene como objeto proporcionar nuevas formas solvato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, así como nuevas formas polimórficas del mismo.

- 5 El objeto de la presente invención se ha resuelto sorprendentemente en un aspecto proporcionando un solvato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo excluyendo la modificación cristalina monohidrato H2 de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.

Forma H2:

<u>N.º de pico</u>	<u>d/Å</u>	<u>°2θ (radiación Cu-Kα₁)</u> <u>± 0,1°</u>	<u>(h, k, l)</u>
<u>1</u>	<u>8,71</u>	<u>10,1</u>	<u>(1, 0, 0)</u>
<u>2</u>	<u>8,22</u>	<u>10,8</u>	<u>(-1, 1, 1)</u>
<u>3</u>	<u>7,59</u>	<u>11,6</u>	<u>(1, 2, 0)</u>
<u>4</u>	<u>6,78</u>	<u>13,0</u>	<u>(0, 3, 1)</u>
<u>5</u>	<u>6,58</u>	<u>13,5</u>	<u>(-1, 3, 1)</u>
<u>6</u>	<u>5,73</u>	<u>15,4</u>	<u>(-1, 4, 1)</u>
<u>7</u>	<u>4,98</u>	<u>17,8</u>	<u>(-1, 1, 2)</u>
<u>8</u>	<u>4,84</u>	<u>18,3</u>	<u>(-2, 1, 1)</u>
<u>9</u>	<u>4,68</u>	<u>19,0</u>	<u>(-2, 2, 1)</u>
<u>10</u>	<u>4,43</u>	<u>20,0</u>	<u>(-2, 3, 1)</u>
<u>11</u>	<u>4,35</u>	<u>20,4</u>	<u>(2, 0, 0)</u>
<u>12</u>	<u>3,73</u>	<u>23,9</u>	<u>(-2, 4, 2)</u>
<u>13</u>	<u>3,64</u>	<u>24,5</u>	<u>(0, 5, 2)</u>
<u>14</u>	<u>3,39</u>	<u>26,3</u>	<u>(0, 6, 2)</u>
<u>15</u>	<u>3,13</u>	<u>28,5</u>	<u>(-3, 2, 2)</u>

10

En otro aspecto, el objeto de la presente invención se ha resuelto sorprendentemente proporcionando un solvato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo excluyendo el monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.

- 15 Se ha encontrado que el clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo es capaz de formar solvatos en modificaciones cristalinas. Entre los ejemplos de estos solvatos se incluyen solvatos a partir de agua; solvatos a partir de alcoholes como metanol, etanol, propan-1-ol o propan-2-ol; solvatos a partir de ésteres orgánicos como acetato de etilo; solvatos a partir de nitrilos como acetonitrilo; solvatos a partir de cetonas como acetona y butanona; solvatos a partir de ésteres como tetrahidrofurano (THF) y solvatos a partir de hidrocarburos clorados como cloroformo y solvatos de hidrocarburos como n-heptano o tolueno. Los solvatos preferidos se forman con solventes polares, preferiblemente agua, alcoholes, ésteres orgánicos, nitrilos, cetonas y éteres.
- 20

Preferiblemente, el clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo forma anhidratos y solvatos con agua, acetona, tetrahidrofurano, metanol, acetato de etilo o n-heptano en modificaciones cristalinas, lo que significa que la unión del solvente con el clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo da lugar a la estructura cristalina. La proporción molar del solvente con respecto al clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo podría variar como es sabido por los expertos en la materia. Preferiblemente, la proporción molar está entre 0,25:1 y 2,5:1, más preferiblemente entre 0,5:1 y 1:1, lo más preferible 1:1 (n-heptano solvato 1/15:1). Se entenderá que los actuales anhidratos y solvatos de la invención pueden contener agua no unida lo que significa que es distinta al agua de cristalización.

Adicionalmente, la proporción molar de clorhidrato con respecto al 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (base libre) en el clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo puede variar para cada uno y todos los solvatos, anhidratos, hidratos, monohidratos, etc., descritos en este documento y sus modificaciones cristalinas como es sabido por el experto en la materia. Preferiblemente, la proporción molar está entre 0,5:1 y 1,5:1, más preferiblemente entre 0,8:1 y 1,2:1, lo más preferible 1:1.

Por tanto, en una realización preferida, el solvato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo excluyendo la modificación cristalina monohidrato H2 de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo se proporciona en sus modificaciones cristalinas.

Forma H2:

<u>N.º de pico</u>	<u>d/Å</u>	<u>°2θ (radiación Cu-Kα₁)</u> <u>± 0,1°</u>	<u>(h, k, l)</u>
<u>1</u>	<u>8,71</u>	<u>10,1</u>	<u>(1, 0, 0)</u>
<u>2</u>	<u>8,22</u>	<u>10,8</u>	<u>(-1, 1, 1)</u>
<u>3</u>	<u>7,59</u>	<u>11,6</u>	<u>(1, 2, 0)</u>
<u>4</u>	<u>6,78</u>	<u>13,0</u>	<u>(0, 3, 1)</u>
<u>5</u>	<u>6,58</u>	<u>13,5</u>	<u>(-1, 3, 1)</u>
<u>6</u>	<u>5,73</u>	<u>15,4</u>	<u>(-1, 4, 1)</u>
<u>7</u>	<u>4,98</u>	<u>17,8</u>	<u>(-1, 1, 2)</u>
<u>8</u>	<u>4,84</u>	<u>18,3</u>	<u>(-2, 1, 1)</u>
<u>9</u>	<u>4,68</u>	<u>19,0</u>	<u>(-2, 2, 1)</u>
<u>10</u>	<u>4,43</u>	<u>20,0</u>	<u>(-2, 3, 1)</u>
<u>11</u>	<u>4,35</u>	<u>20,4</u>	<u>(2, 0, 0)</u>

(continuación)

<u>N.º de pico</u>	<u>d/Å</u>	<u>°2θ (radiación Cu-Kα₁)</u> <u>± 0,1°</u>	<u>(h, k, l)</u>
<u>12</u>	<u>3,73</u>	<u>23,9</u>	<u>(-2, 4, 2)</u>
<u>13</u>	<u>3,64</u>	<u>24,5</u>	<u>(0, 5, 2)</u>
<u>14</u>	<u>3,39</u>	<u>26,3</u>	<u>(0, 6, 2)</u>
<u>15</u>	<u>3,13</u>	<u>28,5</u>	<u>(-3, 2, 2)</u>

5 Por tanto, en una realización preferida adicional, el solvato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo excluyendo el monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo se proporciona en sus modificaciones cristalinas.

10 El objeto de la presente invención se resolvió sorprendentemente en otro aspecto proporcionando anhidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.

En una realización preferida, el anhidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo se proporciona en su forma cristalina A1, que se caracteriza por picos de DRX que comprenden 4,4°, 15,9° y 22,7° (en °2θ usando radiación Cu-Kα₁, ± 0,1°).

15 En una realización preferida, el anhidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo se proporciona en su modificación cristalina A1, que se caracteriza por los siguientes datos de DRX:

Forma A1:

N.º de pico	d/Å	°2θ (radiación Cu-Kα₁) ± 0,1°
1	20,08	4,4
2	8,55	10,3
3	7,43	11,9
4	5,70	15,5
5	5,56	15,9
6	4,99	17,8
7	4,86	18,2
8	4,74	18,7
9	4,55	19,5

(continuación)

N.º de pico	d/Å	°2θ (radiación Cu-Kα ₁) ± 0,1°
10	4,46	19,9
11	4,27	20,8
12	4,10	21,6
13	3,91	22,7
14	3,82	23,3
15	3,65	24,3

5 En una realización preferida, el anhidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo se proporciona en su modificación cristalina NF6, que se caracteriza por picos de DRX que comprenden 16,8°, 18,2° y 25,8° (en °2θ usando radiación Cu-Kα₁, ± 0,1°).

En una realización preferida, el anhidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo se proporciona en su modificación cristalina NF6, que se caracteriza por los siguientes datos de DRX:

10 Forma NF6:

N.º de pico	d/Å	°2θ (radiación Cu-Kα ₁) ± 0,1°
1	17,66	5,0
2	11,07	8,0
3	10,53	8,4
4	9,35	9,4
5	8,77	10,1
6	6,55	13,5
7	5,83	15,2
8	5,26	16,8
9	4,88	18,2
10	4,54	19,5
11	4,48	19,8

(continuación)

N.º de pico	d/Å	°2θ (radiación Cu-Kα ₁) ± 0,1°
12	4,38	20,3
13	4,06	21,9
14	3,66	24,3
15	3,50	25,4
16	3,45	25,8
17	3,32	26,8
18	3,27	27,2
19	3,21	27,8
20	3,12	28,6

5 El objeto de la presente invención se ha resuelto sorprendentemente en otro aspecto proporcionando hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo excluyendo la modificación cristalina monohidrato H2 de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.

10 El objeto de la presente invención se ha resuelto sorprendentemente en otro aspecto proporcionando hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo excluyendo monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.

En una realización preferida, el hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo se proporciona en su modificación cristalina H1, que se caracteriza por picos de DRX que comprenden 5,9°, 16,0° y 23,4° (en °2θ usando radiación Cu-Kα₁, ± 0,1°).

15 En una realización preferida, el hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo se proporciona en su modificación cristalina H1, que se caracteriza por los siguientes datos de DRX:

Forma H1:

N.º de pico	d/Å	°2θ (radiación Cu-Kα ₁) ± 0,1°
1	14,88	5,9
2	9,99	8,8
3	7,83	11,3
4	7,25	12,2

(continuación)

N.º de pico	d/Å	°2θ (radiación Cu-Kα ₁) ± 0,1°
5	6,10	14,5
6	5,84	15,2
7	5,52	16,0
8	5,38	16,5
9	4,92	18,0
10	4,12	21,6
11	3,80	23,4
12	3,57	24,9
13	3,49	25,5
14	3,30	27,0
15	2,95	30,3

5 En una realización preferida, el hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo se proporciona en su modificación cristalina NF3, que se caracteriza por picos de DRX que comprenden 9,9°, 15,7° y 24,1° (en °2θ usando radiación Cu-Kα₁, ± 0,1°).

En una realización preferida, el hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo se proporciona en su modificación cristalina NF3, que se caracteriza por los siguientes datos de DRX:

10 Forma NF3:

N.º de pico	d/Å	°2θ (radiación Cu-Kα ₁) ± 0,1°
1	14,83	6,0
2	8,96	9,9
3	6,92	12,8
4	5,62	15,7
5	5,44	16,3
6	5,26	16,9

(continuación)

N.º de pico	d/Å	°2θ (radiación Cu-Kα ₁) ± 0,1°
7	4,38	20,3
8	4,32	20,6
9	3,79	23,5
10	3,69	24,1
11	3,59	24,8
12	3,55	25,1
13	3,45	25,8
14	3,35	26,6
15	3,22	27,7

5 En una realización preferida adicional, el monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo se proporciona en su modificación cristalina H2, que se caracteriza por los siguientes datos de DRX:

Forma H2:

N.º de pico	d/Å	°2θ (radiación Cu-Kα ₁) ± 0,1°	(h, k, l)
1	8,71	10,1	(1, 0, 0)
2	8,22	10,8	(-1, 1, 1)
3	7,59	11,6	(1, 2, 0)
4	6,78	13,0	(0, 3, 1)
5	6,58	13,5	(-1, 3, 1)
6	5,73	15,4	(-1, 4, 1)
7	4,98	17,8	(-1, 1, 2)
8	4,84	18,3	(-2, 1, 1)
9	4,68	19,0	(-2, 2, 1)
10	4,43	20,0	(-2, 3, 1)

(continuación)

N.º de pico	d/Å	°2θ (radiación Cu-Kα ₁) ± 0,1°	(h, k, l)
11	4,35	20,4	(2, 0, 0)
12	3,73	23,9	(-2, 4, 2)
13	3,64	24,5	(0, 5, 2)
14	3,39	26,3	(0, 6, 2)
15	3,13	28,5	(-3, 2, 2)

A lo largo 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.

Las modificaciones cristalinas de la presente invención, en particular la modificación cristalina A1 de anhídrido de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, la modificación cristalina NF6 de anhídrido de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, la modificación cristalina H1 de hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, la modificación cristalina NF3 de hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo y la modificación cristalina H2 de monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, se caracterizan sorprendentemente por, entre otros, una reducción de la higroscopicidad, una mejor capacidad de compresión durante el proceso de producción de comprimidos, una semivida prolongada, una mejor estabilidad termodinámica, es decir, estabilidad frente al calor y la humedad, una mejor resistencia a la luz solar, es decir a la luz UV, un aumento de la densidad aparente, una mejora de la solubilidad, características de biodisponibilidad que son constantes entre lotes, mejores propiedades de flujo y manejo en el proceso de producción de comprimidos, una mejora de la estabilidad del color y mejores propiedades de filtración en el proceso de producción. Por tanto, usando las modificaciones cristalinas de la presente invención, es posible obtener formulaciones farmacéuticas con mejoras en la homogeneidad, estabilidad, pureza y uniformidad entre lotes.

Adicionalmente, la modificación cristalina A1 del anhídrido de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo muestra propiedades superiores para su secado (no puede producirse pérdida de agua del hidrato), así como un aumento significativo de la solubilidad en jugo gástrico simulado USP en comparación con la modificación cristalina H2 termodinámicamente estable del monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.

La modificación cristalina H1 del hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo muestra un aumento significativo de la solubilidad en HCl 0,1 N (pH 1,0) en comparación con la modificación cristalina H2 termodinámicamente estable del monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.

Por otro lado, la modificación cristalina NF3 del hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo muestra un aumento significativo de la solubilidad en HCl 0,1 N (pH 1,0) en comparación con la modificación H2 termodinámicamente estable del monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.

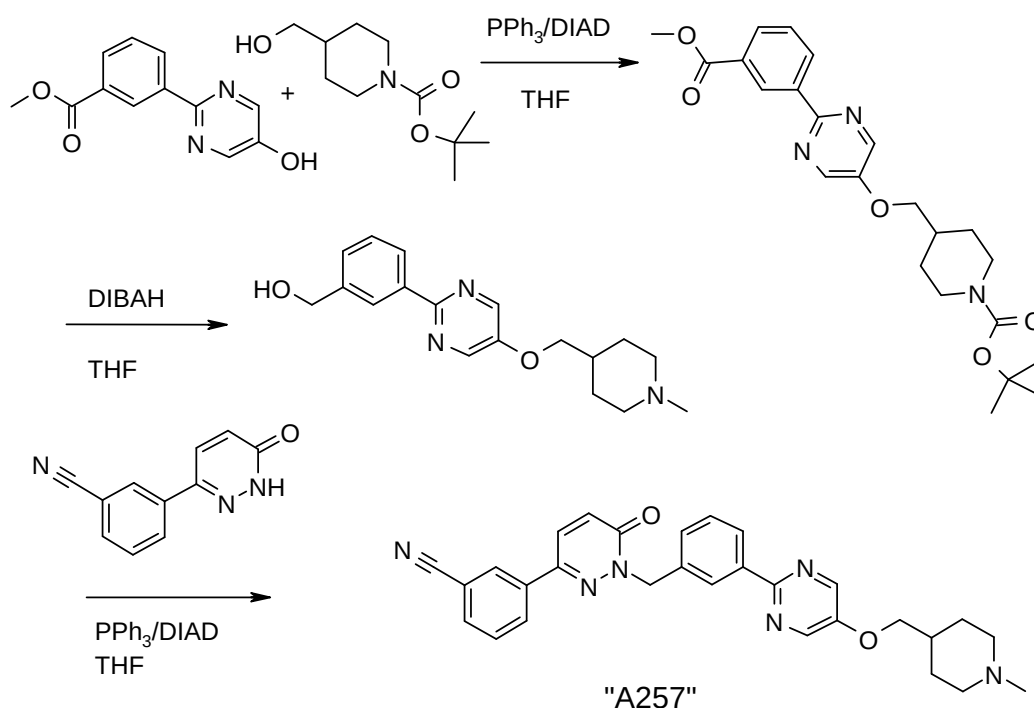
Por el contrario, la modificación cristalina H2 del monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo representa la forma hidrato termodinámicamente estable y muestra propiedades superiores en términos de comportamiento higroscópico en comparación con las modificaciones cristalinas H1 y NF3 del hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, así como la modificación cristalina A1 del anhídrido de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.

il)-benzonitrilo, en concreto, estabilidad física de la forma cristalina a lo largo de todo el intervalo del 0-98% de humedad relativa con niveles muy bajos de captación de agua.

Las modificaciones cristalinas de la presente invención pueden caracterizarse según los métodos convencionales que pueden encontrarse, por ejemplo, en Rolf Hilfiker, «Polymorphism in the Pharmaceutical Industry», Wiley-VCH, Weinheim 2006, y en las referencias que contiene, por ejemplo, difracción de rayos X. (DRX; capítulo 6), espectroscopía de IR y Raman (capítulo 5), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA) (capítulo 3), estudios sobre adsorción de vapor de agua (capítulo 9), o los que pueden encontrarse en, por ejemplo, H.G. Brittain (editor), Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Vol. 95, Marcel Dekker Inc., Nueva York 1999 (capítulo 6: todas las técnicas mencionadas).

El solvato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo excluyendo la modificación cristalina H2 del monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, el solvato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo excluyendo el monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, el solvato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo excluyendo la modificación cristalina H2 de monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo en sus modificaciones cristalinas, el solvato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo excluyendo el monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo en sus modificaciones cristalinas, anhídrido de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo excluyendo la modificación cristalina H2 del monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, el hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo excluyendo el monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, el anhídrido de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo en su modificación cristalina A1, el anhídrido de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo en su modificación cristalina NF6, el hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo en su modificación cristalina H1, el hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo en su modificación cristalina NF3 y el monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo en su modificación cristalina H2 se denominan a partir de ahora en este documento «productos de la (presente) invención».

El 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (base libre) puede sintetizarse como se describe en el ejemplo 40 de la solicitud PCT/EP2008/003473 y en el ejemplo 3 de la solicitud PCT/EP2008/005508, como sigue:

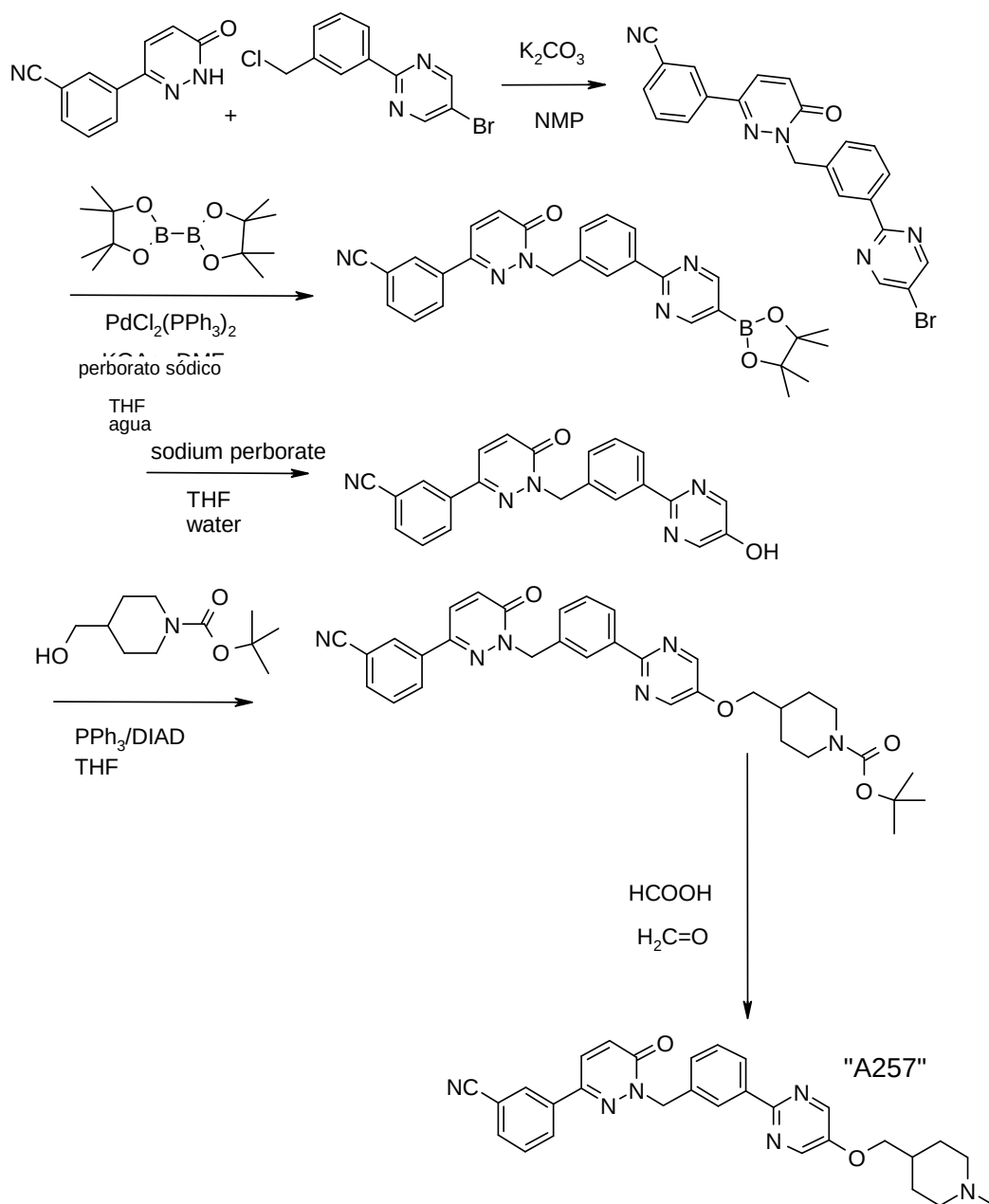


A una suspensión de 13,0 g (56,5 mmol) de éster metílico del ácido 3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-benzoico y 13,4 g (62,1 mmol) de N-Boc-piperidinmetanol en 115 ml de THF se añaden 17,7 g (67,8 mmol) de trifenilfosfina. La suspensión se enfría hasta 5°C. A la suspensión mantenida a esta temperatura se le añaden gota a gota 13,3 ml (67,8 mmol) de diisopropilazodicarboxilato con agitación durante 45 minutos. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una hora. Posteriormente, se añaden otros 22,2 g (84,7 mmol) de trifenilfosfina y 16,6 ml (84,7 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y se concentra al vacío. El sólido resultante de *terc*-butiléster del ácido 4-[2-(3-metoxicarbonil-fenil)-pirimidin-5-iloximetil]-piperidin-1-carbónico se obtiene mediante filtración por aspiración, se lava con éter dietílico y se somete a cromatografía (columna de gel de sílice y diclorometano/metanol como eluyente/fase móvil).

A una suspensión de 1,71 g (3,99 mmol) de *terc*-butiléster del ácido 4-[2-(3-metoxicarbonil-fenil)-pirimidin-5-iloximetil]-piperidin-1-carbónico en 20 ml de THF se le añaden gota a gota 25 ml (25 mmol) de una solución 1 M de hidruro de diisobutiraluminio en THF bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita durante una hora a temperatura ambiente y se mezcla con una solución saturada de sulfato sódico. El precipitado resultante se obtiene mediante filtración por aspiración y se lava con THF y 2-pronapol caliente. El filtrado se concentra y recristaliza a partir de *terc*-butilmetiléter, dando como resultado {3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-metanol como cristales de color beis.

A una solución de 313 mg (1,00 mmol) de {3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-metanol en 2 ml de THF se le añaden posteriormente 264 mg (1,30 mmol) de 3-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo y 397 mg (1,5 mmol) de trifenilfosfina. La mezcla de reacción se enfría en un baño con hielo y se añaden gota a gota 294 µl (1,5 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y, a continuación, se concentra. El residuo se somete a cromatografía (columna de gel de sílice y diclorometano/metanol como eluyente/fase móvil). Las fracciones que contienen el producto se mezclan y concentran, y el residuo de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo se decuece con éter *terc*-butilmetílico, se recoge mediante filtración por aspiración y se seca al vacío.

Alternativamente, el 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (base libre) puede sintetizarse como se describe en el ejemplo 43 de la solicitud PCT/EP2008/003473 como sigue:



A una suspensión de 4,15 g (20 mmol) of 3-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo en 40 ml de 1-metil-2-pirrolidona se le añaden 6,00 g (21 mmol) of 5-bromo-2-(3-clorometil-fenil)-pirimidina y 2,76 g (341 mmol) de carbonato potásico. La mezcla de reacción se agita a 80°C durante 18 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se vierte sobre 200 ml de agua. El precipitado resultante de 3-{1-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzonitrilo se recoge mediante filtración por aspiración, se lava con agua y se seca al vacío.

A una solución de 18,0 g (41,0 mmol) de 3-{1-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzonitrilo en 85 ml de DMF se le añaden 11,8 g (47 mmol) de bis(pinacolato)diboron y 11,9 g (122 mmol) de acetato de potasio. La mezcla de reacción se calienta a 80°C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 15 minutos de agitación a esta temperatura, se añaden 273 mg (1,22 mmol) de paladio(II)-acetato y la mezcla de reacción se agita durante 2 horas a 80°C bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, se deja que la mezcla de reacción se enfríe hasta temperatura ambiente antes de la adición de agua y diclorometano, filtración sobre diatomita/kieselguhr y separación de la fase orgánica. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra para obtener 3-(6-oxo-1-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo como un sólido gris, que puede usarse para reacciones sucesivas sin purificación.

A una suspensión de 5,33 g (10,9 mmol) de 3-(6-oxo-1-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo en 35 ml de THF y 35 ml de agua, se le añaden por partes 4,93 g

(49,4 mmol) de perborato de sodio mientras se enfría con hielo antes de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se mezcla con 300 ml de diclorometano y 100 ml de solución de cloruro de amonio saturado. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo de 3-{1-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzonitrilo se recrystaliza a partir de metanol.

- 5 A una suspensión de 25 g (65,6 mmol) de 3-{1-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzonitrilo en 250 ml de THF se le añaden posteriormente 15,6 g (68,8 mmol) de N-Boc-4-piperidin-metanol y 19,1 g (72,1 mmol) de trifenilfosfina. A continuación, se añaden gota a gota 14,9 ml (72,1 mmol) de diisopropilazodicarboxilato enfriado en hielo. La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se mezcla adicionalmente con 750 ml de 2-propanol y 13,1 ml de una solución de
10 0,5 M de hidróxido de potasio en etanol. El precipitado resultante de *terc*-butiléster del ácido 4-(2-{3-[3-(3-ciano-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-piperidin-5-iloximetil)-piperidin-1-carbónico se recoge mediante filtración por aspiración, se lava con agua y se seca al vacío.

- 15 A una solución de 16,0 g (28,0 mmol) de *terc*-butiléster del ácido 4-(2-{3-[3-(3-ciano-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-piperidin-5-iloximetil)-piperidin-1-carbónico en 80 ml de ácido fórmico se le añaden 6,60 ml de una solución acuosa de formaldehído al 35%. La mezcla de reacción se agita a una temperatura de 110°C durante 2 horas antes de añadir 300 ml de agua. La mezcla de reacción se concentra al vacío hasta un volumen de 150 ml y a continuación se extrae con 200 ml de diclorometano. La fase orgánica se lava con una solución de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzonitrilo se recrystaliza a partir de 2-propanol.

- 20 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 además contiene al menos un compuesto adicional seleccionado a partir del grupo compuesto por excipientes, compuestos auxiliares, adyuvantes, diluyentes y vehículos fisiológicamente aceptables y/o sustancias farmacéuticamente activas adicionales distintas a los
25 productos de la invención.

- Una realización adicional de la presente invención es un proceso para la producción de dichas composiciones farmacéuticas, caracterizado porque uno o más productos de la invención y uno o más compuestos seleccionados a partir del grupo compuesto por excipientes, compuestos auxiliares, adyuvantes, diluyentes y vehículos sólidos, líquidos o semilíquidos, y sustancias farmacéuticamente activas distintas a los productos de la invención, se
30 convierten en una forma de administración adecuada.

- Según se usa en este documento, el término «cantidad eficaz» se refiere a cualquier cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que, por ejemplo, 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,
35 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 se describe en este documento.

- 40 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un medicamento como se describe en este documento para su uso en 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, en especial por la inhibición de tirosina quinasas, preferiblemente Met-quinasa. Se pretende que comprenda el uso correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de las afecciones
45 mencionadas anteriormente.

- En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un medicamento como se describe en este documento para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas seleccionadas a partir del grupo compuesto por: «cáncer, tumor, tumores malignos, tumores benignos, tumores sólidos, sarcomas, carcinomas, trastornos hiperproliferativos, carcinoides, sarcomas de Ewing, sarcomas de Kaposi, tumores
50 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 de 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
55 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, carcinoma de cuerpo uterino, carcinomas de endometrio, cáncer de vejiga urinaria, cáncer del aparato genitourinario, cáncer de vejiga, cáncer de piel, tumores epiteliales, carcinoma epitelial escamoso, carcinomas basocelulares, carcinomas espinocelulares, 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.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un medicamento como se describe en este documento, en el que dicho medicamento comprende al menos una sustancia (fármaco, principio) farmacológicamente activa adicional.

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

En otro aspecto de la invención, se proporciona un medicamento según se describe en este documento, en el que el medicamento se aplica antes, durante y/o después del tratamiento con al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.

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

En otro aspecto adicional de la invención se proporciona un kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un producto de la invención y/o al menos una composición farmacéutica como se describe en este documento y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional distinta a los productos de la invención.

Los productos de la invención pueden usarse en combinación con una o más sustancias (componentes, fármacos) farmacológicamente activas distintas en el tratamiento, prevención, supresión o mejoría de enfermedades o afecciones para las que los productos de la invención o las otras sustancias resultan de utilidad. 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 función de las propiedades aditivas de los fármacos individuales. Estos fármacos adicionales pueden administrarse mediante una vía y en una cantidad utilizada normalmente de forma simultánea o secuencial con un compuesto 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 tratamientos en los que el producto de la invención y uno o más fármacos adicionales se administran en diferentes pautas solapadas. Se contempla que cuando se usa en combinación con otros principios activos, el producto de la presente invención, el otro principio activo o ambos, pueden 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 se describe en este documento) se incluyen aquellas que contienen uno o más principios activos adicionales además de un producto de la invención.

Entre los ejemplos de otras sustancias (componentes, fármacos) farmacológicamente activas que pueden administrarse en combinación con un producto de la invención y administrarse por separado o en la misma composición farmacéutica se incluyen, aunque no exclusivamente, 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)

(continuación)

Antimetabolitos	Azacitidina	Tomudex
	Gemcitabina	Trimetrexato
	Capecitabina	Deoxicoformicina
	5-Fluorouracilo	Fludarabina
	Floxuridina	Pentostatina
	2-Clordesoxiadenosina	Raltitrexede
	6-Mercaptopurina	Hidroxiurea
	6-Tioguanina	Decitabina (SuperGen)
	Citarabina	Clofarabina (Bioenvision)
	2-Fluordesoxicidina	Irofulveno (MGI Pharma)
	Metotrexato	DMDC (Hoffmann-La Roche)
	Idatrexato	Etinilcitidina (Taiho)
Inhibidores de la topoisomerasa	Amsacrina	Rubitecano (SuperGen)
	Epirubicina	Exatecanmesilato (Daiichi)
	Etopósido	Quinamed (ChemGenex)
	Tenipósido o mitoxantrona	Gimatecano (Sigma- Tau)
	Irinotecán (CPT-11)	Diflomotecano (Beaufour-Ipsen)
	7-Etil-10-hidroxycamptotecina	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 (Novuspharna)	KW-2170 (Kyowa Hakko)

(continuación)

Antibióticos antitumorales	Dactinomicina (Actinomicina D)	Amonafida
	Doxorubicina (Adriamicina)	Azonafida
	Desoxirubicina	Antrapirazol
	Valrubicina	Oxantrazol
	Daunorubicina (Daunomicina)	Losoxantrona
	Epirubicina	Sulfato de bleomicina (Blenoxan)
	Terarubicina	Ácido bleomicínico
	Idarubicina	Bleomicina A
	Rubidazona	Bleomicina B
	Plicamicina	Mitomicina C
	Porfiromicina	MEN-10755 (Menarini)
	Cianomofolinodoxorubicina	GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
	Mitoxantrona (Novantron)	

(continuación)

Agentes antimitóticos	Paclitaxel	SB 408075 (GlaxoSmithKline)
	Docetaxel	E7010 (Abbott)
	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	

(continuación)

Inhibidores de la timidilato sintetasa	Pemetrexed (Eli Lilly)	Nolatrexed (Eximias)
	ZD-9331 (BTG)	CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar)	Mafosfamida (Baxter International)
	Glufosfamida (Baxter International)	Apaziquona (Spectrum Pharmaceuticals)
	Albúmina + 32P (Isotope Solutions)	O6-bencilguanina (Paligent)
	Timectacina (NewBiotics)	
	Edotreotida (Novartis)	
Inhibidores de la farnesiltransferasa	Arglabina (NuOncology Labs)	Tipifarnib (Johnson & Johnson)
	Ionafarnib (Schering-Plough)	Alcohol perílico (DOR BioPharma)
	BAY-43-9006 (Bayer)	
Inhibidores de la bomba	CBT-1 (CBA Pharma)	Zosuquidar-triclorhidrato (Eli Lilly)
	Tariquidar (Xenova)	Biricodar-dicitrato (Vertex)
	MS-209 (Schering AG)	
Inhibidores de la histona acetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer)	Pivaloiloximetilbutirato (Titan)
	SAHA (Aton Pharma)	Depsipéptido (Fujisawa)
	MS-275 (Schering AG)	
Inhibidores de metaloproteinasas / Inhibidores de la ribonucleótido reductasa	Neovastat (Aeterna Laboratories)	CMT -3 (CollaGenex)
	Marimastat (British Biotech)	BMS-275291 (Celltech)
	Maltolato de galio (Titan)	Tezacitabina (Aventis)
	Triapina (Vion)	Didox (Molecules for Health)

(continuación)

Agonistas/antagonistas del TNF-alfa	Virulicina (Lorus Therapeutics)	Revimida (Celgene)
	CDC-394 (Celgene)	
Antagonistas del receptor de endotelina-A	Atrasentano (Abbott)	YM-598 (Yamanouchi)
	ZD-4054 (AstraZeneca)	
Agonistas del receptor del ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson)	Alitretinoína (Ligand)
	LGD-1550 (Ligand)	
Inmunomoduladores	Interferón	Terapia dexosoma (Anosys)
	Oncophage (Antigenics)	Pentrix (Australian Cancer
	GMK (Progenics)	Technology)
	Vacuna contra el adenocarcinoma (Biomira)	JSF-154 (Tragen)
	CTP-37 (AVI BioPharma)	Vacuna contra el cáncer (Intercell)
	JRX-2 (Immuno-Rx)	Norelina (Biostar)
	PEP-005 (Peplin Biotech)	BLP-25 (Biomira)
	Vacuna Synchronvax (CTL Immuno)	MGV (Progenics)
	Vacuna contra el melanoma (CTL Immuno)	13-aletina (Dovetail)
	Vacuna p21-RAS (GemVax)	CLL-Thera (Vasogen)

(continuación)

Agentes hormonales y antihormonales	Estrógenos	Prednisona
	Estrógenos conjugados	Metilprednisolona
	Etinilestradiol	Prednisolona
	Clorotrianiseno	Aminoglutetimida
	Idenestrol	Leuprólido
	Caproato de hidroxiprogesterona	Goserelina
	Medroxiprogesterona	Leuporelina
	Testosterona	Cetrorelix
	Propionato de testosterona	Bicalutamida
	Fluoximesterona	Flutamida
	Metiltestosterona	Octreotida
	Diestilestilbestrol	Nilutamida
	Megestrol	Mitotano
	Tamoxifeno	P-04 (Novogen)
	Toremofina	2-Metoxiestradiol (EntreMed)
	Dexametasona	Arzoxifeno (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	Talaporfina (Light Sciences)	Bacteriofeoforbida de Pd (Yeda)
	Theralux (Theratechnologies)	Texafrina de lutecio (Pharmacyclics)
	Motexafin gadolinio (Pharmacyclics)	Hipericina

(continuación)

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

En una realización preferida, se administra un producto de la invención en combinación con uno o más fármacos antineoplásicos conocidos, como los siguientes: moduladores de receptores de estrógenos, moduladores de receptores de andrógenos, moduladores de receptores de retinoides, citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la prenil proteintransferasa, 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 los expertos en la materia (documento WO 00/61186).

El término «moduladores de receptores de estrógenos» a lo largo de la presente invención se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de los estrógenos a los receptores de estrógenos (independientemente del modo de acción). Son ejemplos no limitantes de moduladores de los receptores de estrógenos tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY117081, toremifeno, fluestrant, 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.

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.

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 de retinoides bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, alfa-difluorometilornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida y N-4-carboxifenilretinamida.

El término «citotóxicos» a lo largo de la presente invención se refiere a compuestos que desencadenan principalmente la muerte celular mediante acción directa sobre las funciones celulares 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 improsulano, 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-(hexano-1,6-diamina)-mu-[diamina-platino(II)]bis-[diamina(cloro)platino(II)]-tetracloruro, diaricidinilepermina, trióxido de arsénio, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorubicina, idarubicina, daunorubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplastón, 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, annamicina, galarubicina, elinafida, MEN10755 y 4-desmetoxi-3-desaminio-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorubicina (documento WO 00/50032).

Son ejemplos no limitantes de inhibidores de microtúbulos paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-8'-norvincalcoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isotionato de mivobulina, auristatina, cemaotina, 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'-desoxi-etopósido, 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-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona y dimesna.

Son ejemplos no limitantes de agentes antiproliferativos los oligonucleótidos ARN complementario y ADN complementario, como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 e INX3001, así como antimetabolitos como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina,

ocfosfato de citarabina, hidrato sódico de fosteabina, raltitrexed, paltitrexida, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidencitidina, 2'-fluorometilen-2'-desoxicitidina, N-[5-(2,3-dihidrobenzofuril)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]tiacin-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-díaza-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 genes supresores de tumores, como p53.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención (como se describe en este documento) pueden administrarse por cualquier medio que consiga 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 por vía oral.

Entre las formas de administración idóneas se incluyen, aunque no exclusivamente, cápsulas, comprimidos, pellas, grageas, semisólidos, polvos, gránulos, supositorios, pomadas, cremas, lociones, inhaladores, inyecciones, cataplasmas, geles, esparadrapos, 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) con 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 y 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 (solo las cremas).

supositorios (por vía rectal y vaginal): disolver/dispersar el principio o principios activos en el material vehículo licuado mediante calor (vía rectal: el vehículo normalmente es una cera; vía vaginal: el vehículo normalmente es una solución calentada de un agente gelificante), vaciado de dicha mezcla dentro de los moldes de supositorio, endurecimiento por calor y extracción de 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 en medios mecánicos adecuados conocidos en la materia que transfieren uno o más productos de la invención en 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 idóneas de procesamiento se incluyen, aunque no exclusivamente, combinar, moler, mezclar, granular, disolver, dispersar, homogeneizar, vaciar y/o comprimir los respectivos principios activos y no activos. Los medios mecánicos para realizar dichas etapas de procesamiento son conocidos en la técnica a partir, por ejemplo, de Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5ª Edición. A este respecto, los principios activos son, preferiblemente, 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, preferiblemente aquellos principios farmacéuticamente activos distintos a los productos de la invención, que se describen en este documento.

Especialmente idóneos para el uso oral son los comprimidos, píldoras, comprimidos recubiertos, cápsulas, polvos, gránulos, jarabes, zumos o gotas; idóneos para el uso rectal son los supositorios; idóneos para el uso parenteral son las soluciones, preferiblemente soluciones a base de aceite o acuosas, además de suspensiones, emulsiones o implantes; e idóneos para el 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, glicoles de alquileno, glicoles de polietileno, triacetato de glicerol, gelatina, hidratos de carbono, como lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol o almidón (almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz o almidón de patata), preparados de celulosa y/o fosfatos cálcicos, por ejemplo, fosfato tricálcico o fosfato cálcico de hidrógeno, estearato de magnesio, talco, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona y/o vaselina.

Si se desea, pueden añadirse agentes desintegrantes, 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 solventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes. Para producir recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o proporcionar una forma farmacéutica 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 pueden usar 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 shellac, alcohol de acetilo, 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 nuevos 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 soluciones, preferiblemente 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 agentes 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 cápsulas blandas, los compuestos activos preferiblemente se disuelven o resuspenden en líquidos adecuados, como aceites grasos o parafina líquida. Además, pueden añadirse estabilizantes.

Entre las formas líquidas en las que las composiciones nuevas de la presente invención pueden incorporarse para su administración por vía oral se incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones aromatizadas con 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.

Entre las formulaciones idóneas para la administración parenteral se incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en una forma hidrosoluble, por ejemplo, sales y soluciones alcalinas hidrosolubles. Además,

pueden administrarse suspensiones de los compuestos activos, como suspensiones oleosas apropiadas para inyección. Entre los solventes o vehículos lipófilos adecuados se incluyen ácidos grasos, por ejemplo, aceite de sésamo, o ésteres sintéticos de ácidos grasos, por ejemplo, oleato de etilo, triglicéridos o polietilenglicol 400 (los compuestos son solubles en PEG-400).

- 5 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.

10 Para su administración mediante inhalación es posible utilizar aerosoles en los cuales el principio activo se disuelve o resuspende 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 solventes adicionales fisiológicamente aceptables como, por ejemplo, etanol. Pueden administrarse soluciones para inhalación con la ayuda de inhaladores convencionales.

15 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 ejemplo, triglicéridos líquidos, polietilenglicoles o hidrocarburos parafínicos.

20 Para su uso en medicina, los productos de la presente invención estarán en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, pueden ser útiles otras sales en la preparación de los productos de la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Entre las sales idóneas farmacéuticamente aceptables de los productos de la invención se incluyen sales de adición de ácido que pueden, por ejemplo, estar formadas por la mezcla de una solución del producto de la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, 25 ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Adicionalmente, cuando los productos de la invención llevan un resto ácido, las sales idóneas farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, p. ej., sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, p. ej., sales de calcio o magnesio, y sales formadas con bases orgánicas idóneas, p. ej., sales de amonio cuaternario.

30 Las preparaciones farmacéuticas pueden emplearse como medicamentos en medicina humana y veterinaria. Según se usa en este documento, el término «cantidad eficaz» significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica en 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 35 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 más de los productos de la invención es conocida para los expertos en la materia o puede determinarse fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica.

40 Los productos de la invención y los principios farmacéuticamente activos adicionales generalmente se administran de manera análoga a las preparaciones comerciales. Normalmente, las dosis idóneas que son terapéuticamente eficaces están dentro del intervalo de entre 0,0005 mg y 1000 mg, preferiblemente entre 0,005 mg y 500 mg y, especialmente, entre 0,5 y 100 mg por unidad de dosis. La dosis diaria está, preferiblemente, entre aproximadamente 0,001 y 10 mg/kg de peso corporal.

45 Los expertos en la materia apreciarán fácilmente que los niveles de dosis pueden variar en función del compuesto específico, de la gravedad de los síntomas y de 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 determinado por diversos medios. Un medio 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 a partir del grupo compuesto por «primate, humano, roedor, equino, bovino, canino, felino, animales domésticos, ganado, mascotas, vaca, oveja, cerdo, cabra, caballo, poni, burro, burdégano, mula, liebre, conejo, gato, perro, cobaya, hámster, rata y ratón». Más preferiblemente, estos mamíferos son humanos. Los modelos animales son de interés para los investigadores experimentales, ya que 55 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, tasa de excreción, tipo de administración y presentación que se va a administrar, combinación farmacéutica y 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 recomienda 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 objeto de la presente invención se resolvió sorprendentemente en otro aspecto proporcionando un proceso para la producción de la modificación cristalina A1 del anhidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo que comprende los pasos de:

(a) dispersar 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (base libre) o una o más de sus sales en un solvente o mezcla de solventes, preferiblemente, 2-propanol, opcionalmente con agitación,

(b) convertir el 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (base libre) o una o más de sus sales en la correspondiente sal clorhidrato mediante la adición de una solución etérea de ácido clorhídrico, opcionalmente con agitación,

(c) calentar la dispersión o solución resultante del paso (b) a una temperatura elevada T1, preferiblemente de 30 a 95°C, más preferiblemente a 50°C, opcionalmente con agitación, agitando hasta que se inicie la cristalización y continuar agitando a temperatura ambiente hasta que finalice el proceso de cristalización,

(d) aislar el anhidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo precipitado mediante separación sólido-líquido, preferiblemente filtración, opcionalmente tras un lavado con un solvente o mezcla de solventes, preferiblemente éter y, opcionalmente secado posterior, preferiblemente al vacío, opcionalmente a una temperatura elevada T2, preferiblemente de 30 a 95°C, más preferiblemente a 70°C.

En el transcurso de la presente invención, los términos «temperatura elevada» y «temperatura elevada T o T_x» (con x = 1, 2, 3, etc.) se refieren a una temperatura específica individual para un paso o subpaso determinado del proceso que es independiente de cualquier otra «temperatura elevada» y que puede ser cualquier temperatura dentro del intervalo de temperatura de «por encima de temperatura ambiente» a «temperatura de ebullición» de un determinado solvente o mezcla de solventes y/o «temperatura de fusión» de un determinado sólido, educto, producto intermedio, producto o mezcla de los mismos, a una presión estándar (aprox. 1000 hPa / 1000 mbares), independientemente de para lo que se aplica, por lo que dicha temperatura no debería dar lugar a la descomposición de los productos, intermedios y/o eductos individuales del proceso.

En el transcurso de la presente invención, todas las temperaturas generales e individuales específicas proporcionadas en este documento, por ejemplo, como parte de los diversos pasos y subpasos del proceso, se refieren como temperatura a presión estándar (aprox. 1000 hPa / 1000 mbares). Es bien conocido para el experto en la materia que la reducción o aumento de la presión afecta a las temperaturas generales e individuales específicas dadas en este documento, es decir, una reducción de la presión llevará a temperaturas respectivas más bajas mientras que un aumento dará lugar a temperaturas respectivas más altas. Está dentro del conocimiento del experto adoptar los pasos y subpasos del proceso descrito en este documento a presiones más bajas y más altas, es decir, adoptar convenientemente las respectivas temperaturas. Estos procesos de adopción de temperaturas están dentro del alcance y espíritu de la presente invención.

En el transcurso de la presente invención, el término «una o más sales de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (base libre)» se refiere a cualquiera y todas las sales, preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables, de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (base libre), que incluyen, aunque no exclusivamente, acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, bamforato, camforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrógenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galactato, galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxiitanosulfonato, yoduro, isotionato, isobutirato, lactato,

lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrógenofosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato y toluensulfonato.

En el transcurso de la presente invención, el término «un solvente o mezcla de solventes» se refiere a cualquiera y todos los solventes, preferiblemente solventes orgánicos y agua, más preferiblemente, solventes orgánicos farmacéuticamente aceptables y agua, que incluyen, aunque no exclusivamente, agua, metanol, etanol, 2-propanol, n-butanol, iso-butanol, acetona, metiletilcetona, etilacetato, 1,4-dioxano, dietiléter, MTBE, THF, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, DMF, ciclohexano, ciclopentano, n-hexano, n-heptano, n-pentano, tolueno, o-xileno, p-xileno, DMSO, piridina, ácido acético, anisol, butilacetato, cumeno, etilformato, ácido fórmico, iso-butilacetato, iso-propilacetato, metilacetato, 3-metil-1-butanol, metilisobutilcetona, 2-metil-1-propanol, 1-pentanol, propilacetato, etilenglicol y 1-metil-2-pirrolidona, así como cualquiera y todas las mezclas de dos o más de estos solventes, preferiblemente mezclas binarias, más preferiblemente mezclas binarias de agua y un solvente orgánico farmacéuticamente aceptable.

El objeto de la presente invención se resolvió sorprendentemente en otro aspecto proporcionando un proceso para la producción de la modificación cristalina NF6 del anhidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo que comprende los pasos de:

(a) dispersar 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (base libre) o una o más de sus sales en un solvente o mezcla de solventes, preferiblemente acetona, opcionalmente con agitación,

(b) convertir el 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (base libre) o una o más de sus sales en la correspondiente sal clorhidrato mediante la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico, opcionalmente con agitación,

(c) aislar el anhidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo precipitado mediante separación sólido-líquido, preferiblemente filtración, opcionalmente tras un lavado con un solvente o mezcla de solventes y opcionalmente secado posterior, preferiblemente al vacío, opcionalmente a una temperatura elevada T2, preferiblemente de 30 a 95°C, más preferiblemente a 65°C.

El objeto de la presente invención se resolvió sorprendentemente en otro aspecto proporcionando un proceso para la producción de la modificación cristalina H1 del hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo que comprende los pasos de:

(a) dispersar el 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (base libre) o una o más de sus sales en un solvente o mezcla de solventes, preferiblemente agua, opcionalmente con agitación,

(b) convertir el 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (base libre) o una o más de sus sales en la correspondiente sal clorhidrato mediante la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico, opcionalmente con agitación,

(c1) calentar la dispersión resultante del paso (b) a una temperatura elevada T1, preferiblemente de 30 a 95°C, más preferiblemente a 60°C, opcionalmente con agitación, e (i) enfriar la solución resultante, preferiblemente de 10 a 40°C, más preferiblemente a 35°C, opcionalmente con agitación; concentrar la solución hasta que empiece la cristalización y enfriar de nuevo hasta, preferiblemente de 0 a 25°C, opcionalmente con agitación, o (ii) realizar una separación sólido-líquido, preferiblemente mediante filtración para obtener una solución, incubar la solución a temperatura ambiente hasta que empiece la cristalización e incubar adicionalmente a temperatura ambiente durante una o más horas o días, opcionalmente con agitación, O

(c2) incubar la dispersión resultante del paso (b) en un baño de ultrasonidos hasta que se obtiene una solución transparente, realizar una separación sólido-líquido, preferiblemente mediante filtración de la solución resultante e incubarla durante una o más horas o días a temperatura ambiente, opcionalmente con agitación,

d) aislar el hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo precipitado mediante separación sólido-líquido, preferiblemente filtración, opcionalmente lavado con un solvente o mezcla de solventes, preferiblemente agua y, opcionalmente secado posterior, preferiblemente al vacío, opcionalmente a una temperatura elevada T2, preferiblemente de 30 a 95°C, más preferiblemente a 70°C.

El objeto de la presente invención se resolvió sorprendentemente en otro aspecto proporcionando un proceso para la producción de la modificación cristalina H1 del hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo que comprende los pasos de:

- 5 (a) dispersar el anhidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo en un solvente o mezcla de solventes, preferiblemente agua, opcionalmente con agitación,
- (b) incubar la dispersión resultante del paso (a) a temperatura ambiente durante una o más horas o días, opcionalmente con agitación,
- 10 (c) aislar el hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo precipitado mediante separación sólido-líquido, preferiblemente filtración, opcionalmente lavado con un solvente o mezcla de solventes, preferiblemente agua y, opcionalmente secado posterior, preferiblemente al vacío, opcionalmente a una temperatura elevada T2, preferiblemente de 30 a 95°C, más preferiblemente a 70°C.

15 El objeto de la presente invención se resolvió sorprendentemente en otro aspecto proporcionando un proceso para la producción de la modificación cristalina NF3 del hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo que comprende los pasos de:

- (a) dispersar el hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo en un solvente o mezcla de solventes, preferiblemente metanol o etanol, opcionalmente con agitación,
- 20 (b) incubar la dispersión resultante del paso (a) a una temperatura elevada T1, preferiblemente de 30 a 95°C, más preferiblemente a 40°C, durante una o más horas o días, opcionalmente con agitación, y opcionalmente enfriar a temperatura ambiente, opcionalmente con agitación,
- (c) aislar el hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo precipitado mediante separación sólido-líquido, preferiblemente filtración, opcionalmente lavado con un solvente o mezcla de solventes, preferiblemente etanol y, opcionalmente secado posterior, preferiblemente al vacío, opcionalmente a una temperatura elevada T2, preferiblemente de 30 a 95°C, más preferiblemente a 70°C.
- 25

30 El objeto de la presente invención se resolvió sorprendentemente en otro aspecto proporcionando un proceso para la producción de la modificación cristalina NF3 del hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo que comprende los pasos de:

- (a) dispersar el 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (base libre) o una o más de sus sales en un solvente o mezcla de solventes, preferiblemente agua, opcionalmente con agitación,
- (b) convertir el 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (base libre) o una o más de sus sales en la correspondiente sal clorhidrato mediante la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico, opcionalmente con agitación,
- 35
- (c) calentar la dispersión resultante del paso (b) a una temperatura elevada T1, preferiblemente de 30 a 95°C, más preferiblemente a 60°C, opcionalmente con agitación, realizar opcionalmente una separación sólido-líquido, preferiblemente mediante filtración para obtener una solución, incubar la solución a temperatura ambiente hasta que se inicie la cristalización e incubar, adicionalmente, a temperatura ambiente durante una o más horas o días, opcionalmente con agitación,
- 40
- (a) aislar el hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo precipitado mediante separación sólido-líquido, preferiblemente filtración, opcionalmente lavado con un solvente o mezcla de solventes, preferiblemente agua y, opcionalmente secado posterior, preferiblemente al vacío, opcionalmente a una temperatura elevada T2, preferiblemente de 30 a 95°C, más preferiblemente a 70°C.
- 45
- (b) dispersar los cristales secos resultantes del paso (d) en un solvente o mezcla de solventes, preferiblemente metanol o etanol, e incubar la dispersión resultante a temperatura ambiente durante una o más horas o días, opcionalmente con agitación,

(c) aislar el hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo precipitado mediante separación sólido-líquido, preferiblemente filtración, opcionalmente lavado con un solvente o mezcla de solventes, preferiblemente etanol y opcionalmente secado posterior, preferiblemente al vacío, opcionalmente a una temperatura elevada T3, preferiblemente de 30 a 95°C, más preferiblemente a 70°C.

El objeto de la presente invención se resolvió sorprendentemente en otro aspecto proporcionando un proceso para la producción de la modificación cristalina H2 del monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo que comprende los pasos de:

(a) dispersar 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (base libre) o una o más de sus sales en un solvente o mezcla de solventes, preferiblemente acetona, opcionalmente con agitación, y opcionalmente calentar la dispersión resultante a una temperatura elevada T1, preferiblemente de 30 a 95°C, más preferiblemente a 60°C, opcionalmente con agitación,

(b) convertir 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (base libre) o una o más de sus sales en la correspondiente sal clorhidrato mediante la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico, opcionalmente con agitación, calentar la dispersión resultante a una temperatura elevada T2, preferiblemente de 30 a 95°C, más preferiblemente a 60°C, durante uno o más minutos u horas, preferiblemente 30 minutos, opcionalmente con agitación, y opcionalmente añadir otro solvente o mezcla de solventes, preferiblemente agua, opcionalmente con agitación,

(c) enfriar la dispersión del paso (b) a temperatura ambiente, opcionalmente con agitación e incubarla a temperatura ambiente durante una o más horas o días, opcionalmente con agitación,

(d) aislar el monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo precipitado mediante separación sólido-líquido, preferiblemente filtración, opcionalmente lavado con un solvente o mezcla de solventes, preferiblemente acetona o THF, y opcionalmente, secado posterior, preferiblemente al vacío, opcionalmente a una temperatura elevada T3, preferiblemente de 30 a 95°C, más preferiblemente a 50°C.

El objeto de la presente invención se resolvió sorprendentemente en otro aspecto proporcionando un proceso para la producción de la modificación cristalina H2 del monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo que comprende los pasos de:

(a) dispersar 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (base libre) o una o más de sus sales en un solvente o mezcla de solventes, preferiblemente agua, opcionalmente con agitación,

(b) convertir el 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (base libre) o una o más de sus sales en la sal clorhidrato correspondiente mediante la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico, opcionalmente con agitación, calentar la dispersión resultante a una temperatura elevada T1, preferiblemente de 30 a 100°C, más preferiblemente de 80 a 100°C, opcionalmente con agitación y, opcionalmente realizar una separación sólido-líquido, preferiblemente mediante filtración para obtener una solución,

(c) calentar de nuevo el filtrado resultante del paso (b) a una temperatura elevada T2, preferiblemente de 30 a 100°C, más preferiblemente de 78 a 85°C, opcionalmente con agitación, y posteriormente enfriarlo, preferiblemente de 0 a 40°C, más preferiblemente de 0 a 27°C, durante una o más horas o días, opcionalmente con agitación, y opcionalmente enfriar de nuevo, preferiblemente de 0 a 25°C, más preferiblemente a 20°C, opcionalmente con agitación,

(d) aislar el monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo precipitado mediante separación sólido-líquido, preferiblemente filtración, opcionalmente lavado con un solvente o mezcla de solventes, preferiblemente agua, THF o acetona, y opcionalmente secado posterior, preferiblemente al vacío, opcionalmente a una temperatura elevada T3, preferiblemente de 30 a 95°C, más preferiblemente de 50 a 55°C.

En una realización preferida, se proporciona un proceso para la producción de la modificación cristalina H2 del monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo según los aspectos y realizaciones anteriores, donde en el paso (b) 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (base libre) o una o más de sus sales se convierte en la correspondiente sal clorhidrato mediante la adición de una o más sales de cloruro seleccionadas a partir del grupo compuesto por: «sal cloruro de metal alcalino, como NaCl, KCl y LiCl, sal cloruro de

metal alcalinotérreo, como CaCl_2 y MgCl_2 ; sal cloruro de amonio (NH_4Cl), sal cloruro de amonio cuaternario orgánico, como cloruro de etanolamonio y cloruro de dietilamonio; sal cloruro de metal de transición, como FeCl_2 y CuCl_2 ».

- 5 El objeto de la presente invención se resolvió sorprendentemente en otro aspecto proporcionando un proceso para la producción de la modificación cristalina H2 del monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.

Forma H2:

N.º de pico	d/Å	$^{\circ}2\theta$ (radiación Cu-K α_1) $\pm 0,1^{\circ}$	(h, k, l)
1	8,71	10,1	(1, 0, 0)
2	8,22	10,8	(-1, 1, 1)
3	7,59	11,6	(1, 2, 0)
4	6,78	13,0	(0, 3, 1)
5	6,58	13,5	(-1, 3, 1)
6	5,73	15,4	(-1, 4, 1)
7	4,98	17,8	(-1, 1, 2)
8	4,84	18,3	(-2, 1, 1)
9	4,68	19,0	(-2, 2, 1)
10	4,43	20,0	(-2, 3, 1)
11	4,35	20,4	(2, 0, 0)
12	3,73	23,9	(-2, 4, 2)
13	3,64	24,5	(0, 5, 2)
14	3,39	26,3	(0, 6, 2)
15	3,13	28,5	(-3, 2, 2)

que comprende los pasos de:

- 10 (a) recristalizar el monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo a partir de un solvente o mezcla de solventes, opcionalmente con agitación.

Los procesos para la producción de las modificaciones cristalinas de anhidrato, hidrato y monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, en particular para la modificación cristalina H2 del monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, se caracterizan sorprendentemente por un producto de calidad superior debido a la cristalización a partir de solventes acuosos o mezclas de solventes acuosos, preferiblemente agua. Adicionalmente, estos procesos se caracterizan sorprendentemente por rendimientos superiores, así como por un aumento de la estabilidad del producto. En particular, la modificación cristalina H2 del monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo representa la modificación cristalina termodinámicamente más estable que no

se convierte *per se* en modificaciones cristalinas menos estables durante su conservación como formulación farmacéutica.

Breve descripción de los dibujos

- 5 En la **figura 1** se muestra el difractograma de rayos X de polvo de la modificación cristalina A1 del anhidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.
- En la **figura 2** se muestra el espectro IR-TF de la modificación cristalina A1 del anhidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.
- 10 En la **figura 3** se muestra el espectro Raman-TF de la modificación cristalina A1 del anhidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.
- En la **figura 4** se muestra el perfil del barrido DSC (Perkin-Elmer Diamond DSC, 5 K/min, purga de gas nitrógeno a 50 ml/min) de la modificación cristalina A1 del anhidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.
- 15 En la **figura 5** se muestra el perfil de la exploración TGA (Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/min, purga de gas nitrógeno a 50 ml/min) de la modificación cristalina A1 del anhidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.
- En la **figura 6** se muestra la isoterma de adsorción de vapor de agua (25°C) (SMS DVS 1) de la modificación cristalina A1 del anhidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.
- 20 En la **figura 7** se muestra el difractograma de rayos X de polvo de la modificación cristalina H1 del hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.
- En la **figura 8** se muestra el espectro IR-TF de la modificación cristalina H1 del hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.
- 25 En la **figura 9** se muestra el espectro Raman-TF de la modificación cristalina H1 del hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.
- En la **figura 10** se muestra en perfil del barrido DSC (Mettler-Toledo DSC 821, 5 K/min, purga de gas nitrógeno de 50 ml/min) de la modificación cristalina H1 del hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.
- 30 En la **figura 11** se muestra el perfil de la exploración TGA (Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/min, purga de gas nitrógeno de 50 ml/min) de la modificación cristalina H1 del hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.
- En la **figura 12** se muestra la isoterma de adsorción de vapor de agua (25°C) (SMS DVS intrínseca) de la modificación cristalina H1 del hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.
- 35 En la **figura 13** se muestra el difractograma de rayos X de polvo de la modificación cristalina NF3 del hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.
- En la **figura 14** se muestra el espectro IR-TF de la modificación cristalina NF3 del hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.
- 40 En la **figura 15** se muestra el espectro Raman-TF de la modificación cristalina NF3 del hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.
- En la **figura 16** se muestra el perfil del barrido DSC (Mettler-Toledo DSC 821, 5 K/min, purga de gas nitrógeno de 50 ml/min) de la modificación cristalina NF3 del hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.
- 45

En la **figura 17** se muestra el perfil de la exploración TGA (Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/min, purga de gas nitrógeno de 50 ml/min) de la modificación cristalina NF3 del hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.

5 En la **figura 18** se muestra la isoterma de adsorción de vapor de agua (25°C) (SMS DVS intrínseca) de la modificación cristalina NF3 del hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.

En la **figura 19** se muestra el difractograma de rayos X de polvo de la modificación cristalina H2 del monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.

10 En la **figura 20** se muestran los datos de la estructura del cristal sencillo por rayos X de la modificación cristalina H2 del monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo visto a lo largo del eje c.

En la **figura 21** se muestra el espectro IR-TF de la modificación cristalina H2 del monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.

15 En la **figura 22** se muestra el espectro Raman-TF de la modificación cristalina H2 del monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.

En la **figura 23** se muestra el perfil del barrido DSC (Mettler-Toledo DSC 821, 5 K/min, purga de gas nitrógeno de 50 ml/min) de la modificación cristalina H2 del monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.

20 En la **figura 24** se muestra el perfil de la exploración TGA (Mettler-Toledo TGA 851, 5 K/min, purga de gas nitrógeno de 50 ml/min) de la modificación cristalina H2 del monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.

25 En la **figura 25** se muestra la isoterma de adsorción de vapor de agua (25°C) (SMS DVS intrínseca) de la modificación cristalina H2 del monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.

En la **figura 26** se muestra un difractograma de rayos X de polvo del compuesto «A7» según el ejemplo 4 de la solicitud PCT/EP2008/005508.

En la **figura 27** se muestra otro difractograma de rayos X de polvo del compuesto «A7» según el ejemplo 4 de la solicitud PCT/EP2008/005508.

30 En la **figura 28** se muestra el difractograma de rayos X de polvo de la modificación cristalina NF6 del anhidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.

En la **figura 29** se muestra el espectro IR-TF de la modificación cristalina NF6 del anhidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.

35 En la **figura 30** se muestra el espectro Raman-TF de la modificación cristalina NF6 del anhidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.

En la **figura 31** se muestra el perfil del barrido DSC (Mettler-Toledo DSC 821, 5 K/min, purga de gas nitrógeno de 50 ml/min) de la modificación cristalina NF6 del anhidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.

40 En la **figura 32** se muestra el perfil de la exploración TGA (Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/min, purga de gas nitrógeno de 50 ml/min) de la modificación cristalina NF6 del anhidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.

45 En la **figura 33** se muestra la isoterma de adsorción de vapor de agua (25°C) (SMS DVS intrínseca) de la modificación cristalina NF6 del anhidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.

En la **figura 36** se muestra el perfil del barrido DSC (Mettler-Toledo DSC 821, 5 K/min, purga de gas nitrógeno de 50 ml/min) de la modificación cristalina NF2 del hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.

5 En la **figura 37** se muestra el perfil de la exploración TGA (Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/min, purga de gas nitrógeno de 50 ml/min) de la modificación cristalina NF2 del hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.

En la **figura 38** se muestra la isoterma de adsorción de vapor de agua (25°C) (SMS DVS intrínseca) de la modificación cristalina NF2 del hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.

10 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.

La invención se explica con más detalle mediante los ejemplos siguientes sin que, no obstante, se vea restringida por los mismos.

15 Ejemplos

Ejemplo 1:

Producción del anhidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo en su modificación cristalina A1

Método 1

20 Aproximadamente 200 mg de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (base libre) se dispersaron en 5 ml de 2-propanol caliente. Tras la adición de aproximadamente 0,1 ml de solución etérea de HCl (10%), se formó una solución transparente que se agitó adicionalmente a 50°C hasta que se inició la cristalización. La agitación se continuó a temperatura ambiente hasta que finalizó el proceso de cristalización. Los cristales obtenidos se filtraron y lavaron con éter.

25 RMN-¹H (d₆-DMSO): δ [ppm] = 1,60 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 2,75 (d, 3H), 2,97 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 4,10 (d, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,50 (ma, 2H), 7,73 (t, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,25 (ma, 2H), 8,38 (m, 2H), 8,67 (s, 2H), 9,90 (sa, 1H).

Cromatografía iónica: 6,4% en peso de Cl (equivalente a una proporción molar ácido:base de 0,96)

Método 2

30 Aproximadamente 2 g de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (base libre) se dispersaron en 5 ml de 2-propanol caliente. Tras la adición de aproximadamente 2 ml de solución etérea de HCl (10%), se formó una solución transparente que se agitó adicionalmente a 50°C hasta que se inició la cristalización. La agitación se continuó a temperatura ambiente hasta que finalizó el proceso de cristalización. Los cristales obtenidos se filtraron y lavaron con éter.

35 RMN-¹H (d₆-DMSO): δ [ppm] = 1,60 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 2,75 (d, 3H), 2,97 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 4,10 (d, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,50 (ma 2H), 7,72 (t, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,24 (ma, 2H), 8,39 (m, 2H), 8,66 (s, 2H), 10,05 (sa, 1H).

Cromatografía iónica: 5,9% en peso de Cl (equivalente a una proporción molar ácido:base de 0,88 basada en la sal anhidro de HCl)

40 Ejemplo 2:

Producción del hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo en su modificación cristalina H1

Método 1

Aproximadamente 44,75 g de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-benzonitrilo (base libre) se dispersaron en 430 ml de agua desionizada y se añadieron aproximadamente 105 ml de una solución acuosa de HCl 1 N. La dispersión se calentó a 60°C, lo que dio lugar a una solución opaca. La solución se enfrió a 35°C y se concentró en un evaporador rotatorio (sin vacío) hasta que se observó cristalización. La dispersión se enfrió en agua con hielo y, finalmente, se filtró. Los cristales se secaron al vacío a 70°C.

RMN-¹H (d₆-DMSO): δ [ppm] = 1,59 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,97 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 4,10 (d, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,50 (ma, 2H), 7,71 (t, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,23 (ma, 2H), 8,38 (m, 2H), 8,66 (s, 2H), 9,98 (sa, 1H).

Cromatografía iónica: 6,4% en peso de Cl (equivalente a una proporción molar ácido:base de 1,01 basado en la sal HCl con contenido en agua observado según se especifica a continuación).

Valoración de Karl-Fischer: 5,2% en peso de agua.

Método 2

Aproximadamente 5,12 g de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-benzonitrilo (base libre) se dispersaron en aproximadamente 44 ml de agua desionizada y aproximadamente 11 ml de solución acuosa de HCl 1 N. La dispersión se colocó en un baño de ultrasonidos hasta que se obtuvo una solución transparente y, a continuación, se filtró. La solución transparente se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los cristales resultantes se filtraron y secaron.

RMN-¹H (d₆-DMSO): δ [ppm] = 1,61 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 4,10 (d, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,50 (ma, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,23 (ma, 2H), 8,37 (m, 2H), 8,65 (s, 2H), 10,05 (sa, 1H).

Cromatografía iónica: 6,0% en peso de Cl (equivalente a una proporción molar ácido:base de 0,97 basada en la sal HCl con contenido en agua observado según se especifica a continuación).

Valoración de Karl-Fischer: 7,9% en peso de agua.

Método 3

Aproximadamente 495 mg de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-benzonitrilo (base libre) se dispersaron en aproximadamente 3,9 ml de agua desionizada y aproximadamente 11 ml de solución acuosa de HCl 1 N. La dispersión se calentó y cuando estaba caliente (40-80°C) se filtró para obtener una solución transparente. La solución transparente se dejó a temperatura ambiente hasta que se inició la cristalización después de aproximadamente 4 horas. La dispersión resultante se filtró. Los cristales se lavaron en agua desionizada y se secaron al vacío.

RMN-¹H (d₆-DMSO): δ [ppm] = 1,58 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,94 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 4,10 (d, 2H), 5,44 (s, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,50 (ma, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,25 (ma, 2H), 8,37 (m, 2H), 8,65 (s, 2H), 9,78 (sa, 1H).

Cromatografía iónica: 6,0% en peso de Cl (equivalente a una proporción molar ácido:base de 0,95 basada en la sal HCl con contenido en agua observado según se especifica a continuación).

Valoración de Karl-Fischer: 6,2% en peso de agua.

Método 4

Aproximadamente 985 mg de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-benzonitrilo (base libre) se dispersaron en aproximadamente 8 ml de agua desionizada y aproximadamente 2,1 ml de solución acuosa de HCl 1 N. La dispersión se calentó y cuando estaba caliente se filtró para obtener una solución transparente. La solución transparente se dejó a temperatura ambiente hasta que se inició la cristalización. Tras dejar el experimento toda la noche, la dispersión resultante se filtró. Los cristales se lavaron en agua desionizada y se secaron al vacío.

RMN-¹H (d₆-DMSO): δ [ppm] = 1,57 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 4,09 (d, 2H), 5,44 (s, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,50 (ma, 2H), 7,73 (t, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,24 (ma, 2H), 8,37 (m, 2H), 8,65 (s, 2H), 9,77 (sa, 1H).

5 Cromatografía iónica: 6,0% en peso de Cl (equivalente a una proporción molar ácido:base de 0,97 basada en la sal HCl con contenido en agua observado según se especifica a continuación).

Valoración de Karl-Fischer: 7,9% en peso de agua.

Método 5

10 Aproximadamente 700 mg de la modificación cristalina H1 del hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo se dispersaron en aproximadamente 7 ml de agua desionizada con agitación durante varios días a temperatura ambiente. La dispersión resultante se filtró. Los cristales se lavaron con agua desionizada y se secaron al vacío.

RMN-¹H (d₆-DMSO): δ [ppm] = 1,57 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,94 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 4,10 (d, 2H), 5,44 (s, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,49 (ma, 2H), 7,73 (t, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,24 (ma, 2H), 8,37 (m, 2H), 8,66 (s, 2H), 9,68 (sa, 1H).

15 Cromatografía iónica: 5,7% en peso de Cl (equivalente a una proporción molar ácido:base de 0,90 basada en la sal HCl con contenido en agua observado según se especifica a continuación).

Valoración de Karl-Fischer: 6,1% en peso de agua.

Ejemplo 3:

20 Producción del hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo en su modificación cristalina NF3

Método 1

25 Aproximadamente 1,1 g de la modificación cristalina H1 del hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo se dispersaron en aproximadamente 20 ml de etanol y se agitaron como una suspensión a 40°C durante varios días. A continuación, la dispersión se filtró y los cristales resultantes se lavaron con etanol y se secaron al vacío.

RMN-¹H (d₆-DMSO): δ [ppm] = 1,65 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,98 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 4,10 (d, 2H), 5,44 (s, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,49 (ma, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,94 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,24 (ma, 2H), 8,38 (m, 2H), 8,65 (s, 2H), 10,52 (sa, 1H).

30 Cromatografía iónica: 6,0% en peso de Cl (equivalente a una proporción molar ácido:base de 0,96 basada en la sal HCl con contenido en agua observado según se especifica a continuación).

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

Método 2

35 Aproximadamente 495 mg de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (base libre) se dispersaron en aproximadamente 3,9 ml de agua desionizada y aproximadamente 1,1 ml de solución acuosa de HCl 1 N. La dispersión se calentó y cuando estaba caliente se filtró para obtener una solución transparente. La solución transparente se dejó a temperatura ambiente hasta que se inició la cristalización. Después de aproximadamente 4 horas, la dispersión resultante se filtró. Los cristales se lavaron en agua desionizada y se secaron al vacío. Aproximadamente 346 mg de los cristales secos se dispersaron en aproximadamente 3 ml de etanol y se agitaron como una suspensión a temperatura ambiente durante varios días. A continuación, la dispersión se filtró y los cristales resultantes se lavaron con etanol y se secaron al vacío.

40 RMN-¹H (d₆-DMSO): δ [ppm] = 1,58 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,96 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 4,10 (d, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,49 (ma, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,24 (ma, 2H), 8,39 (m, 2H), 8,67 (s, 2H), 9,80 (sa, 1H).

45 Cromatografía iónica: 5,7% en peso de Cl (equivalente a una proporción molar ácido:base de 0,92 basada en la sal HCl con contenido en agua observado como se especifica a continuación).

Valoración de Karl-Fischer: 7,9% en peso de agua.

Método 3

5 Aproximadamente 100 mg de la modificación cristalina H2 del monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo se dispersaron en aproximadamente 0,6 ml de etanol y se agitaron como una suspensión a temperatura ambiente a 1000 rpm durante un día. A continuación, la dispersión se filtró y los cristales resultantes se secaron en condiciones ambientales sobre el filtro.

10 RMN-¹H (d₆-DMSO): δ [ppm] = 1,58 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,98 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 4,10 (d, 2H), 5,46 (s, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,49 (ma, 2H), 7,73 (t, 1H), 7,94 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,24 (ma, 2H), 8,39 (m, 2H), 8,66 (s, 2H), 9,77 (sa, 1H).

Cromatografía iónica: 5,6% en peso de Cl (equivalente a una proporción molar ácido:base de 0,92 basada en la sal HCl con contenido en agua observado como se especifica a continuación).

Valoración de Karl-Fischer: 9,6% en peso de agua.

Método 4

15 Aproximadamente 1,1 g de la modificación cristalina H1 del hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo se dispersaron en aproximadamente 20 ml de etanol y se agitaron como una suspensión a 40°C durante un día. A continuación, la dispersión se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Los cristales se lavaron con etanol y se secaron al vacío.

20 RMN-¹H (d₆-DMSO): δ [ppm] = 1,57 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 4,10 (d, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,48 (ma, 2H), 7,73 (t, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,23 (ma, 2H), 8,37 (m, 2H), 8,65 (s, 2H), 9,70 (sa, 1H).

Cromatografía iónica: 5,3 % en peso de Cl (equivalente a una proporción molar ácido:base de 0,81 basada en la sal HCl con contenido en agua observado como se especifica a continuación).

Valoración de Karl-Fischer: 2,0 % en peso de agua.

Ejemplo 4:

Producción del monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo en su modificación cristalina H2

Método 1

30 Aproximadamente 636 mg de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (base libre) se dispersaron en aproximadamente 7 ml de acetona y se calentaron. Aproximadamente 1,4 ml de solución acuosa de HCl 1 N, que resulta en una solución transparente con el posterior inicio de la cristalización. Los cristales resultantes se secaron al vacío a 70°C.

35 RMN-¹H (d₆-DMSO): δ [ppm] = 1,60 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,48 (ma, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,24 (ma, 2H), 8,38 (m, 2H), 8,65 (s, 2H), 9,82 (sa, 1H).

Cromatografía iónica: 5,9% en peso de Cl (equivalente a una proporción molar ácido:base de 0,93 basada en la sal HCl con contenido en agua observado como se especifica a continuación).

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

Método 2

40 Aproximadamente 106 g de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (base libre) se dispersaron en aproximadamente 1,1 l de acetona y aproximadamente 237 ml de solución acuosa de HCl 1 N. La dispersión se calentó hasta 60°C durante 0,5 h, con la adición de aproximadamente otros 18,5 ml de agua desionizada. A continuación la dispersión se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante

la noche también a temperatura ambiente. Después, la dispersión se filtró y los cristales resultantes se lavaron con acetona y se secaron al vacío.

RMN-¹H (d₆-DMSO): δ [ppm] = 1,65 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,96 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 4,10 (d, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,49 (ma, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,24 (ma, 2H), 8,38 (m, 2H), 8,65 (s, 2H), 10,30 (sa, 1H).

Cromatografía iónica: 6,7% en peso de Cl (equivalente a una proporción molar ácido:base de 1,04 basada en la sal HCl con contenido en agua observado como se especifica a continuación).

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

Método 3

Aproximadamente 1,04 kg de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-benzonitrilo (base libre) se dispersaron en aproximadamente 9 l de agua desionizada y aproximadamente 2,27 l de solución acuosa de HCl 1 N. La dispersión se calentó a 80°C, con la posterior filtración en caliente para obtener una solución transparente. El filtrado se calentó a 78°C y se enfrió lentamente durante la noche hasta 27°C. La dispersión resultante se enfrió adicionalmente hasta 20°C y se filtró. Los cristales resultantes se secaron al vacío a 55°C.

RMN-¹H (d₆-DMSO): δ [ppm] = 1,62 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,98 (m, 2H), 3,43 (m, 2H + H₂O), 4,12 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,50 (ma, 2H), 7,73 (t, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,24 (ma, 2H), 8,38 (m, 2H), 8,65 (s, 2H), 9,98 (sa, 1H).

Cromatografía iónica: 5,7% en peso de Cl (equivalente a una proporción molar ácido:base de 0,91 basada en la sal HCl con contenido en agua observado como se especifica a continuación).

Valoración de Karl-Fischer: 6,3% en peso de agua.

Método 4

Aproximadamente 7,5 g de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-benzonitrilo (base libre) se dispersaron en aproximadamente 65,5 g de agua desionizada y aproximadamente 2,25 g de solución acuosa de HCl (25%). La dispersión se calentó a 90°C, con la posterior filtración en caliente para obtener una solución transparente. El filtrado se calentó a 85°C y se enfrió lentamente hasta 20°C a 0,1 K/min. La dispersión resultante se filtró a temperatura ambiente. Los cristales resultantes se lavaron con agua desionizada y acetona y se secaron al vacío a 50°C.

RMN-¹H (d₆-DMSO): δ [ppm] = 1,58 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 4,10 (d, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,49 (ma, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,25 (ma, 2H), 8,38 (m, 2H), 8,65 (s, 2H), 9,74 (sa, 1H).

Cromatografía iónica: 5,7% en peso de Cl (equivalente a una proporción molar ácido:base de 1,03 basada en la sal HCl con contenido en agua observado como se especifica a continuación).

Valoración de Karl-Fischer: 5,7% en peso de agua.

Ejemplo 5:

Producción del anhidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-benzonitrilo en su modificación cristalina NF6

Método 1

Aproximadamente 511 mg de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-benzonitrilo (base libre) se dispersaron en aproximadamente 75 ml de acetona. Tras la adición de aproximadamente 1,1 ml de solución acuosa de ácido clorhídrico, se produjo la precipitación. A continuación, la dispersión se filtró y los cristales resultantes se secaron al vacío a 65°C.

RMN-¹H (500 MHz DMSO): δ = 10,28 (sa, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,44 - 8,31 (m, 2H), 8,29 - 8,20 (m, 2H), 8,17 (d, J=9,8, 1H), 7,93 (d, J=7,8, 1H), 7,72 (t, J=7,9, 1H), 7,53 - 7,43 (m, 2H), 7,16 (d, J= 9,7, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,35 - 3,86 (m,

2H), 3,62 - 3,36 (m, 2H), 3,10 - 2,86 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,20 - 2,02 (m, 1H), 2,01 - 1,91 (m, 2H), 1,76 - 1,49 (m, 2H).

Cromatografía iónica: 6,6% en peso de Cl (equivalente a una proporción molar ácido:base de 0,98)

Valoración de Karl-Fischer: 0,8% en peso de agua.

5 Ejemplo 8:

Caracterización estructural y fisicoquímica del anhidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo en su modificación cristalina A1

10 Se obtuvo un patrón de difracción de rayos X de polvo de la modificación cristalina A1 mediante técnicas convencionales como las que se describen en el capítulo 2.9.33 de la 6ª edición de la Farmacopea Europea y se caracteriza por el siguiente difractograma de rayos X de polvo (radiación Cu-K α_1 , $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$, difractómetro Stoe StadiP 611 KL) mostrado en la **figura 1**.

La modificación cristalina A1 se caracteriza por los siguientes datos de DRX:

Lista de picos del difractograma de rayos X de polvo:

N.º de pico	d/Å	°2 θ (radiación Cu-K α_1) $\pm 0,1^\circ$
1	20,08	4,4
2	8,55	10,3
3	7,43	11,9
4	5,70	15,5
5	5,56	15,9
6	4,99	17,8
7	4,86	18,2
8	4,74	18,7
9	4,55	19,5
10	4,46	19,9
11	4,27	20,8
12	4,10	21,6
13	3,91	22,7

(continuación)

N.º de pico	d/Å	°2θ (radiación Cu-Kα ₁) ± 0,1°
14	3,82	23,3
15	3,65	24,3

5 La modificación cristalina A1 se caracterizó adicionalmente mediante espectroscopía IR y Raman. Los espectros Raman-TF y IR-TF se obtuvieron mediante técnicas convencionales como las que se describen en los capítulos 2.02.24 y 2.02.48 de la 6ª edición de la Farmacopea Europea. Para la medición de los espectros IR-TF y Raman-TF se usaron espectrómetros Bruker Vector 22 y Bruker RFS 100. El espectro IR-TF se corrigió con respecto al valor basal usando el software Bruker OPUS. El espectro Raman-TF se normalizó con respecto al vector usando el mismo software.

10 Se obtuvo un espectro IR-TF usando un pellet KBr como técnica de preparación de la muestra. El espectro IR-TF se muestra en la **figura 2** y las posiciones de banda se proporcionan a continuación.

Posiciones de banda de IR de la modificación cristalina A1 ±2 cm⁻¹ (intensidad relativa*)

15 2951 cm⁻¹ (d), 2914 cm⁻¹ (d), 2472 cm⁻¹ (d), 2224 cm⁻¹ (d), 1671 cm⁻¹ (f), 1597 cm⁻¹ (d), 1579 cm⁻¹ (m), 1548 cm⁻¹ (d), 1433 cm⁻¹ (f), 1281 cm⁻¹ (m), 1153 cm⁻¹ (d), 1059 cm⁻¹ (d), 1012 cm⁻¹ (d), 905 cm⁻¹ (d), 846 cm⁻¹ (d), 822 cm⁻¹ (d), 761 cm⁻¹ (d), 697 cm⁻¹ (d)

*«f» = fuerte (transmitancia ≤ 50%), «m» = media (50% < transmitancia ≤ 70%), «d» = débil (transmitancia > 70%)

El espectro Raman-TF se muestra en la **figura 3** y las posiciones de banda se proporcionan a continuación.

Posiciones de banda Raman de la modificación cristalina A1 ±2 cm⁻¹ (intensidad relativa*)

20 3057 cm⁻¹ (m), 2960 cm⁻¹ (d), 2895 cm⁻¹ (d), 2224 cm⁻¹ (f), 1598 cm⁻¹ (f), 1582 cm⁻¹ (f), 1489 cm⁻¹ (m), 1453 cm⁻¹ (m), 1434 cm⁻¹ (f), 1328 cm⁻¹ (f), 1314 cm⁻¹ (m), 1289 cm⁻¹ (m), 1175 cm⁻¹ (d), 1002 cm⁻¹ (m), 996 cm⁻¹ (m), 849 cm⁻¹ (d), 833 cm⁻¹ (d)

*«f» = fuerte (intensidad relativa Raman ≥ 0,04), «m» = media (0,04 > intensidad relativa Raman ≥ 0,02), «d» = débil (intensidad relativa Raman < 0,02)

25 La modificación cristalina A1 es una forma cristalina anhidro, que se caracteriza adicionalmente por las siguientes propiedades físicas:

- El comportamiento térmico muestra un pico de fusión a aproximadamente 236°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 a 50 ml/min) y el perfil TGA (Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/min, purga de gas nitrógeno a 50 ml/min) se muestran en las **figuras 4 y 5**, respectivamente.

30 - El comportamiento de la adsorción de vapor de agua muestra niveles de captación de agua muy pequeños en el intervalo de humedad relativa (HR) de 0-90% y un comportamiento fuertemente higroscópico a una HR del 98% (niveles de captación de agua > 15% en peso). La isoterma de adsorción de vapor de agua (25°C) de la modificación cristalina A1 se muestra en la **figura 6**.

35 - Se determinó que la solubilidad de la modificación cristalina A1 en líquido gástrico simulado (según la USP) en condiciones ambientales (aprox. 20-25°C) era de 220 µg/ml.

Ejemplo 9:

Caracterización estructural y fisicoquímica del hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo en su modificación cristalina H1

Se obtuvo un patrón de difracción de rayos X de polvo de la modificación cristalina H1 mediante técnicas convencionales como las que se describen en el capítulo 2.9.33 de la 6ª edición de la Farmacopea Europea y se caracteriza por el siguiente difractograma de rayos X de polvo (radiación Cu-K α_1 , $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$, difractómetro Stoe StadiP 611 KL) mostrado en la **figura 7**.

- 5 La modificación cristalina H1 se caracteriza por los siguientes datos de DRX:

Lista de picos del difractograma de rayos X de polvo:

N.º de pico	d/Å	$^{\circ}2\theta$ (radiación Cu-K α_1) $\pm 0,1^{\circ}$
1	14,88	5,9
2	9,99	8,8
3	7,83	11,3
4	7,25	12,2
5	6,10	14,5
6	5,84	15,2
7	5,52	16,0
8	5,38	16,5
9	4,92	18,0
10	4,12	21,6
11	3,80	23,4
12	3,57	24,9
13	3,49	25,5
14	3,30	27,0
15	2,95	30,3

10 La modificación cristalina H1 se caracterizó adicionalmente mediante espectroscopía IR y Raman. Los espectros Raman-TF y IR-TF se obtuvieron mediante técnicas convencionales como las que se describen en los capítulos 2.02.24 y 2.02.48 de la 6ª edición de la Farmacopea Europea. Para la medición del espectro IR-TF y Raman-TF se usaron espectrómetros Bruker Vector 22 y Bruker RFS 100. El espectro IR-TF se corrigió con respecto al valor basal usando el software Bruker OPUS. El espectro FT-Raman se normalizó con respecto al vector usando el mismo software.

15 Se obtuvo un espectro IR-TF usando un pellet KBr como técnica de preparación de la muestra. El espectro IR-TF se muestra en la **figura 8** y las posiciones de banda se proporcionan a continuación.

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

3519 cm^{-1} (m), 3415 cm^{-1} (m), 3032 cm^{-1} (d), 2956 cm^{-1} (m), 2521 cm^{-1} (m), 2232 cm^{-1} (m), 1669 cm^{-1} (f), 1651 cm^{-1} (f), 1577 cm^{-1} (f), 1551 cm^{-1} (m), 1438 cm^{-1} (f), 1282 cm^{-1} (f), 1159 cm^{-1} (m), 1070 cm^{-1} (d), 1004 cm^{-1} (m), 957 cm^{-1} (m), 850 cm^{-1} (m), 801 cm^{-1} (m), 773 cm^{-1} (m), 682 cm^{-1} (m)

*«f» = fuerte (transmitancia $\leq 50\%$), «m» = media ($50\% < \text{transmitancia} \leq 70\%$), «d» = débil (transmitancia $> 70\%$)

El espectro FT-Raman se muestra en la **figura 9** y las posiciones de banda se proporcionan a continuación.

Posiciones de banda Raman de la modificación cristalina H1 $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ (intensidad relativa*):

5 3065 cm^{-1} (m), 2965 cm^{-1} (m), 2936 cm^{-1} (d), 2232 cm^{-1} (f), 1586 cm^{-1} (f), 1485 cm^{-1} (d), 1453 cm^{-1} (m), 1429 cm^{-1} (m), 1332 cm^{-1} (f), 1295 cm^{-1} (m), 1281 cm^{-1} (m), 1192 cm^{-1} (d), 1002 cm^{-1} (m), 851 cm^{-1} (d), 834 cm^{-1} (d)

*«f» = fuerte (intensidad relativa Raman $\geq 0,04$), «m» = media ($0,04 > \text{intensidad relativa Raman} \geq 0,02$), «d» = débil (intensidad relativa Raman $< 0,02$)

La modificación cristalina H1 es una forma hidrato cristalina, que se caracteriza adicionalmente por las siguientes propiedades físicas:

- 10 - El comportamiento térmico muestra deshidratación del agua del hidrato de aproximadamente 50-120°C tras calentar con pérdida de cristalinidad y la posterior recristalización de la forma anhidro. La fusión se produce a aproximadamente 230°C. El perfil DSC (Mettler-Toledo DSC 821, 5 K/min, purga de gas nitrógeno a 50 ml/min) y el perfil TGA (Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/min, purga de gas nitrógeno a 50 ml/min) se muestran en las **figuras 10 y 11**, respectivamente.
- 15 - El comportamiento de adsorción de vapor de agua muestra un comportamiento fuertemente higroscópico a niveles de humedad relativa (HR) $> 70\%$ (con niveles de captación de agua $> 15\%$ en peso a una HR del 80%). La isoterma de adsorción de vapor de agua (25°C) de la modificación cristalina H1 se muestra en la **figura 12**.
- Se determinó que la solubilidad cinética (tras 60 minutos) de la modificación cristalina H1 en HCl 0,1 N (pH 1,0) a temperatura ambiente (aprox. 20-25°C) era de aproximadamente 3 $\mu\text{g/ml}$.

20 Ejemplo 10:

Caracterización estructural y fisicoquímica del hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo en su modificación cristalina NF3

25 Se obtuvo un patrón de difracción de rayos X de polvo de la modificación cristalina NF3 mediante técnicas convencionales como las que se describen en el capítulo 2.9.33 de la 6ª edición de la Farmacopea Europea y se caracteriza por el siguiente difractograma de rayos X en polvo (radiación Cu-K α_1 , $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$, difractómetro Stoe StadiP 611 KL) mostrado en la **figura 13**.

La modificación cristalina NF3 se caracteriza por los siguientes datos de DRX:

Lista de picos del difractograma de rayos X de polvo:

N.º de pico	d/Å	°2 θ (radiación Cu-K α_1) $\pm 0,1^\circ$
1	14,83	6,0
2	8,96	9,9
3	6,92	12,8
4	5,62	15,7
5	5,44	16,3
6	5,26	16,9

(continuación)

N.º de pico	d/Å	°2θ (radiación Cu-Kα ₁) ± 0,1°
7	4,38	20,3
8	4,32	20,6
9	3,79	23,5
10	3,69	24,1
11	3,59	24,8
12	3,55	25,1
13	3,45	25,8
14	3,35	26,6
15	3,22	27,7

5 La modificación cristalina NF3 se caracterizó adicionalmente mediante espectroscopía IR y Raman. Los espectros Raman-TF y IR-TF se obtuvieron mediante técnicas convencionales como las que se describen en los capítulos 2.02.24 y 2.02.48 de la 6ª edición de la Farmacopea Europea Para la medición del espectro IR-TF y Raman-TF se usaron espectrómetros Bruker Vector 22 y Bruker RFS 100. El espectro IR-TF se corrigió con respecto al valor basal usando el software Bruker OPUS. El espectro Raman-TF se normalizó con respecto al vector usando el mismo software.

10 Se obtuvo un espectro IR-TF usando un pellet KBr como técnica de preparación de la muestra. El espectro IR-TF se muestra en la **figura 14** y las posiciones de banda se proporcionan a continuación.

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

3437 cm⁻¹ (f), 2941 cm⁻¹ (m), 2697 cm⁻¹ (m), 2232 cm⁻¹ (m), 1661 cm⁻¹ (f), 1578 cm⁻¹ (f), 1551 cm⁻¹ (m), 1436 cm⁻¹ (f), 1284 cm⁻¹ (f), 1160 cm⁻¹ (m), 1001 cm⁻¹ (m), 954 cm⁻¹ (m), 842 cm⁻¹ (d), 813 cm⁻¹ (m), 770 cm⁻¹ (m), 685 cm⁻¹ (m)

15 *«f» = fuerte (transmitancia ≤ 50%), «m» = media (50% < transmitancia ≤ 70%), «d» = débil (transmitancia > 70%)

El espectro Raman-TF se muestra en la **figura 15** y las posiciones de banda se proporcionan a continuación.

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

3064 cm⁻¹ (m), 2944 cm⁻¹ (m), 2891 cm⁻¹ (d), 2232 cm⁻¹ (f), 1599 cm⁻¹ (f), 1585 cm⁻¹ (f), 1484 cm⁻¹ (d), 1450 cm⁻¹ (m), 1432 cm⁻¹ (f), 1336 cm⁻¹ (m), 1328 cm⁻¹ (f), 1280 cm⁻¹ (d), 1187 cm⁻¹ (d), 1002 cm⁻¹ (m), 833 cm⁻¹ (d)

20 *«f» = fuerte (intensidad relativa Raman ≥ 0,04), «m» = media (0,04 > intensidad relativa Raman ≥ 0,02), «d» = débil (intensidad relativa Raman < 0,02)

La modificación cristalina NF3 es una forma hidrato cristalina, que se caracteriza adicionalmente por las siguientes propiedades físicas:

25 - El comportamiento térmico muestra deshidratación del agua del hidrato de aproximadamente 40-120°C tras calentar con pérdida de cristalinidad y la posterior recristalización de la forma anhidro. La fusión se produce a aproximadamente 230°C. El perfil DSC (Mettler-Toledo DSC 821, 5 K/min, purga de gas nitrógeno a 50 ml/min) y el perfil TGA (Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/min, purga de gas nitrógeno a 50 ml/min) se muestran en las **figuras 16 y 17**, respectivamente.

- El comportamiento de adsorción de vapor de agua muestra niveles de captación de agua continuos hasta aproximadamente el 9% en peso a una humedad relativa del 98% (HR). Según los criterios de la Ph. Eur., la forma NK puede clasificarse como ligeramente higroscópica. En condiciones secas, se produce la deshidratación del agua del hidrato. La isoterma de adsorción de vapor de agua (25°C) de la modificación cristalina NF3 se muestra en la **figura 18**.

- Se determinó que la solubilidad termodinámica de la modificación cristalina NF3 en HCl 0,1 N (pH 1,0) a 37°C era de aproximadamente 70 µg/ml.

Ejemplo 11:

Caracterización estructural y fisicoquímica del monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo en su modificación cristalina H2

Se obtuvo un patrón de difracción de rayos X de polvo de la modificación cristalina H2 mediante técnicas convencionales como las que se describen en el capítulo 2.9.33 de la 6ª edición de la Farmacopea Europea y se caracteriza por el siguiente difractograma de rayos X de polvo (radiación Cu-K α_1 , $\lambda = 1,5406$ Å, difractómetro Stoe StadiP 611 KL) mostrado en la **figura 19**.

La modificación cristalina H2 se caracteriza por los siguientes datos de DRX:

Lista de picos del difractograma de rayos X de polvo:

N.º de pico	d/Å	°2 θ (radiación Cu-K α_1) ± 0,1°
1	8,71	10,1
2	8,22	10,8
3	7,59	11,6
4	6,78	13,0
5	6,58	13,5
6	5,73	15,4
7	4,98	17,8
8	4,84	18,3
9	4,68	19,0
10	4,43	20,0
11	4,35	20,4
12	3,73	23,9
13	3,64	24,5
14	3,39	26,3
15	3,13	28,5

Los datos de la estructura cristalina sencilla por rayos X se obtuvieron también en la modificación cristalina H2 (difractómetro XCalibur a partir de Difracción de Oxford equipado con un monocromador de grafito y un detector CCD usando radiación Mo K α a 301 K). La estructura cristalina sencilla de la modificación cristalina H2 vista a lo largo del eje c se muestra en la **figura 20**.

- 5 La modificación cristalina H2 cristaliza en el grupo de espacio monoclinico $P2_1/c$ con los parámetros $a = 9,8 \text{ \AA}$, $b = 31,0 \text{ \AA}$, $c = 10,1 \text{ \AA}$ y $\beta = 117,5^\circ$ (con $\alpha = \gamma = 90^\circ$). A partir de la estructura cristalina sencilla es obvio que la modificación cristalina H2 representa un monohidrato estequiométrico.

10 La modificación cristalina H2 se caracterizó adicionalmente mediante espectroscopía IR y Raman. Los espectros Raman-TF y IR-TF se obtuvieron mediante técnicas convencionales como las que se describen en los capítulos 2.02.24 y 2.02.48 de la 6ª edición de la Farmacopea Europea. Para la medición del espectro IR-TF y Raman-TF se usaron espectrómetros Bruker Vector 22 y Bruker RFS 100. El espectro IR-TF se corrigió con respecto al valor basal usando el software Bruker OPUS. El espectro FT- Raman se normalizó con respecto al vector usando el mismo software.

15 Se obtuvo un espectro IR-TF se obtuvo usando un pellet KBr como técnica de preparación de la muestra. El espectro IR-TF se muestra en la **figura 21** y las posiciones de banda se proporcionan a continuación.

Posiciones de banda de IR de la modificación cristalina H2 $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ (intensidad relativa*)

3481 cm^{-1} (f), 3433 cm^{-1} (f), 3067 cm^{-1} (d), 2919 cm^{-1} (d), 2618 cm^{-1} (m), 2520 cm^{-1} (m), 2229 cm^{-1} (m), 1669 cm^{-1} (f), 1653 cm^{-1} (f), 1591 cm^{-1} (f), 1577 cm^{-1} (f), 1551 cm^{-1} (m), 1435 cm^{-1} (f), 1279 cm^{-1} (f), 1158 cm^{-1} (m), 1070 cm^{-1} (d), 1005 cm^{-1} (m), 905 cm^{-1} (m), 844 cm^{-1} (m), 810 cm^{-1} (m), 770 cm^{-1} (m), 683 cm^{-1} (m)

- 20 *«f» = fuerte (transmitancia $\leq 50\%$), «m» = media ($50\% < \text{transmitancia} \leq 70\%$), «d» = débil (transmitancia $> 70\%$)

El espectro FT-Raman se muestra en la **figura 22** y las posiciones de banda se proporcionan a continuación.

Posiciones de banda Raman de la modificación cristalina H2 $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ (intensidad relativa*)

3075 cm^{-1} (d), 2959 cm^{-1} (d), 2229 cm^{-1} (m), 1592 cm^{-1} (f), 1578 cm^{-1} (m), 1490 cm^{-1} (d), 1445 cm^{-1} (d), 1434 cm^{-1} (m), 1420 cm^{-1} (m), 1340 cm^{-1} (m), 1325 cm^{-1} (m), 1306 cm^{-1} (m), 1187 cm^{-1} (d), 1001 cm^{-1} (m), 836 cm^{-1} (d)

- 25 *«f» = fuerte (intensidad relativa Raman $\geq 0,04$), «m» = media ($0,04 > \text{intensidad relativa Raman} \geq 0,02$), «d» = débil (intensidad relativa Raman $< 0,02$)

La modificación cristalina H2 es una forma monohidrato cristalina, que se caracteriza adicionalmente por las siguientes propiedades físicas:

- 30 - El comportamiento térmico de la modificación cristalina H2 no muestra pérdida de agua del hidrato a $\leq 80^\circ\text{C}$. A partir de aproximadamente $80\text{-}150^\circ\text{C}$ se produce la deshidratación con pérdida de cristalinidad y la posterior recristalización de la forma anhidro. La fusión se produce a aproximadamente 230°C . El perfil DSC (Mettler-Toledo DSC 821, 5 K/min, purga de gas nitrógeno a 50 ml/min) y el perfil TGA (Mettler-Toledo DSC 851, 5 K/min, purga de gas nitrógeno a 50 ml/min) se muestran en las **figuras 23 y 24**, respectivamente.

- 35 - El comportamiento de adsorción de vapor de agua muestra bajos niveles de captación de agua hasta con una humedad relativa (HR) del 98% y la modificación cristalina H2 puede clasificarse como no higroscópica según los criterios de la Ph. Eur. En condiciones secas de HR, no se observa pérdida de agua del hidrato. La isoterma de adsorción de vapor de agua (25°C) de la modificación cristalina H2 se muestra en la **figura 25**.

- 40 - Se determinó que la solubilidad termodinámica de la modificación cristalina H2 en HCl 0,1 N (pH 1,0) a 37°C era de aproximadamente $28 \mu\text{g/ml}$. Se determinó que la solubilidad de la modificación cristalina H2 en líquido gástrico simulado (según la USP) en condiciones ambientales (aprox. $20\text{-}25^\circ\text{C}$) era de aproximadamente $20 \mu\text{g/ml}$.

- Se determinó que la solubilidad cinética (tras 60 minutos) de la modificación cristalina H2 en HCl 0,1 N (pH 1,0) a temperatura ambiente (aprox. $20\text{-}25^\circ\text{C}$) era de aproximadamente $0,3 \mu\text{g/ml}$.

- 45 - La evaluación de la estabilidad termodinámica en comparación con otras formas hidrato H1 y NF3 mediante experimentos de conversión de suspensiones binarias competitivas en una serie de diferentes solventes a 25°C y 50°C muestra que la modificación cristalina H2 es la forma hidrato termodinámicamente estable.

Ejemplo 12:

Reproducción del ejemplo 4 de la solicitud PCT/EP2008/005508 (producción del compuesto «A7»)

- 5 Aproximadamente 511 mg de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo se dispersaron en 75 ml de acetona y se añadieron aproximadamente 1,12 ml de una solución acuosa de HCl 1 N (Nota: a diferencia del ejemplo 4 de la solicitud PCT/EP2008/005508, no se obtuvo una solución transparente. Sin embargo, el residuo en estado sólido remanente se eliminó mediante filtración para obtener acto seguido una solución transparente). A continuación la solución transparente resultante se incubó durante la noche, a partir de la cual se obtuvieron cristales. Los cristales se separaron mediante filtración y se secaron durante 1 h en una cabina de secado al vacío a 65°C.
- 10 Se obtuvo un patrón de difracción de rayos X de polvo del compuesto «A7» mediante técnicas convencionales como las que se describen en el capítulo 2.9.33 de la 6ª edición de la Farmacopea Europea y se caracteriza mediante el siguiente difractograma de rayos X de polvo (radiación Cu-K α_1 , $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$, difractómetro Stoe StadiP 611 KL) mostrado en la **figura 26**.

El compuesto «A7» se caracteriza por los siguientes datos de DRX:

- 15 Lista de picos del difractograma de rayos X de polvo:

N.º de pico	d/Å	2θ (radiación Cu-K α_1) $\pm 0,1^\circ$
1	8,74	10,1
2	8,23	10,7
3	7,62	11,6
4	6,78	13,0
5	6,58	13,4
6	5,74	15,4
7	4,99	17,8
8	4,85	18,3
9	4,68	18,9
10	4,44	20,0
11	4,36	20,3
12	3,73	23,8
13	3,64	24,4
14	3,39	26,3
15	3,14	28,4

El patrón de difracción de rayos X de polvo mostrado en la figura 26 y los datos de DRX correspondientes confirman que el compuesto «A7» es la modificación cristalina H2 del monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.

La reproducción del ejemplo 4 de la solicitud PCT/EP2008/005508 (producción del compuesto «A7») se repitió por segunda vez: aproximadamente 511 mg de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo se dispersaron en 75 ml de acetona y se añadieron aproximadamente 1,12 ml de una solución acuosa de HCl 1 N (Nota: a diferencia del ejemplo 4 de la solicitud PCT/EP2008/005508, no se obtuvo una solución transparente. Sin embargo, el residuo en estado sólido remanente se eliminó mediante filtración para obtener acto seguido una solución transparente). A continuación, la solución transparente resultante se agitó durante 16 horas, a partir de lo cual se obtuvieron cristales. Los cristales se separaron mediante filtración, se lavaron con acetona y se secaron en una cabina de secado al vacío.

Se obtuvo otro patrón de difracción de rayos X de polvo del compuesto «A7» mediante técnicas convencionales como las que se describen en el capítulo 2.9.33 de la 6ª edición de la Farmacopea Europea y se caracterizó mediante el siguiente difractograma de rayos X de polvo (radiación Cu-K α_1 , $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$, difractómetro Stoe StadiP 611 KL) mostrado en la **figura 27**.

El compuesto «A7» se caracteriza por los siguientes datos de DRX:

Lista de picos del difractograma de rayos X de polvo:

N.º de pico	d/ $\text{\AA}$	$^{\circ}2\theta$ (radiación Cu-K α_1) $\pm 0,1^{\circ}$
1	8,75	10,1
2	8,23	10,7
3	7,62	11,6
4	6,80	13,0
5	6,60	13,4
6	5,75	15,4
7	4,99	17,7
8	4,86	18,2
9	4,69	18,9
10	4,44	20,0
11	4,37	20,3
12	3,74	23,8
13	3,64	24,4
14	3,39	26,2
15	3,14	28,4

Una vez más, el patrón de difracción de rayos X de polvo mostrado en la figura 27 y los datos de DRX correspondientes confirman que el compuesto «A7» es la modificación cristalina H2 del monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.

Ejemplo 13:

Caracterización estructural y fisicoquímica del anhidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo en su modificación cristalina NF6

- 5 Se obtuvo un patrón de difracción de rayos X de polvo de la modificación cristalina NF6 mediante técnicas convencionales como las que se describen en el capítulo 2.9.33 de la 6ª edición de la Farmacopea Europea y se caracterizó mediante el siguiente difractograma de rayos X de polvo (radiación Cu-K α_1 , $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$, difractómetro Stoe StadiP 611 KL) mostrado en la **figura 28**.

La modificación cristalina NF6 se caracteriza por los siguientes datos de DRX:

Lista de picos del difractograma de rayos X de polvo:

N.º de pico	d/Å	2θ (radiación Cu-K α_1) $\pm 0,1^\circ$
1	17,66	5,0
2	11,07	8,0
3	10,53	8,4
4	9,35	9,4
5	8,77	10,1
6	6,55	13,5
7	5,83	15,2
8	5,26	16,8
9	4,88	18,2
10	4,54	19,5
11	4,48	19,8
12	4,38	20,3
13	4,06	21,9
14	3,66	24,3
15	3,50	25,4
16	3,45	25,8
17	3,32	26,8
18	3,27	27,2
19	3,21	27,8
20	3,12	28,6

- 10 La modificación cristalina NF6 se caracterizó adicionalmente mediante espectroscopía IR y Raman. Los espectros Raman-TF y IR-TF se obtuvieron mediante técnicas convencionales como las que se describen en los capítulos

2.02.24 y 2.02.48 de la 6ª edición de la Farmacopea Europea. Para la medición del espectro IR-TF y Raman-TF se usaron espectrómetros Bruker Vector 22 y Bruker RFS 100. El espectro IR-TF se corrigió con respecto al valor basal usando el software Bruker OPUS. El espectro Raman-TF se normalizó con respecto al vector usando el mismo software.

- 5 Se obtuvo un espectro IR-TF usando un pellet KBr como técnica de preparación de la muestra. El espectro IR-TF se muestra en la **figura 29** y las posiciones de banda se proporcionan a continuación.

Posiciones de banda de IR de la modificación cristalina NF6 $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ (intensidad relativa*)

- 10 2927 cm^{-1} (d), 2671 cm^{-1} (d), 2228 cm^{-1} (d), 1683 cm^{-1} (d), 1663 cm^{-1} (d), 1593 cm^{-1} (d), 1577 cm^{-1} (d), 1460 cm^{-1} (d), 1432 cm^{-1} (d), 1278 cm^{-1} (d), 1150 cm^{-1} (d), 1052 cm^{-1} (d), 1001 cm^{-1} (d), 953 cm^{-1} (d), 910 cm^{-1} (d), 839 cm^{-1} (d), 803 cm^{-1} (d), 762 cm^{-1} (d)

*«f» = fuerte (transmitancia $\leq 50\%$), «m» = media ($50\% < \text{transmitancia} \leq 70\%$), «d» = débil (transmitancia $> 70\%$)

El espectro Raman-TF se muestra en la **figura 30** y las posiciones de banda se proporcionan a continuación.

Posiciones de banda Raman de la modificación cristalina NF6 $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ (intensidad relativa*):

- 15 3067 cm^{-1} (m), 3056 cm^{-1} (d), 2964 cm^{-1} (m), 2883 cm^{-1} (d), 2232 cm^{-1} (f), 1606 cm^{-1} (f), 1577 cm^{-1} (m), 1484 cm^{-1} (m), 1451 cm^{-1} (m), 1436 cm^{-1} (m), 1430 cm^{-1} (m), 1408 cm^{-1} (m), 1324 cm^{-1} (f), 1316 cm^{-1} (f), 1278 cm^{-1} (d), 1179 cm^{-1} (m), 1001 cm^{-1} (f), 861 cm^{-1} (d), 839 cm^{-1} (d)

*«f» = fuerte (intensidad relativa Raman $\geq 0,04$), «m» = media ($0,04 > \text{intensidad relativa Raman} \geq 0,02$), «d» = débil (intensidad relativa Raman $< 0,02$)

- 20 La modificación cristalina NF6 es una forma anhidro cristalina, que se caracteriza adicionalmente por las siguientes propiedades físicas:

- 25 - El comportamiento término muestra procesos de inicio de fusión a aproximadamente 175°C , con recristalización posterior a aproximadamente 195°C y fusión/descomposición de la fase recristalizada a $>230^\circ\text{C}$. Se observa una pérdida de masa muy pequeña hasta la temperatura de fusión. El perfil DSC (Mettler-Toledo DSC 821, 5 K/min, purga de gas nitrógeno a 50 ml/min) y el perfil TGA (Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/min, purga de gas nitrógeno a 50 ml/min) se muestran en las **figuras 31 y 32**, respectivamente.

- 30 - El comportamiento de adsorción de vapor de agua muestra una captación de agua pronunciada en la fase inicial de adsorción a una humedad relativa (HR) del 40%, con la posterior redesorción completa del 30-0%. Tras un segundo ciclo de adsorción, se observa una captación de agua pronunciada hasta aproximadamente el 8% en peso hasta el 70% de HR. La isoterma de adsorción de vapor de agua (25°C) de la modificación cristalina NF6 se muestra en la **figura 33**.

- Se determinó que la solubilidad termodinámica de la modificación cristalina NF6 en HCl 0,1 N (pH 1,0) a 37°C era $>200 \mu\text{g/ml}$.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Solvato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo excluyendo la modificación cristalina H2 del monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo:

Forma H2:

N.º de pico	d/Å	°2θ (radiación Cu-Kα ₁)	(h, k, l)
1	8,71	10,1	(1, 0, 0)
2	8,22	10,8	(-1, 1, 1)
3	7,59	11,6	(1, 2, 0)
4	6,78	13,0	(0, 3, 1)
5	6,58	13,5	(-1, 3, 1)
6	5,73	15,4	(-1, 4, 1)
7	4,98	17,8	(-1, 1, 2)
8	4,84	18,3	(-2, 1, 1)
9	4,68	19,0	(-2, 2, 1)
10	4,43	20,0	(-2, 3, 1)
11	4,35	20,4	(2, 0, 0)
12	3,73	23,9	(-2, 4, 2)
13	3,64	24,5	(0, 5, 2)
14	3,39	26,3	(0, 6, 2)
15	3,13	28,5	(-3, 2, 2)

2. El compuesto de la reivindicación 1 en sus modificaciones cristalinas.

- 10 **3.** Anhidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.

4. El compuesto de la reivindicación 3 en su modificación cristalina A1, que se caracteriza por picos de DRX que comprenden 4,4°, 15,9° y 22,7° (en °2θ usando radiación Cu-Kα₁, ± 0,1°).

- 15 **5.** El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 4, que se caracteriza por los siguientes datos de DRX:

Forma A1:

N.º de pico	d/Å	°2θ (radiación Cu-Kα ₁) ± 0,1°
1	20,08	4,4
2	8,55	10,3
3	7,43	11,9
4	5,70	15,5
5	5,56	15,9
6	4,99	17,8
7	4,86	18,2
8	4,74	18,7
9	4,55	19,5
10	4,46	19,9
11	4,27	20,8
12	4,10	21,6
13	3,91	22,7
14	3,82	23,3
15	3,65	24,3

6. Hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo excluyendo la modificación cristalina H2 del monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo según la reivindicación 1:

5 Forma H2:

N.º de pico	d/Å	°2θ (radiación Cu-Kα ₁)	(h, k, l)
1	8,71	10,1	(1, 0, 0)
2	8,22	10,8	(-1, 1, 1)
3	7,59	11,6	(1, 2, 0)
4	6,78	13,0	(0, 3, 1)
5	6,58	13,5	(-1, 3, 1)

(continuación)

N.º de pico	d/Å	°2θ (radiación Cu-Kα ₁)	(h, k, l)
6	5,73	15,4	(-1, 4, 1)
7	4,98	17,8	(-1, 1, 2)
8	4,84	18,3	(-2, 1, 1)
9	4,68	19,0	(-2, 2, 1)
10	4,43	20,0	(-2, 3, 1)
11	4,35	20,4	(2, 0, 0)
12	3,73	23,9	(-2, 4, 2)
13	3,64	24,5	(0, 5, 2)
14	3,39	26,3	(0, 6, 2)
15	3,13	28,5	(-3, 2, 2)

5 **7.** El compuesto de la reivindicación 6 en su modificación cristalina H1, que se caracteriza por picos de DRX que comprenden 5,9°, 16,0° y 23,4° (en °2θ usando radiación Cu-Kα₁, ± 0,1°).

8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 7, que se caracteriza por los siguientes datos de DRX:

Forma H1:

N.º de pico	d/Å	°2θ (radiación Cu-Kα ₁) ± 0,1°
1	14,88	5,9
2	9,99	8,8
3	7,83	11,3
4	7,25	12,2
5	6,10	14,5
6	5,84	15,2
7	5,52	16,0
8	5,38	16,5

(continuación)

N.º de pico	d/Å	°2θ (radiación Cu-Kα ₁) ± 0,1°
9	4,92	18,0
10	4,12	21,6
11	3,80	23,4
12	3,57	24,9
13	3,49	25,5
14	3,30	27,0
15	2,95	30,3

5 **9.** El compuesto de la reivindicación 6 en su modificación cristalina NF3, que se caracteriza por picos de DRX que comprenden 9,9°, 15,7° y 24,1° (en °2θ usando radiación Cu-Kα₁, ± 0,1°).

10. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, que se caracteriza por los siguientes datos de DRX:

Forma NF3:

N.º de pico	d/Å	°2θ (radiación Cu-Kα ₁) ± 0,1°
1	14,83	6,0
2	8,96	9,9
3	6,92	12,8
4	5,62	15,7
5	5,44	16,3
6	5,26	16,9
7	4,38	20,3
8	4,32	20,6
9	3,79	23,5
10	3,69	24,1
11	3,59	24,8

(continuación)

N.º de pico	d/Å	°2θ (radiación Cu-Kα ₁) ± 0,1°
12	3,55	25,1
13	3,45	25,8
14	3,35	26,6
15	3,22	27,7

5 **11.** El compuesto de la reivindicación 3 en su modificación cristalina NF6, que se caracteriza por picos de DRX que comprenden 16,8°, 18,2° y 25,8° (en °2θ usando radiación Cu-Kα₁, ± 0,1°).

12. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 3, 11 que se caracteriza por los siguientes datos de DRX:

Forma NF6:

N.º de pico	d/Å	°2θ (radiación Cu-Kα ₁) ± 0,1°
1	17,66	5,0
2	11,07	8,0
3	10,53	8,4
4	9,35	9,4
5	8,77	10,1
6	6,55	13,5
7	5,83	15,2
8	5,26	16,8
9	4,88	18,2
10	4,54	19,5
11	4,48	19,8
12	4,38	20,3
13	4,06	21,9
14	3,66	24,3

(continuación)

N.º de pico	d/Å	°2θ (radiación Cu-Kα ₁) ± 0,1°
15	3,50	25,4
16	3,45	25,8
17	3,32	26,8
18	3,27	27,2
19	3,21	27,8
20	3,12	28,6

5 **13.** Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto según cualquier de las reivindicaciones 1 a 12.

14. La composición farmacéutica según la reivindicación 13, que además comprende al menos un compuesto adicional seleccionado entre el grupo compuesto por excipientes, compuestos auxiliares, adyuvantes, diluyentes y vehículos fisiológicamente aceptables y/o sustancia farmacéuticamente activas adicionales distintas de los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

10 **15.** Medicamento que comprende al menos uno de los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 14.

15 **16.** Medicamento según la reivindicación 15 para su uso en 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, en especial por la inhibición de tirosina quinasas, preferiblemente Met-quinasa.

20 **17.** Medicamento según la reivindicación 15 para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas seleccionadas a partir del grupo compuesto por: «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, carcinoma de cuerpo uterino, carcinomas de endometrio, cáncer de vejiga urinaria, cáncer del aparato genitourinario, cáncer de vejiga, cáncer de piel, tumores epiteliales, carcinoma epitelial escamoso, carcinomas basocelulares, carcinomas espinocelulares, 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».

18. El medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en el que dicho medicamento contiene al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.

35 **19.** El medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en el que el medicamento se aplica antes, durante y/o después del tratamiento con al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.

20. Kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto según cualquiera de la reivindicaciones 1 a 12 y/o al menos una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 13 a

14 y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

21. Proceso para la producción de la modificación cristalina A1 según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 5 que comprende los pasos de:

- 5 (a) dispersar 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (base libre) o una o más de sus sales en un solvente o mezcla de solventes, preferiblemente, 2-propanol, opcionalmente con agitación,
- (b) convertir el 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (base libre) o una o más de sus sales en la correspondiente sal clorhidrato mediante la adición de una
10 solución etérea de ácido clorhídrico, opcionalmente con agitación,
- (c) calentar la dispersión o solución resultante del paso (b) a una temperatura elevada T1, preferiblemente de 30 a 95°C, más preferiblemente a 50°C, opcionalmente con agitación, agitando hasta que se inicie la cristalización y continuar agitando a temperatura ambiente hasta que finalice el proceso de cristalización,
- 15 (d) aislar el anhidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo precipitado mediante separación sólido-líquido, preferiblemente filtración, opcionalmente tras un lavado con un solvente o mezcla de solventes, preferiblemente éter y, opcionalmente secado posterior, preferiblemente al vacío, opcionalmente a una temperatura elevada T2, preferiblemente de 30 a 95°C, más preferiblemente a 70°C.

22. Proceso para la producción de la modificación cristalina H1 según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 8 que
20 comprende los pasos de:

- (a) dispersar 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (base libre) o una o más de sus sales en un solvente o mezcla de solventes, preferiblemente agua, opcionalmente con agitación,
- (b) convertir el 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (base libre) o una o más de sus sales en la correspondiente sal clorhidrato mediante la adición de una
25 solución acuosa de ácido clorhídrico, opcionalmente con agitación,
- (c1) calentar la dispersión resultante del paso (b) a una temperatura elevada T1, preferiblemente de 30 a 95°C, más preferiblemente a 60°C, opcionalmente con agitación, e (i) enfriar la solución resultante, preferiblemente de 10 a 40°C, más preferiblemente a 35°C, opcionalmente con agitación; concentrar la solución hasta que empiece la
30 cristalización y enfriar de nuevo hasta, preferiblemente de 0 a 25°C, opcionalmente con agitación, o (ii) realizar una separación sólido-líquido, preferiblemente mediante filtración para obtener una solución, incubar la solución a temperatura ambiente hasta que empiece la cristalización e incubar adicionalmente a temperatura ambiente durante una o más horas o días, opcionalmente con agitación, O
- (c2) incubar la dispersión resultante del paso (b) en un baño de ultrasonidos hasta que se obtiene una solución
35 transparente, realizar una separación sólido-líquido, preferiblemente mediante filtración de la solución resultante e incubarla durante una o más horas o días a temperatura ambiente, opcionalmente con agitación,
- d)aislar el hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo precipitado mediante separación sólido-líquido, preferiblemente filtración, opcionalmente lavado con un solvente o mezcla de solventes, preferiblemente agua y, opcionalmente secado posterior,
40 preferiblemente al vacío, opcionalmente a una temperatura elevada T2, preferiblemente de 30 a 95°C, más preferiblemente a 70°C.

23. Proceso para la producción de la modificación cristalina H1 según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 8 que comprende los pasos de:

- 45 (a) dispersar el anhidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo en un solvente o mezcla de solventes, preferiblemente agua, opcionalmente con agitación,
- (b) incubar la dispersión resultante del paso (a) a temperatura ambiente durante una o más horas o días, opcionalmente con agitación,

(c) aislar el hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo precipitado mediante separación sólido-líquido, preferiblemente filtración, opcionalmente lavado con un solvente o mezcla de solventes, preferiblemente agua y, opcionalmente secado posterior, preferiblemente al vacío, opcionalmente a una temperatura elevada T2, preferiblemente de 30 a 95°C, más preferiblemente a 70°C.

24. Proceso para la producción de la modificación cristalina NF3 según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10 que comprende los pasos de:

(a) dispersar el hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo en un solvente o mezcla de solventes, preferiblemente metanol o etanol, opcionalmente con agitación,

(b) incubar la dispersión resultante del paso (a) a una temperatura elevada T1, preferiblemente de 30 a 95°C, más preferiblemente a 40°C, durante una o más horas o días, opcionalmente con agitación, y opcionalmente enfriar a temperatura ambiente, opcionalmente con agitación,

(c) aislar el hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo precipitado mediante separación sólido-líquido, preferiblemente filtración, opcionalmente lavado con un solvente o mezcla de solventes, preferiblemente etanol y, opcionalmente secado posterior, preferiblemente al vacío, opcionalmente a una temperatura elevada T2, preferiblemente de 30 a 95°C, más preferiblemente a 70°C.

25. Proceso para la producción de la modificación cristalina NF3 según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10 que comprende los pasos de:

(a) dispersar 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (base libre) o una o más de sus sales en un solvente o mezcla de solventes, preferiblemente agua, opcionalmente con agitación,

(b) convertir el 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (base libre) o una o más de sus sales en la correspondiente sal clorhidrato mediante la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico, opcionalmente con agitación,

(c) calentar la dispersión resultante del paso (b) a una temperatura elevada T1, preferiblemente de 30 a 95°C, más preferiblemente a 60°C, opcionalmente con agitación, realizar opcionalmente una separación sólido-líquido, preferiblemente mediante filtración para obtener una solución, incubar la solución a temperatura ambiente hasta que se inicie la cristalización e incubar, adicionalmente, a temperatura ambiente durante una o más horas o días, opcionalmente con agitación,

(d) aislar el hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo precipitado mediante separación sólido-líquido, preferiblemente filtración, opcionalmente lavado con un solvente o mezcla de solventes, preferiblemente agua y, opcionalmente secado posterior, preferiblemente al vacío, opcionalmente a una temperatura elevada T2, preferiblemente de 30 a 95°C, más preferiblemente a 70°C.

(e) dispersar los cristales secos resultantes del paso (d) en un solvente o mezcla de solventes, preferiblemente metanol o etanol, e incubar la dispersión resultante a temperatura ambiente durante una o más horas o días, opcionalmente con agitación,

(f) aislar el hidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo precipitado mediante separación sólido-líquido, preferiblemente filtración, opcionalmente lavado con un solvente o mezcla de solventes, preferiblemente etanol y opcionalmente secado posterior, preferiblemente al vacío, opcionalmente a una temperatura elevada T3, preferiblemente de 30 a 95°C, más preferiblemente a 70°C.

26. Proceso para la producción de la modificación cristalina H2 del monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.

Forma H2:

N.º de pico	d/Å	°2θ (radiación Cu-Kα ₁)	(h, k, l)
1	8,71	10,1	(1, 0, 0)
2	8,22	10,8	(-1, 1, 1)
3	7,59	11,6	(1, 2, 0)
4	6,78	13,0	(0, 3, 1)
5	6,58	13,5	(-1, 3, 1)
6	5,73	15,4	(-1, 4, 1)
7	4,98	17,8	(-1, 1, 2)
8	4,84	18,3	(-2, 1, 1)
9	4,68	19,0	(-2, 2, 1)
10	4,43	20,0	(-2, 3, 1)
11	4,35	20,4	(2, 0, 0)
12	3,73	23,9	(-2, 4, 2)
13	3,64	24,5	(0, 5, 2)
14	3,39	26,3	(0, 6, 2)
15	3,13	28,5	(-3, 2, 2)

que comprende los pasos de:

- 5 (a) dispersar 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (base libre) o una o más de sus sales en un solvente o mezcla de solventes, preferiblemente acetona, opcionalmente con agitación, y opcionalmente calentar la dispersión resultante a una temperatura elevada T1, preferiblemente de 30 a 95°C, más preferiblemente a 60°C, opcionalmente con agitación,
- 10 (b) convertir 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (base libre) o una o más de sus sales en la correspondiente sal clorhidrato mediante la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico, opcionalmente con agitación, calentar la dispersión resultante a una temperatura elevada T2, preferiblemente de 30 a 95°C, más preferiblemente a 60°C, durante uno o más minutos u horas, preferiblemente 30 minutos, opcionalmente con agitación, y opcionalmente añadir otro solvente o mezcla de solventes, preferiblemente agua, opcionalmente con agitación,
- (c) enfriar la dispersión del paso (b) a temperatura ambiente, opcionalmente con agitación e incubarla a temperatura ambiente durante una o más horas o días, opcionalmente con agitación,
- 15 (d) aislar el monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo precipitado mediante separación sólido-líquido, preferiblemente filtración, opcionalmente lavado con un solvente o mezcla de solventes, preferiblemente acetona o THF, y opcionalmente, secado posterior, preferiblemente al vacío, opcionalmente a una temperatura elevada T3, preferiblemente de 30 a 95°C, más preferiblemente a 50°C.
- 20 **27.** Proceso para la producción de la modificación cristalina H2 del monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.

Forma H2:

N.º de pico	d/Å	°2θ (radiación Cu-Kα ₁)	(h, k, l)
1	8,71	10,1	(1, 0, 0)
2	8,22	10,8	(-1, 1, 1)
3	7,59	11,6	(1, 2, 0)
4	6,78	13,0	(0, 3, 1)
5	6,58	13,5	(-1, 3, 1)
6	5,73	15,4	(-1, 4, 1)
7	4,98	17,8	(-1, 1, 2)
8	4,84	18,3	(-2, 1, 1)
9	4,68	19,0	(-2, 2, 1)
10	4,43	20,0	(-2, 3, 1)
11	4,35	20,4	(2, 0, 0)
12	3,73	23,9	(-2, 4, 2)
13	3,64	24,5	(0, 5, 2)
14	3,39	26,3	(0, 6, 2)
15	3,13	28,5	(-3, 2, 2)

que comprende los pasos de:

- 5 (a) dispersar 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (base libre) o una o más de sus sales en un solvente o mezcla de solventes, preferiblemente agua, opcionalmente con agitación,
- 10 (b) convertir el 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (base libre) o una o más de sus sales en la sal clorhidrato correspondiente mediante la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico, opcionalmente con agitación, calentar la dispersión resultante a una temperatura elevada T1, preferiblemente de 30 a 100°C, más preferiblemente de 80 a 100°C, opcionalmente con agitación y, opcionalmente realizar una separación sólido-líquido, preferiblemente mediante filtración para obtener una solución,
- 15 (c) calentar de nuevo el filtrado resultante del paso (b) a una temperatura elevada T2, preferiblemente de 30 a 100°C, más preferiblemente de 78 a 85°C, opcionalmente con agitación, y posteriormente enfriarlo, preferiblemente de 0 a 40°C, más preferiblemente de 0 a 27°C, durante una o más horas o días, opcionalmente con agitación, y opcionalmente enfriar de nuevo, preferiblemente de 0 a 25°C, más preferiblemente a 20°C, opcionalmente con agitación,
- 20 (d) aislar el monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo precipitado mediante separación sólido-líquido, preferiblemente filtración, opcionalmente lavado con un solvente o mezcla de solventes, preferiblemente agua, THF o acetona, y

opcionalmente secado posterior, preferiblemente al vacío, opcionalmente a una temperatura elevada T3, preferiblemente de 30 a 95°C, más preferiblemente de 50 a 55 C.

- 5 **28.** Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 26 a 27, en el que en el paso (b) 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (base libre) o una o más de sus sales se convierte en la correspondiente sal clorhidrato mediante la adición de una o más sales cloruro seleccionadas a partir del grupo compuesto por: «sal cloruro de metal alcalino, sal cloruro de metal alcalinotérreo, sal cloruro de amonio cuaternario orgánico y sal cloruro de metal de transición».

29. Proceso para la producción de la modificación cristalina H2 del monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo.

10 Forma H2:

N.º de pico	d/Å	°2θ (radiación Cu-Kα ₁)	(h, k, l)
1	8,71	10,1	(1, 0, 0)
2	8,22	10,8	(-1, 1, 1)
3	7,59	11,6	(1, 2, 0)
4	6,78	13,0	(0, 3, 1)
5	6,58	13,5	(-1, 3, 1)
6	5,73	15,4	(-1, 4, 1)
7	4,98	17,8	(-1, 1, 2)
8	4,84	18,3	(-2, 1, 1)
9	4,68	19,0	(-2, 2, 1)
10	4,43	20,0	(-2, 3, 1)
11	4,35	20,4	(2, 0, 0)
12	3,73	23,9	(-2, 4, 2)
13	3,64	24,5	(0, 5, 2)
14	3,39	26,3	(0, 6, 2)
15	3,13	28,5	(-3, 2, 2)

que comprende los pasos de:

(a) recristalizar el monohidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo a partir de un solvente o mezcla de solventes, opcionalmente con agitación.

- 15 **30.** Proceso para la producción de la modificación cristalina NF6 según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12 que comprende los pasos de:

(a) dispersar 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (base libre) o una o más de sus sales en un solvente o mezcla de solventes, preferiblemente acetona, opcionalmente con agitación,

5 (b) convertir el 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (base libre) o una o más de sus sales en la correspondiente sal clorhidrato mediante la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico, opcionalmente con agitación,

10 (c) aislar el anhidrato de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo precipitado mediante separación sólido-líquido, preferiblemente filtración, opcionalmente tras un lavado con un solvente o mezcla de solventes y opcionalmente secado posterior, preferiblemente al vacío, opcionalmente a una temperatura elevada T2, preferiblemente de 30 a 95°C, más preferiblemente a 65°C.

Figura 1

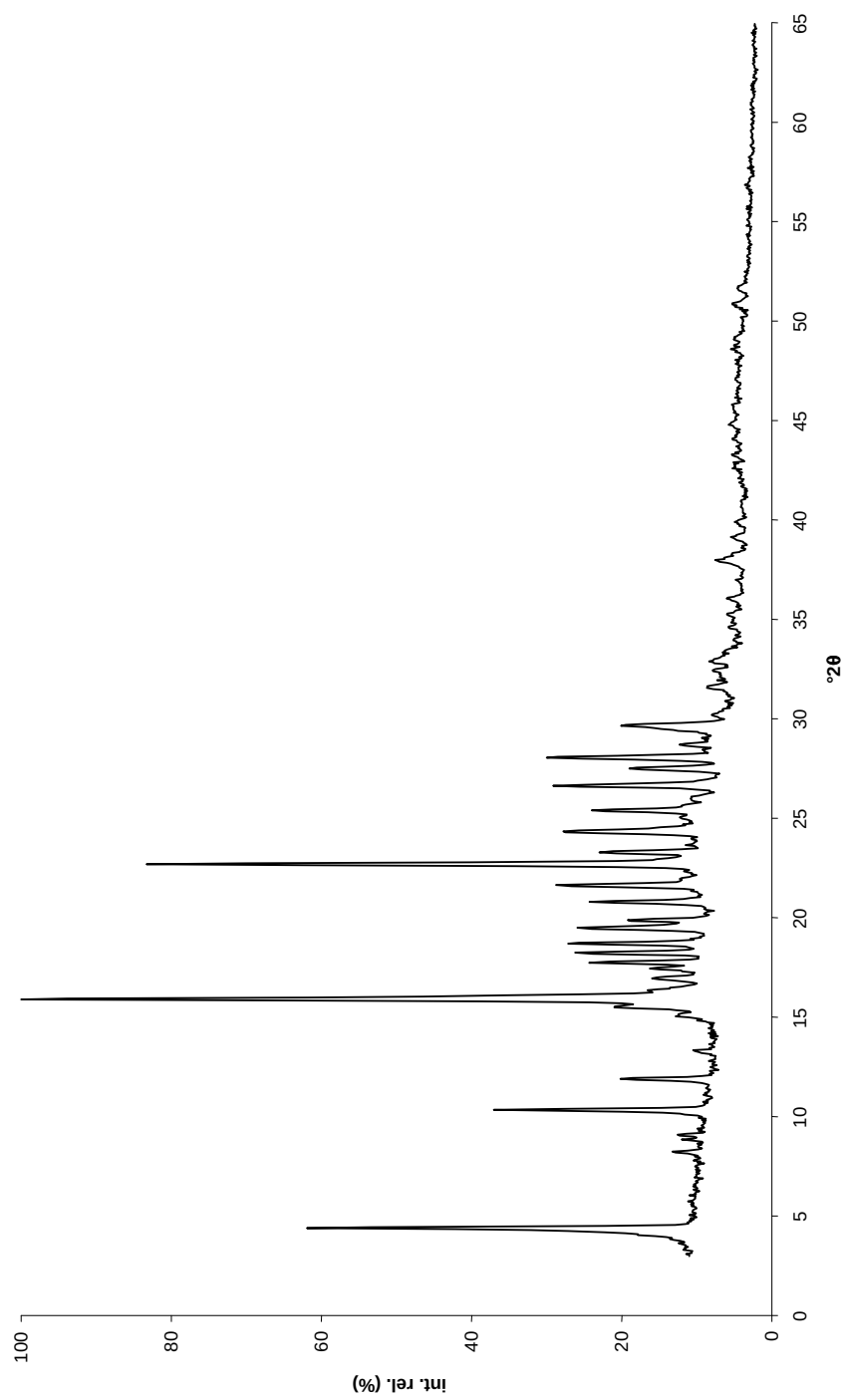


Figura 2

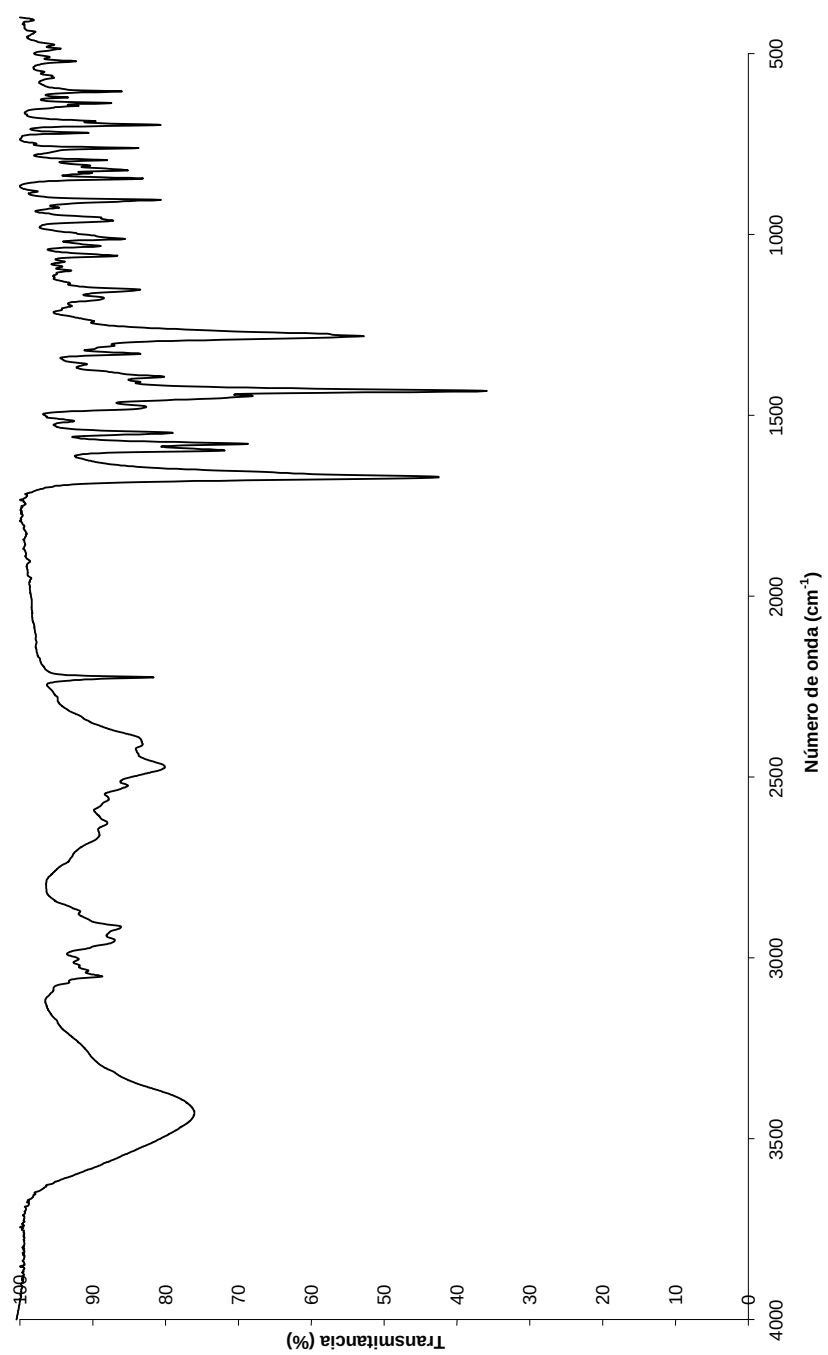


Figura 3

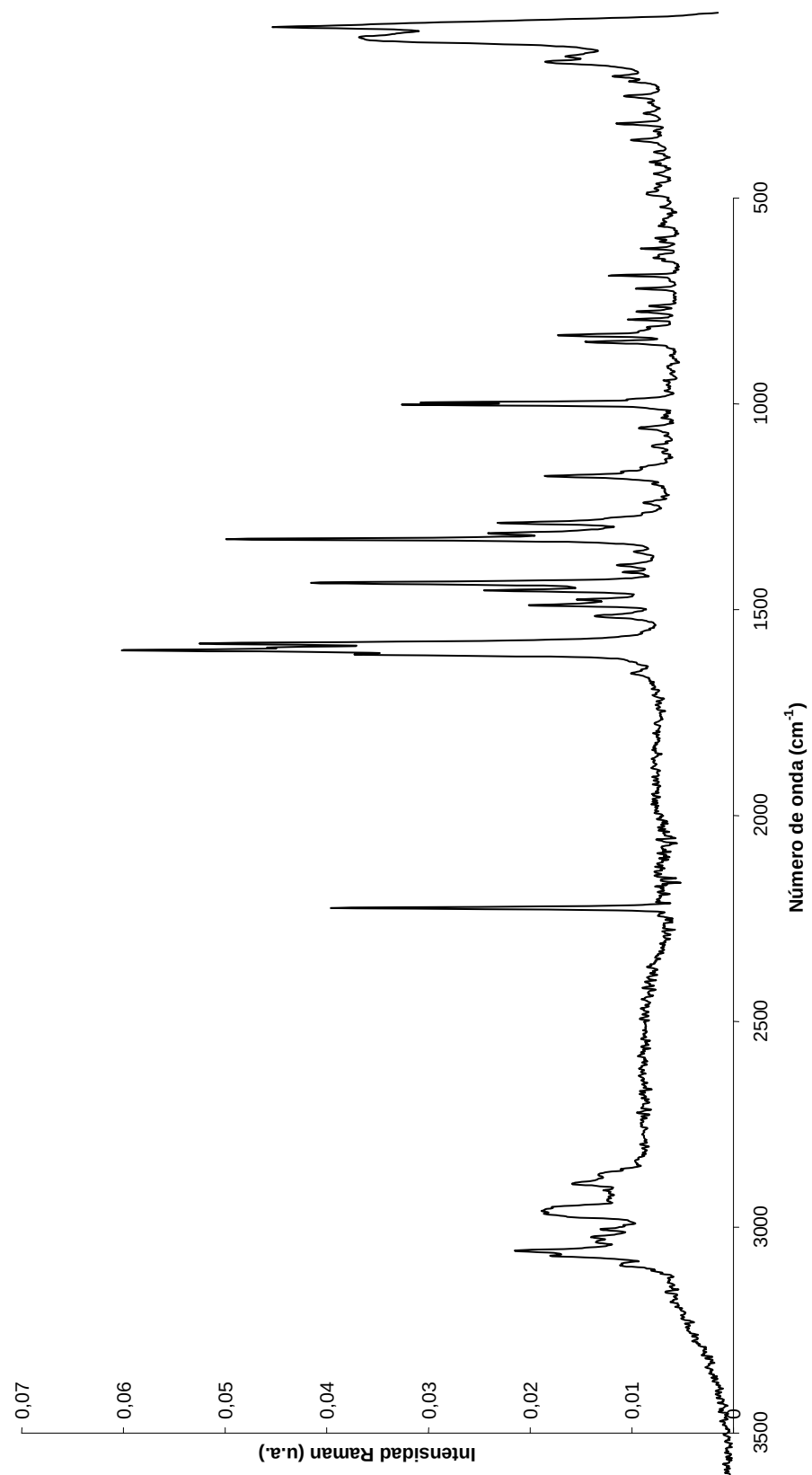


Figura 4

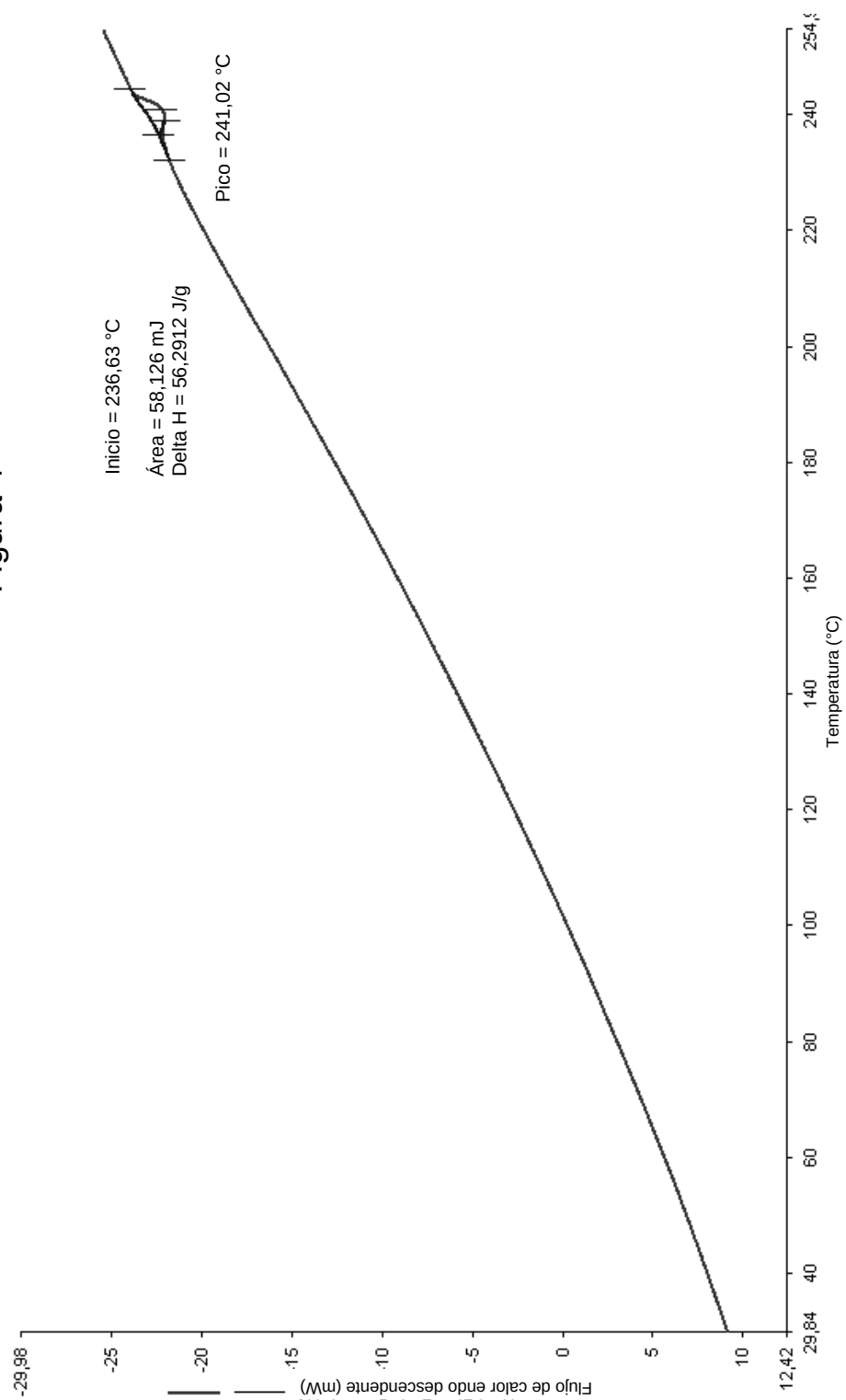


Figura 5

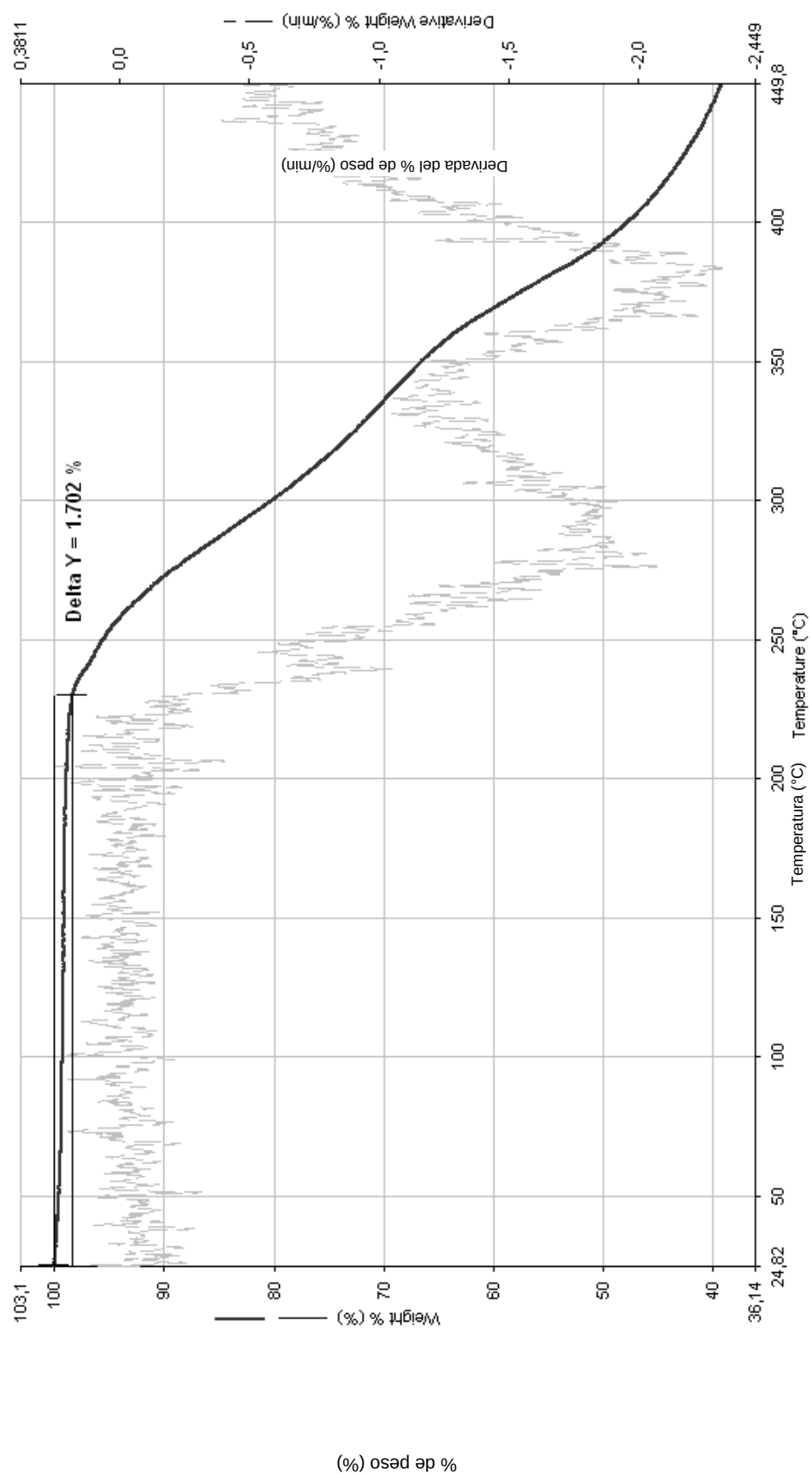


Figura 6

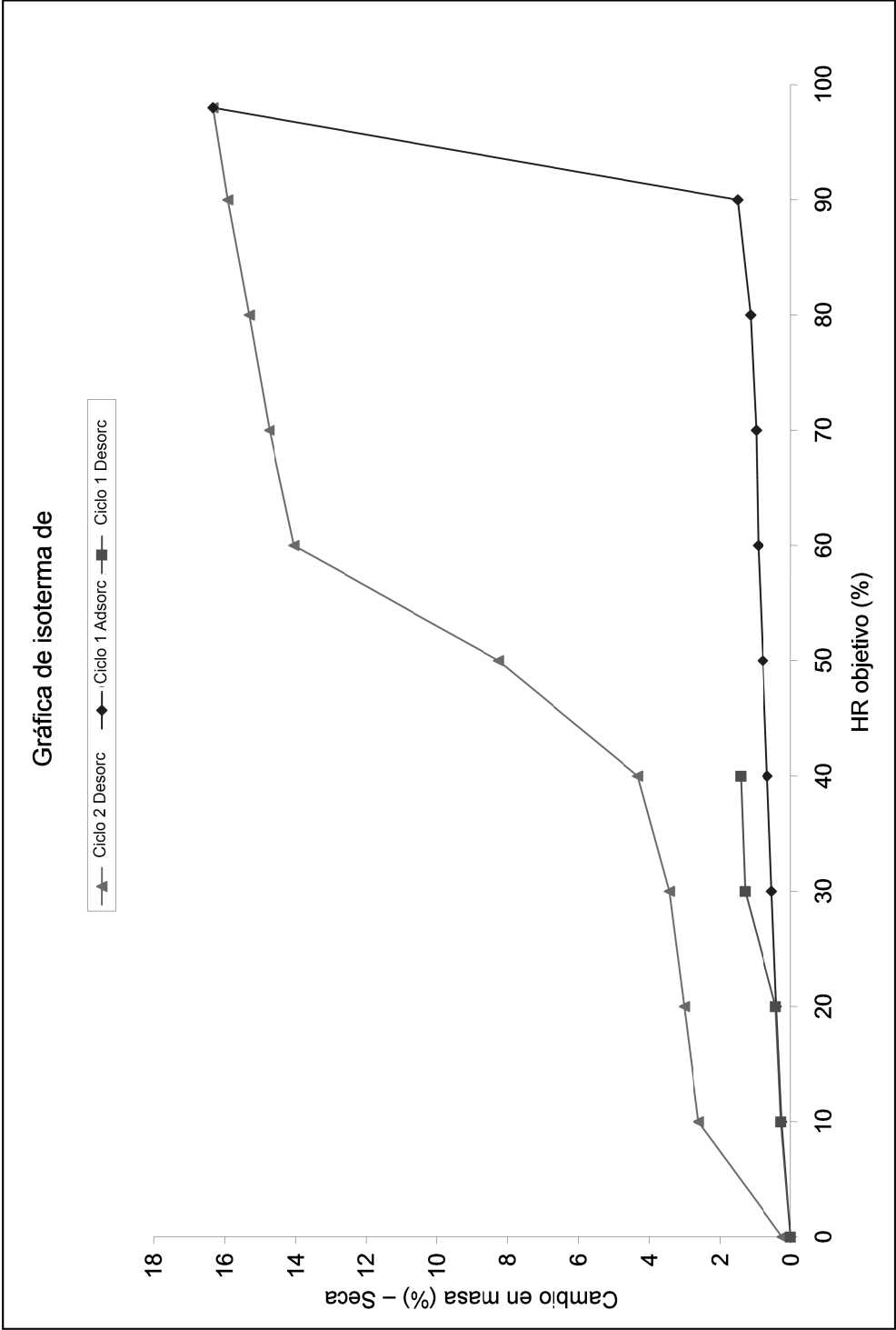


Figura 7

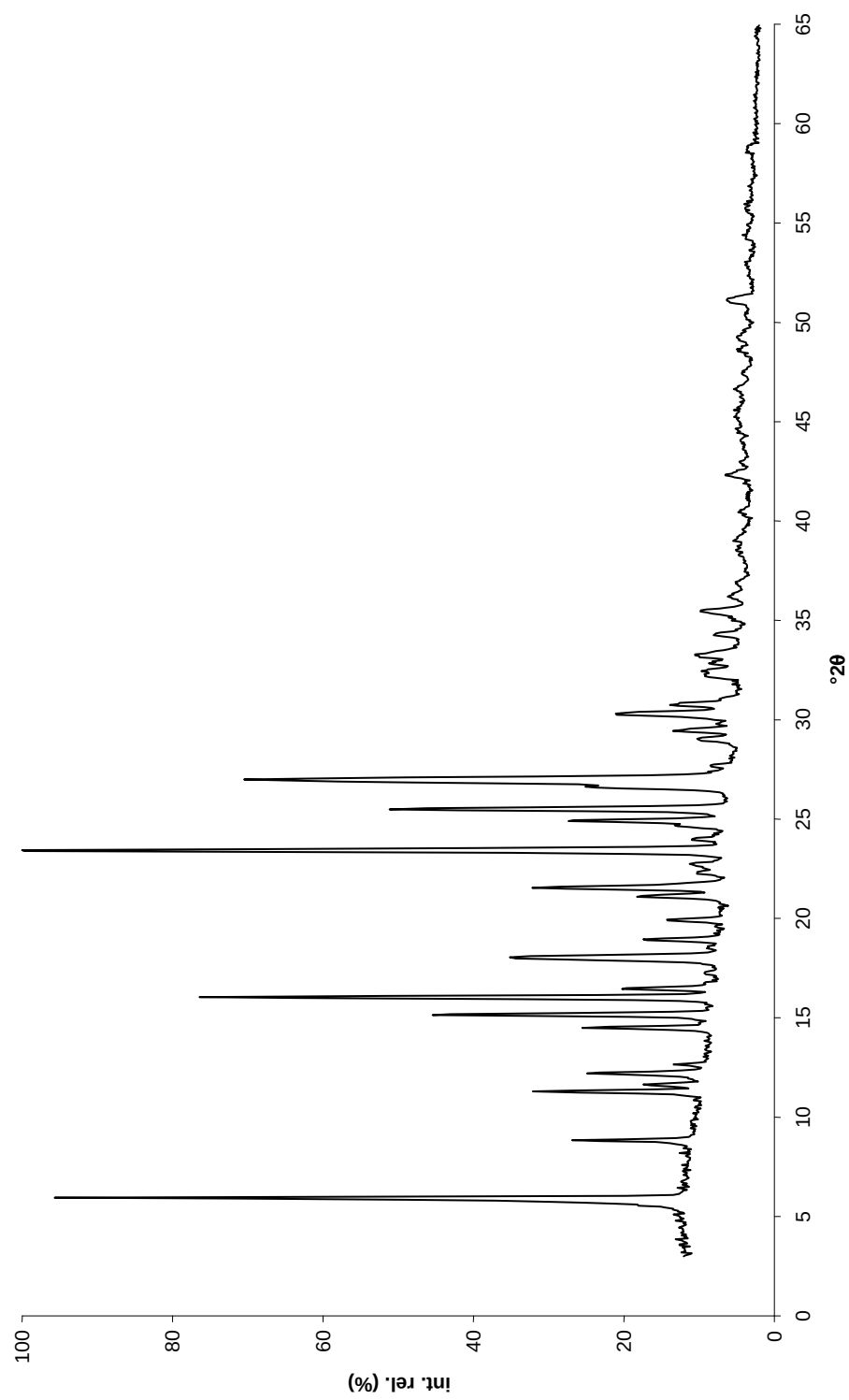


Figura 8

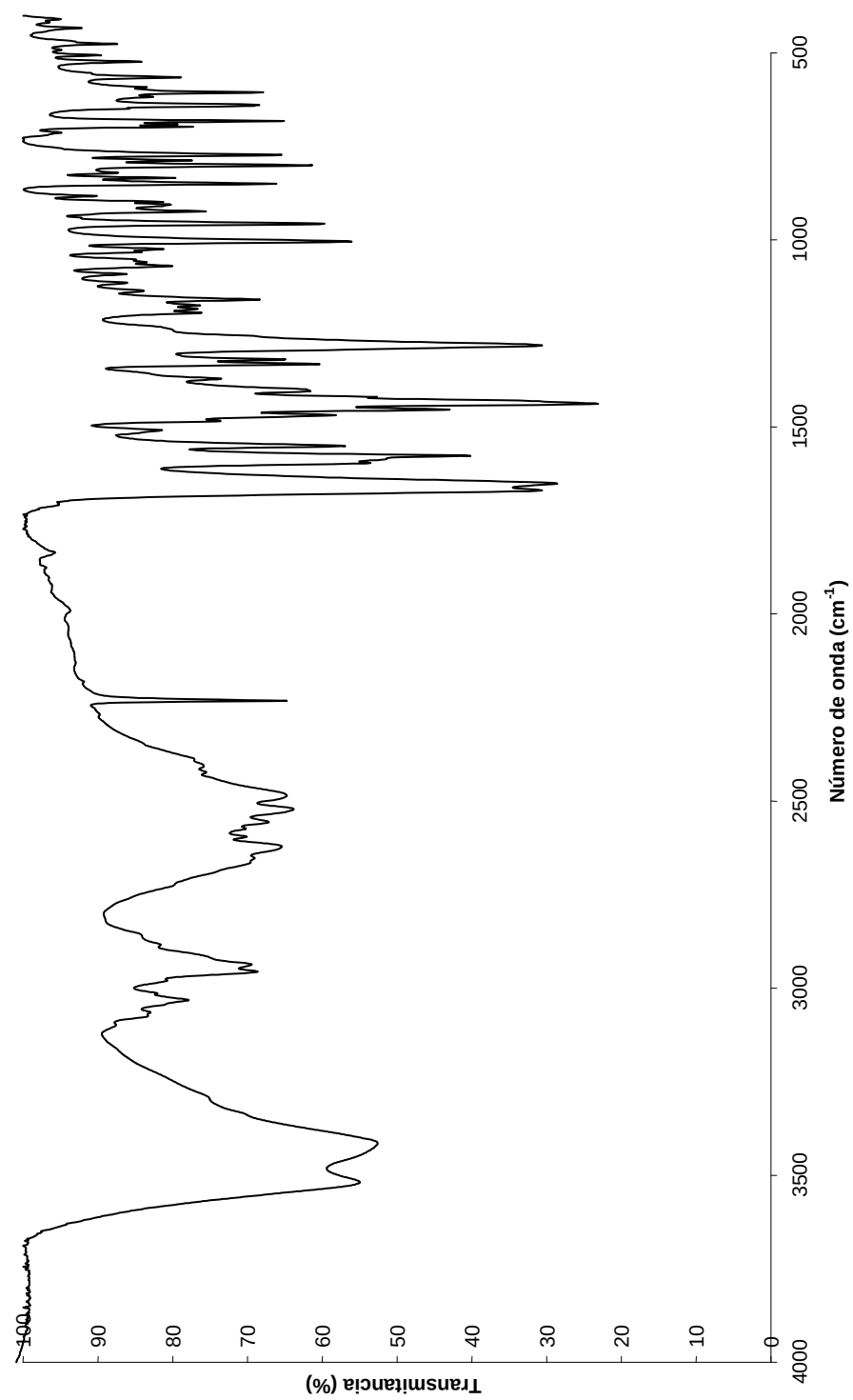
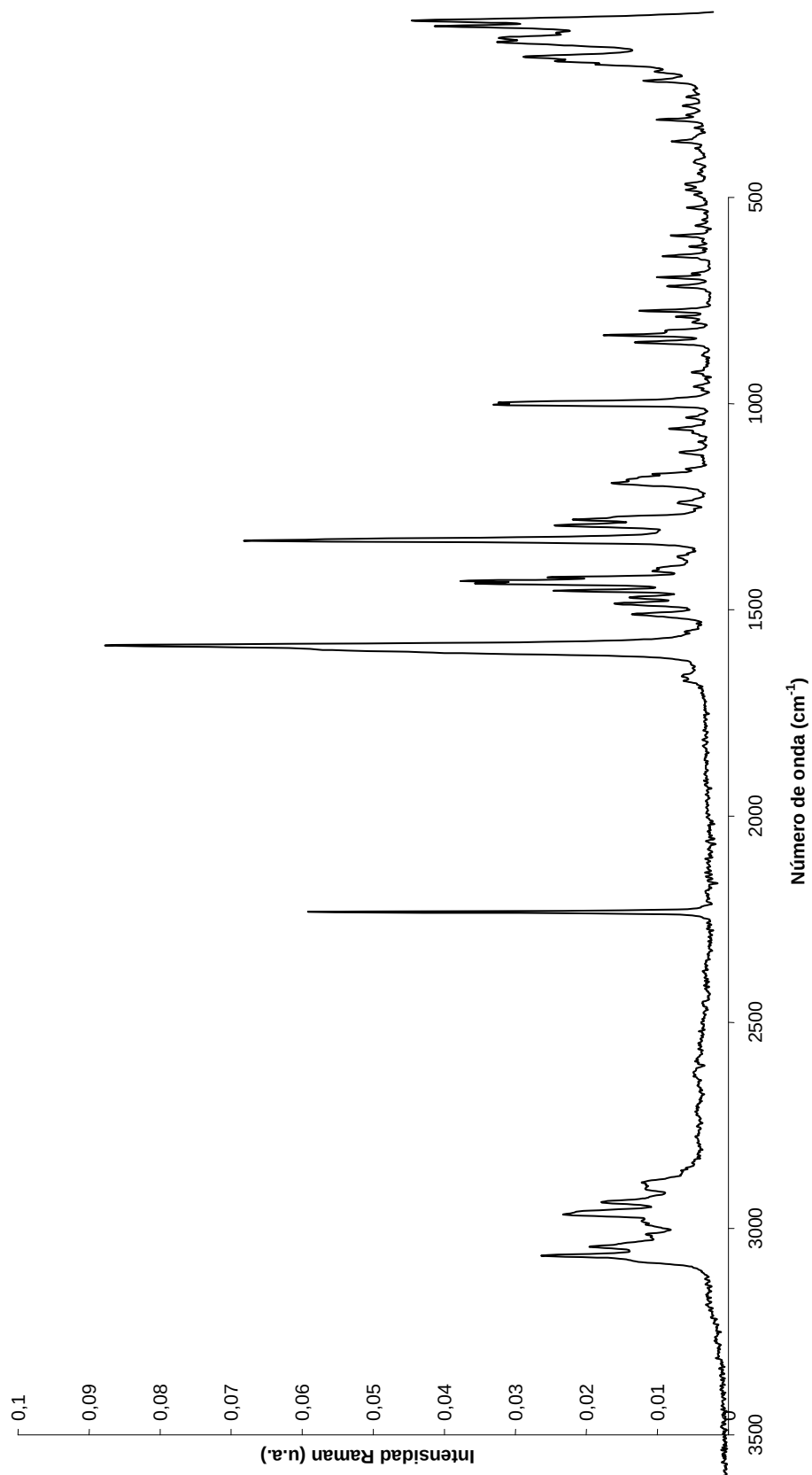
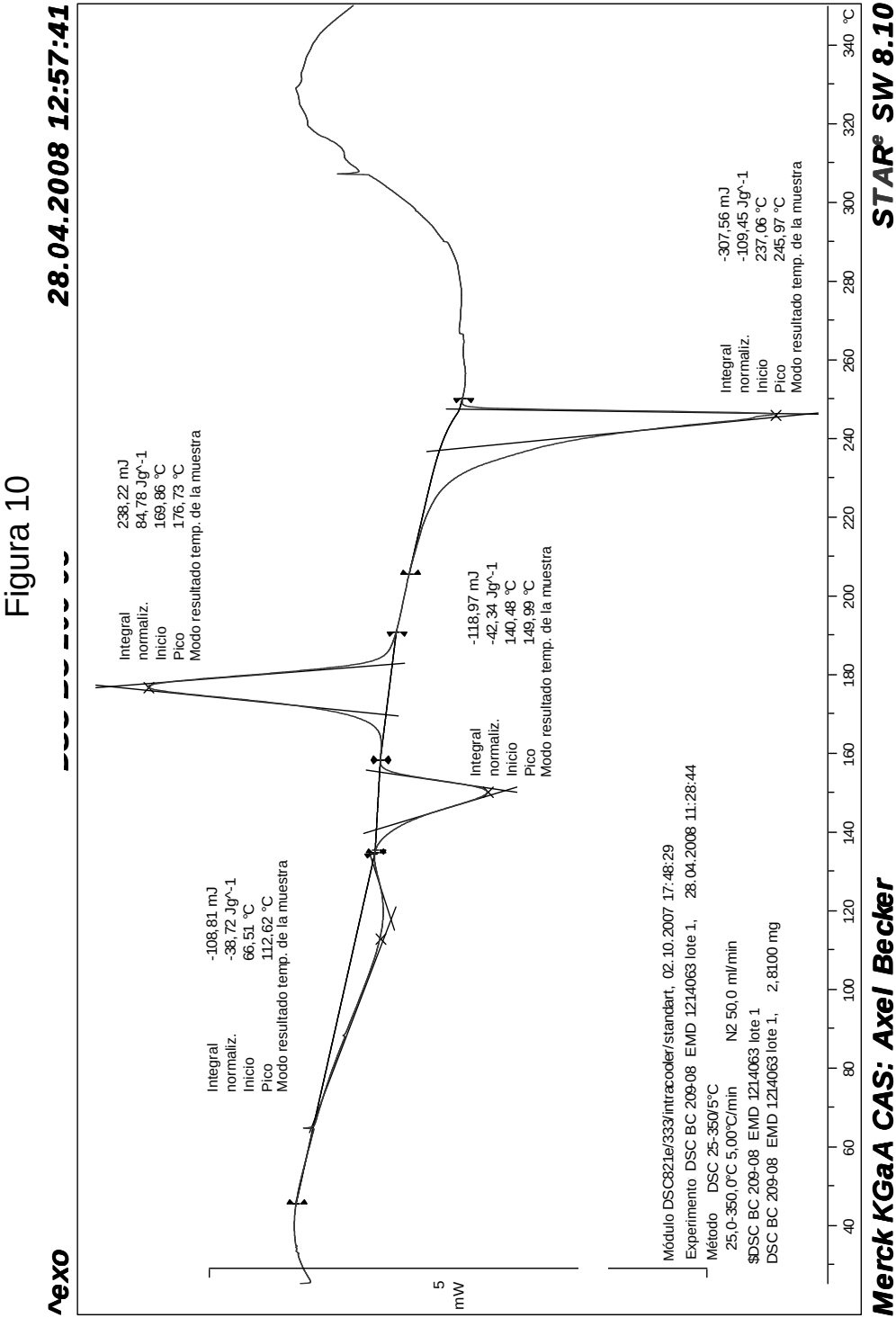


Figura 9





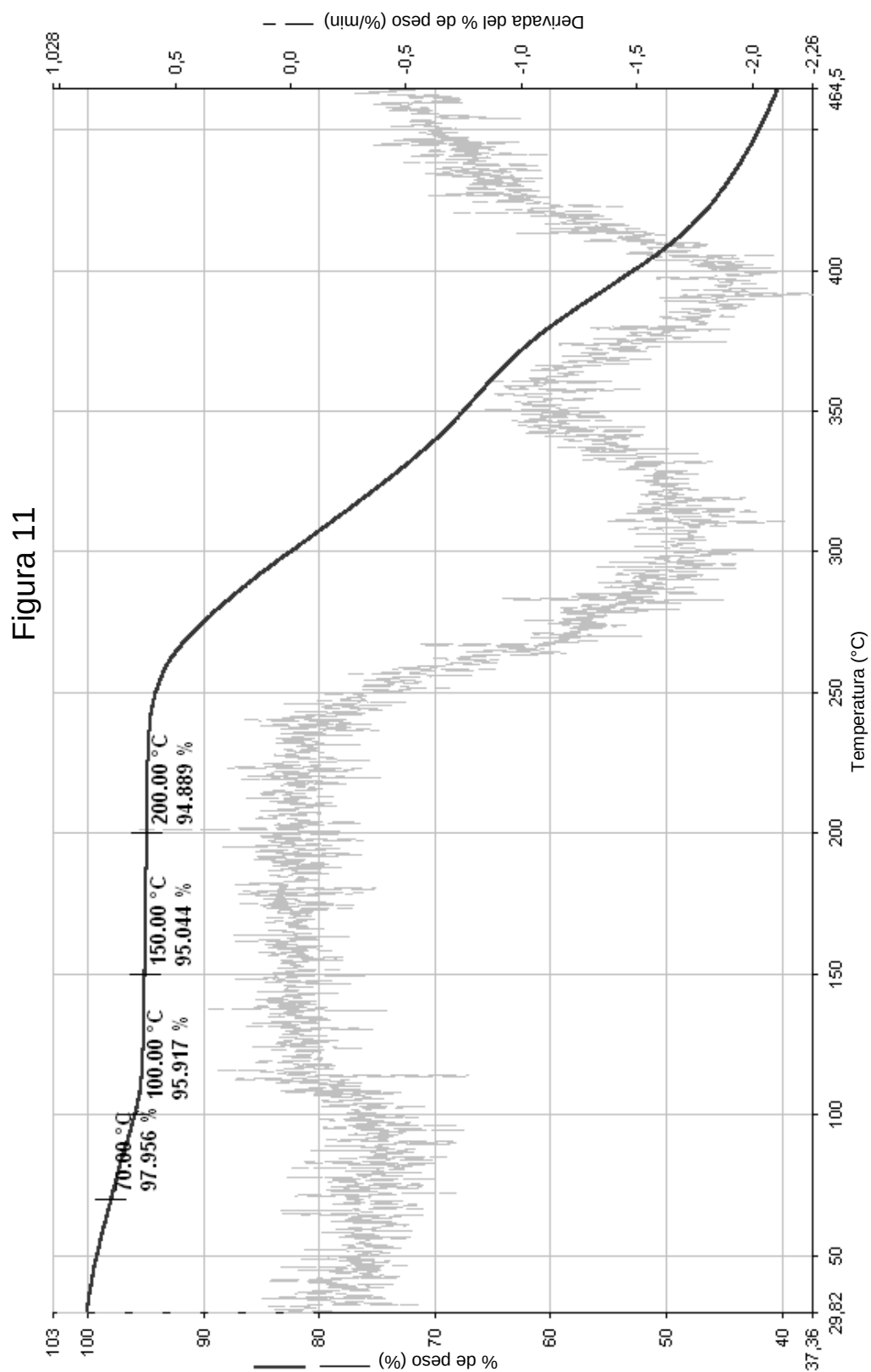


Figura 12

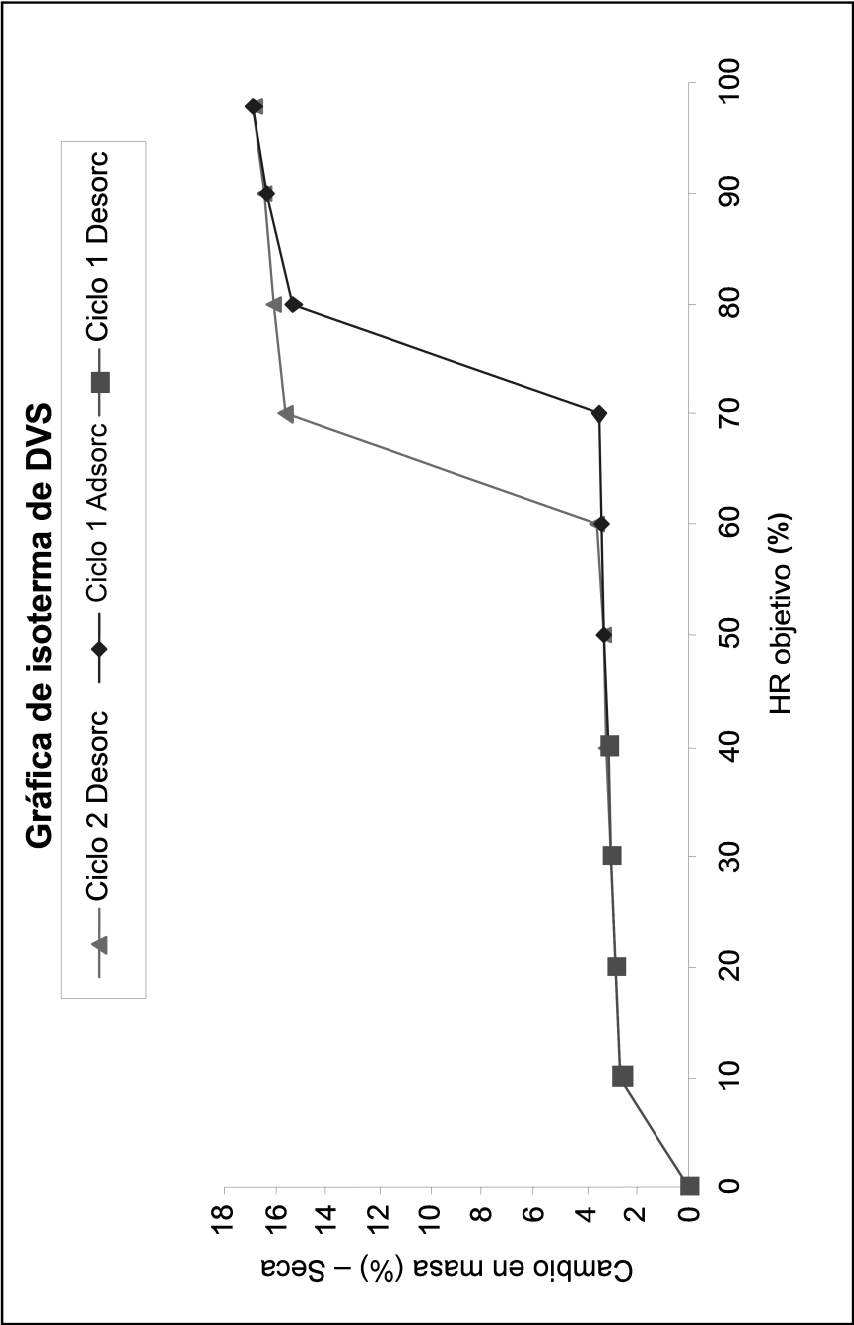


Figura 13

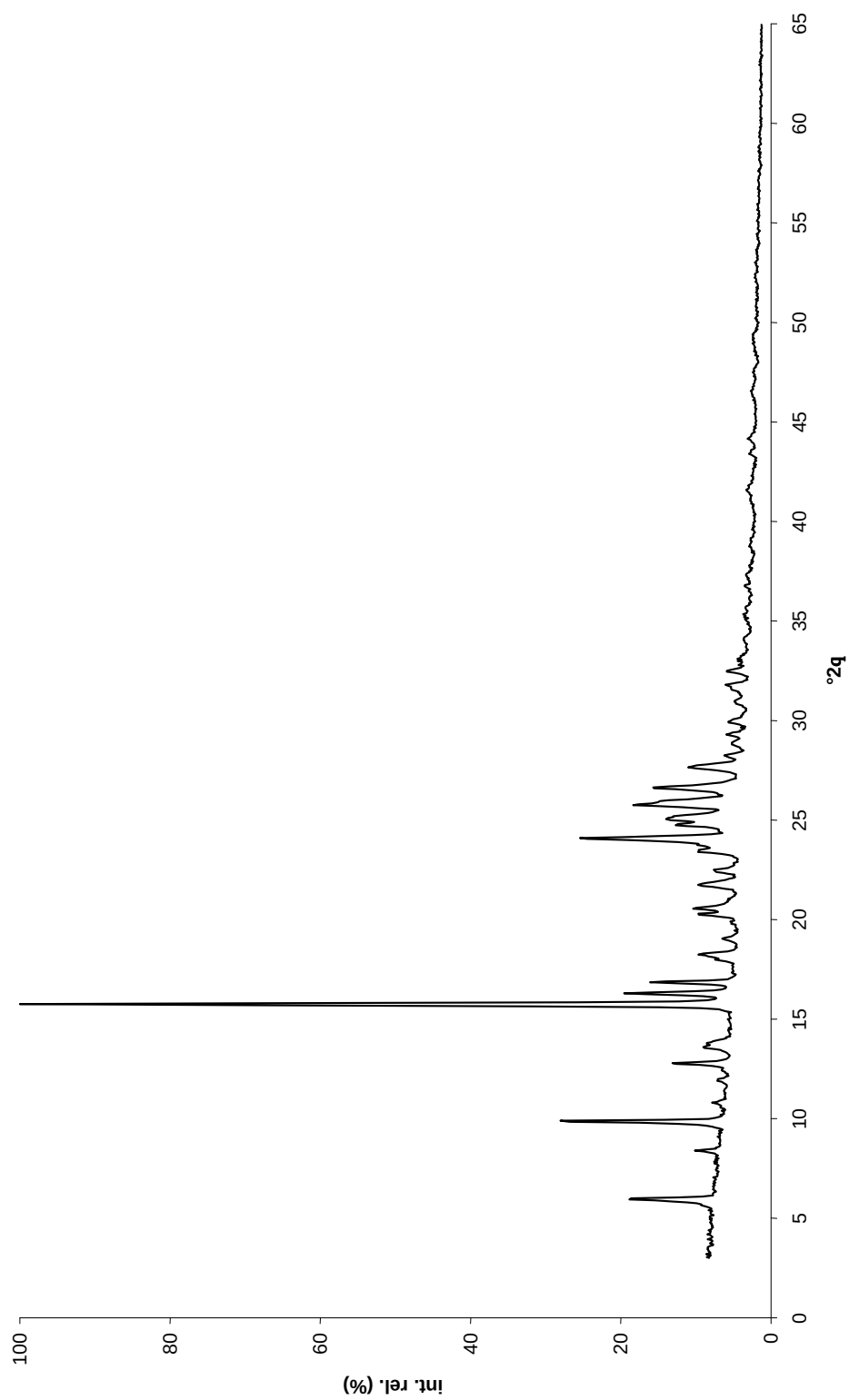


Figura 14

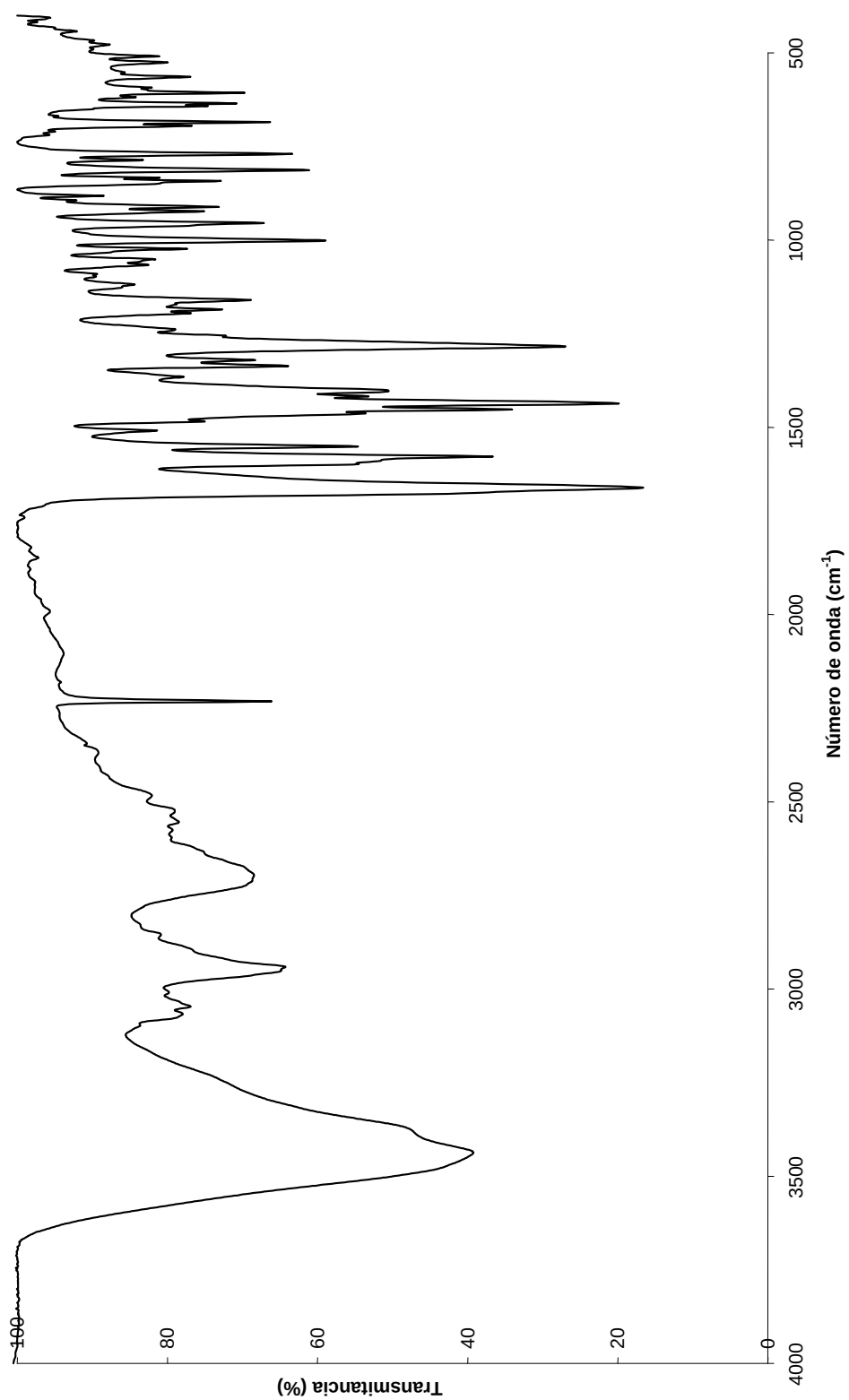


Figura 15

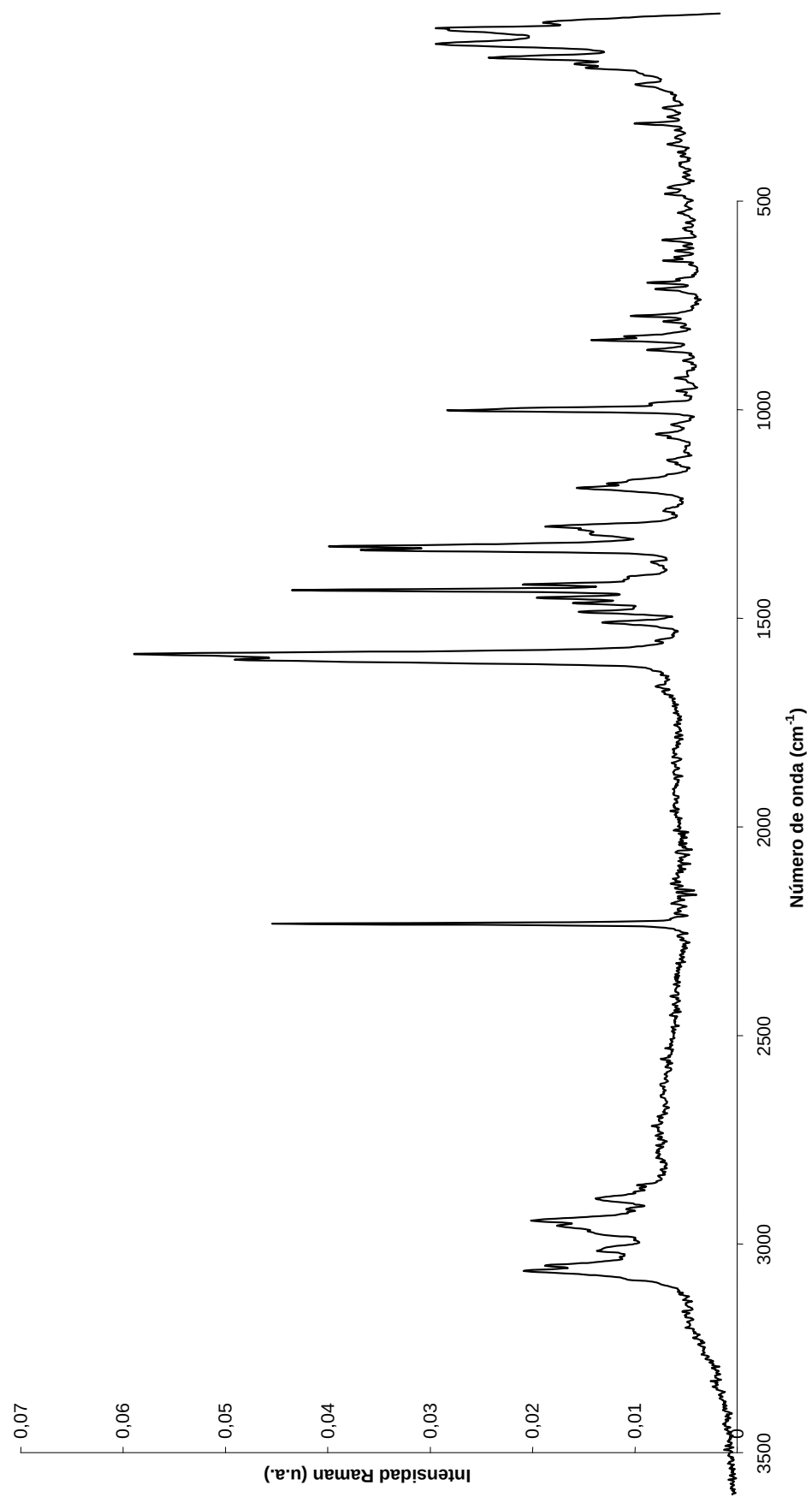


Figura 16

17.10.2008 09:55:39

2025-2026

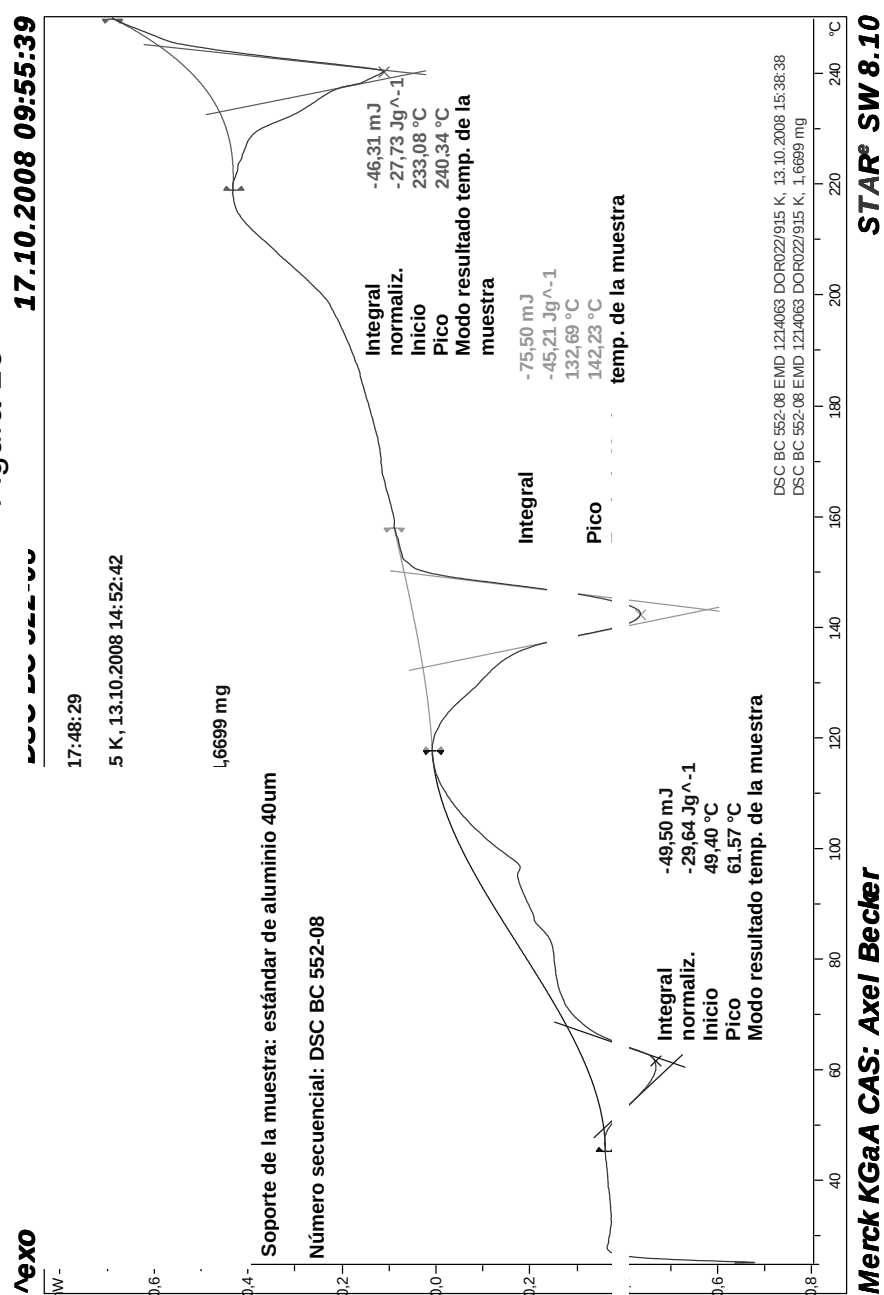
17:48:29

5 K, 13.10.2008 14:52:42

L,6699 mg

Soporte de la muestra: estándar de aluminio 40um

Número secuencial: DSC BC 552-08



Merck KGaA CAS: Axel Becker

STAR® SW 8.10

Figura 17

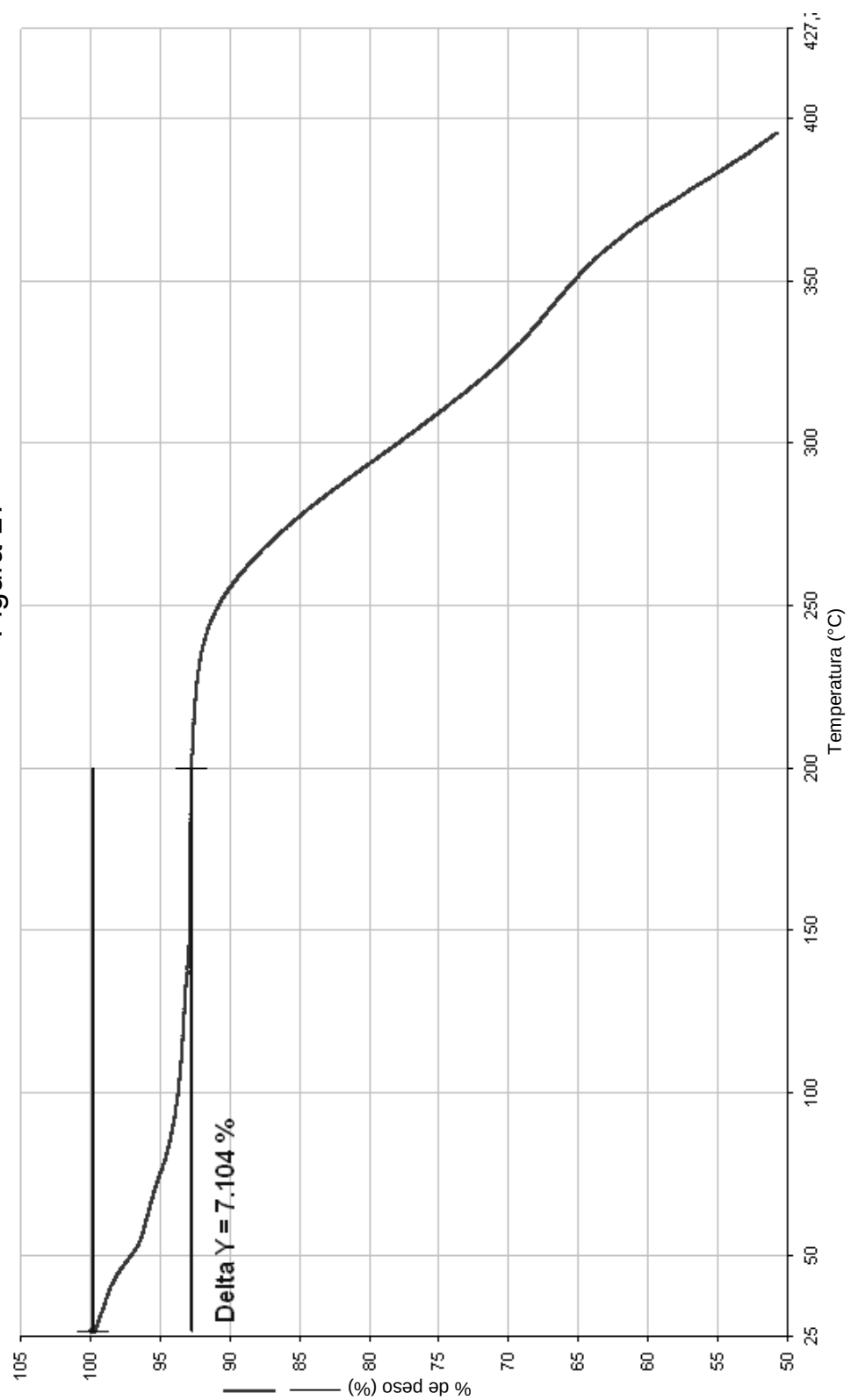


Figura 18

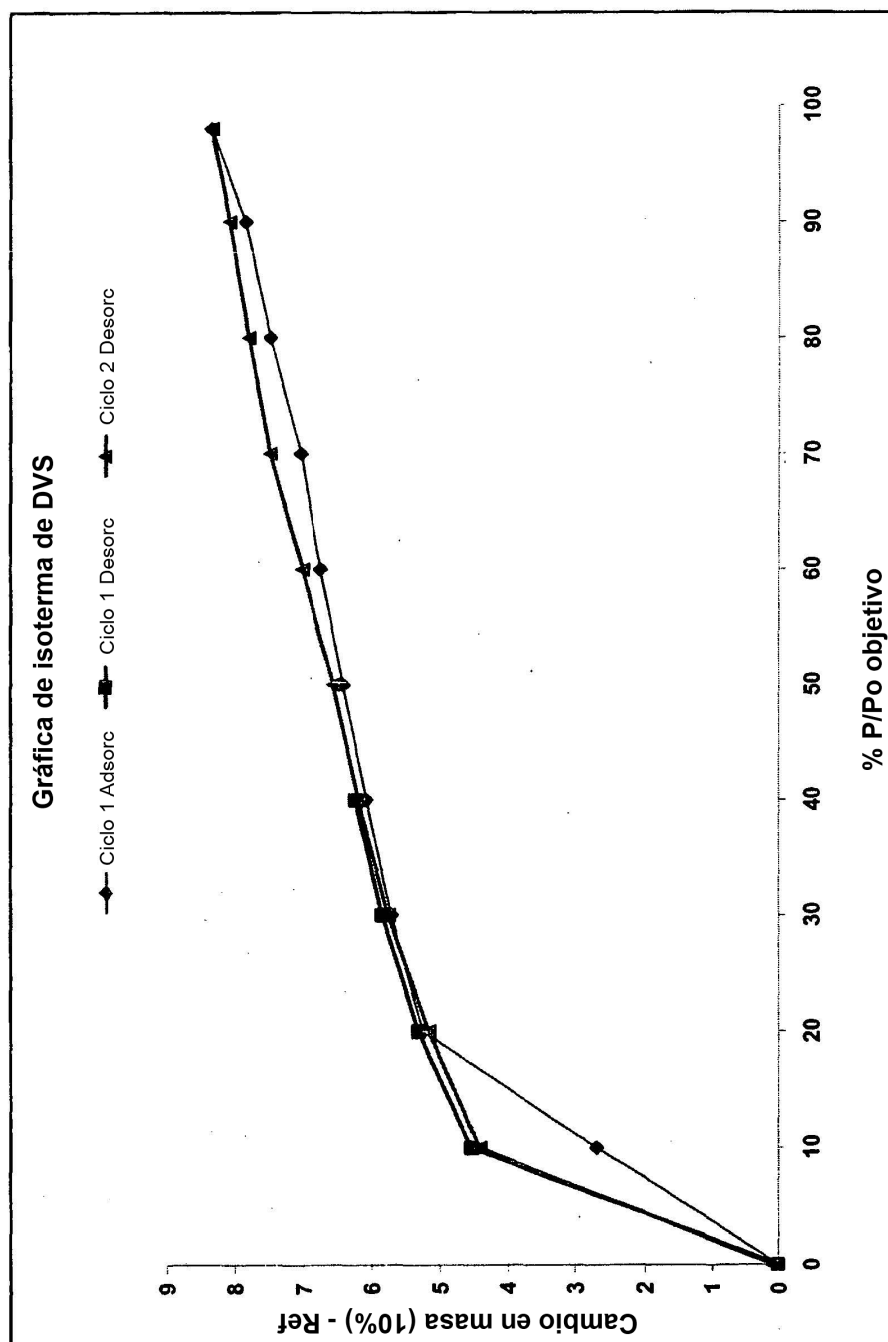


Figura 19

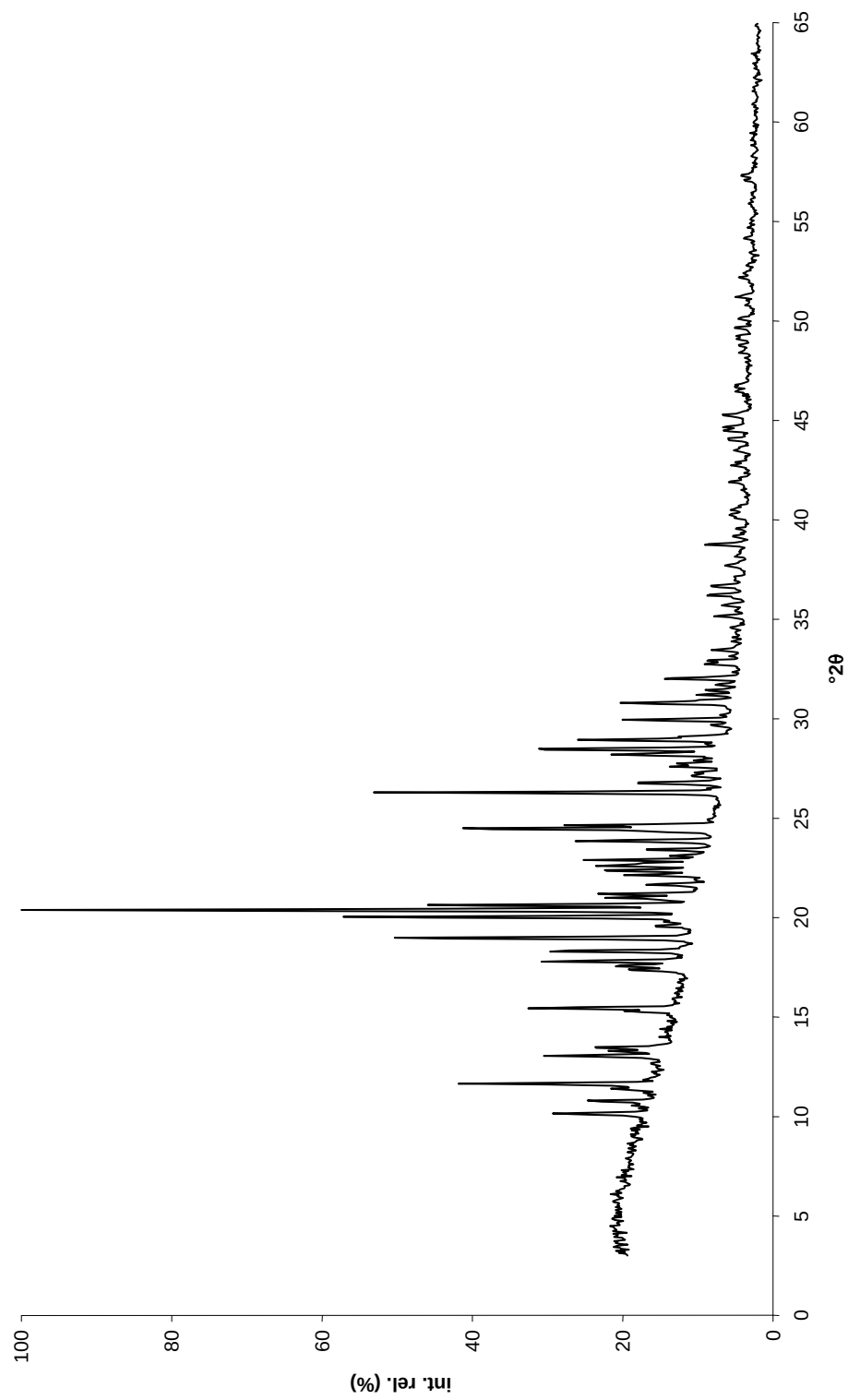


Figura 20

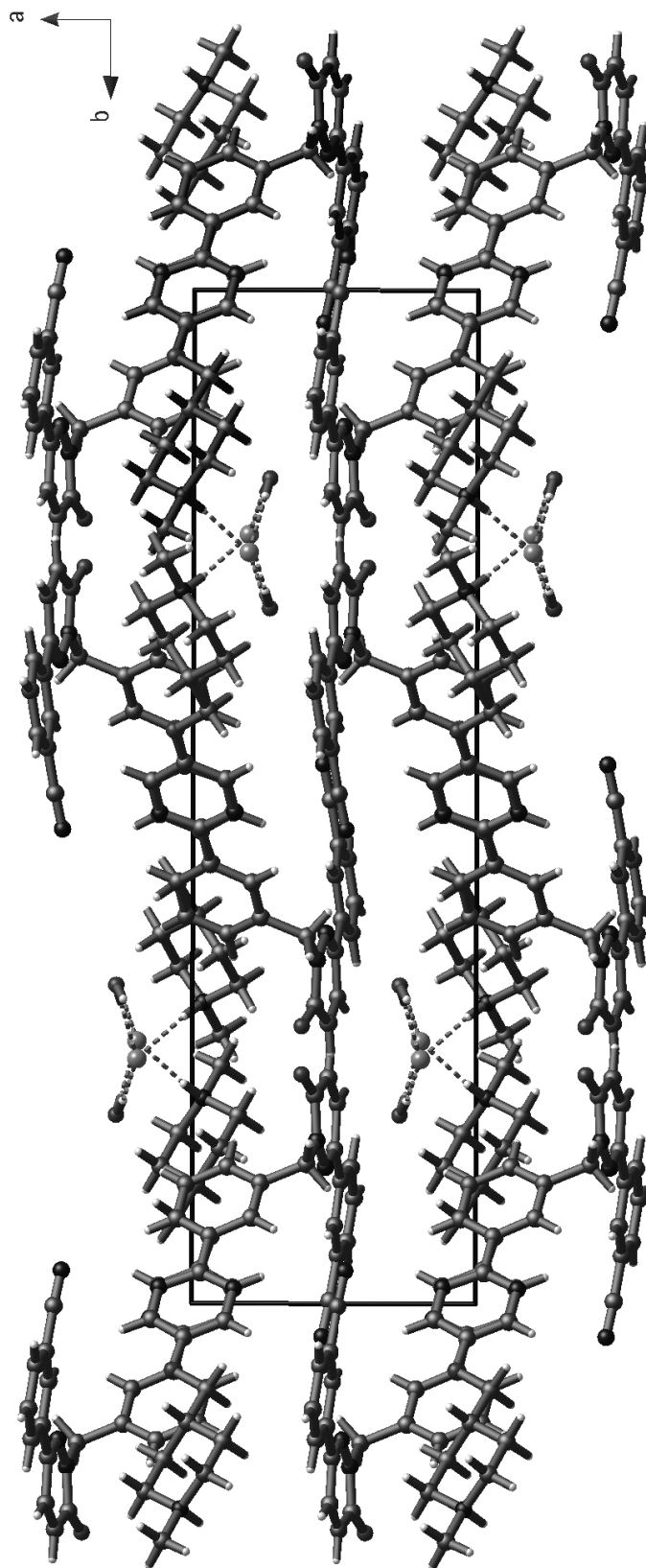


Figura 21

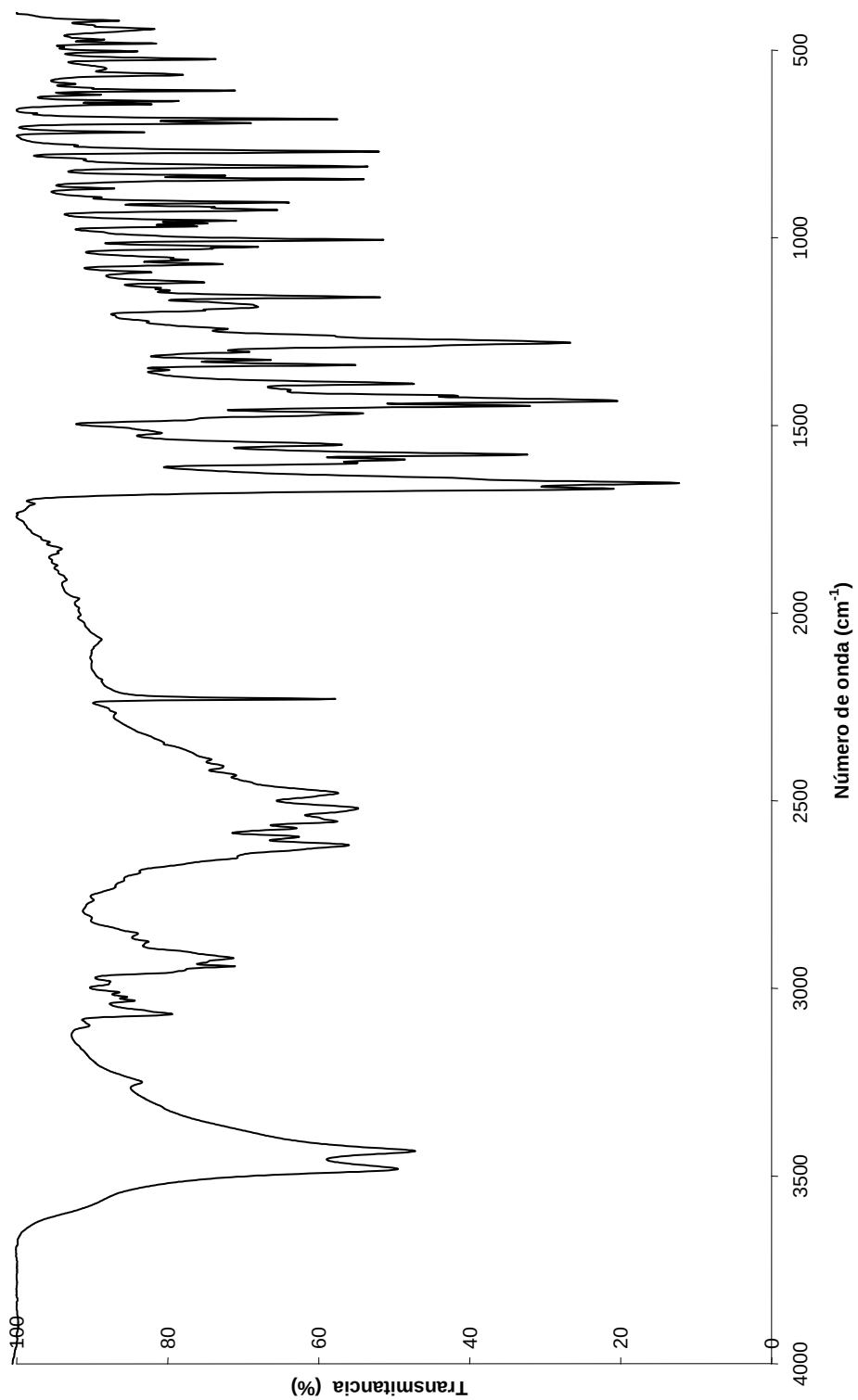
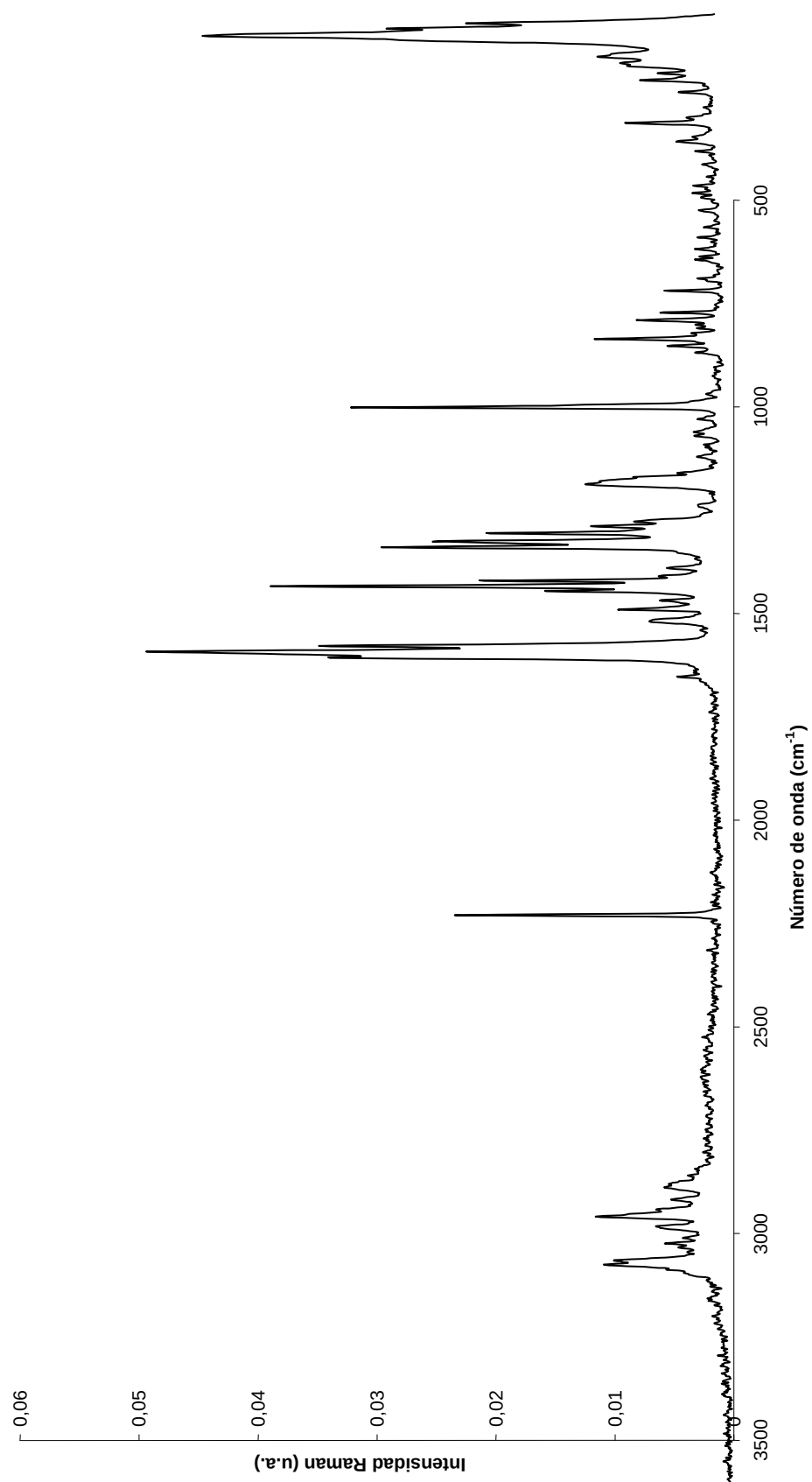


Figura 22



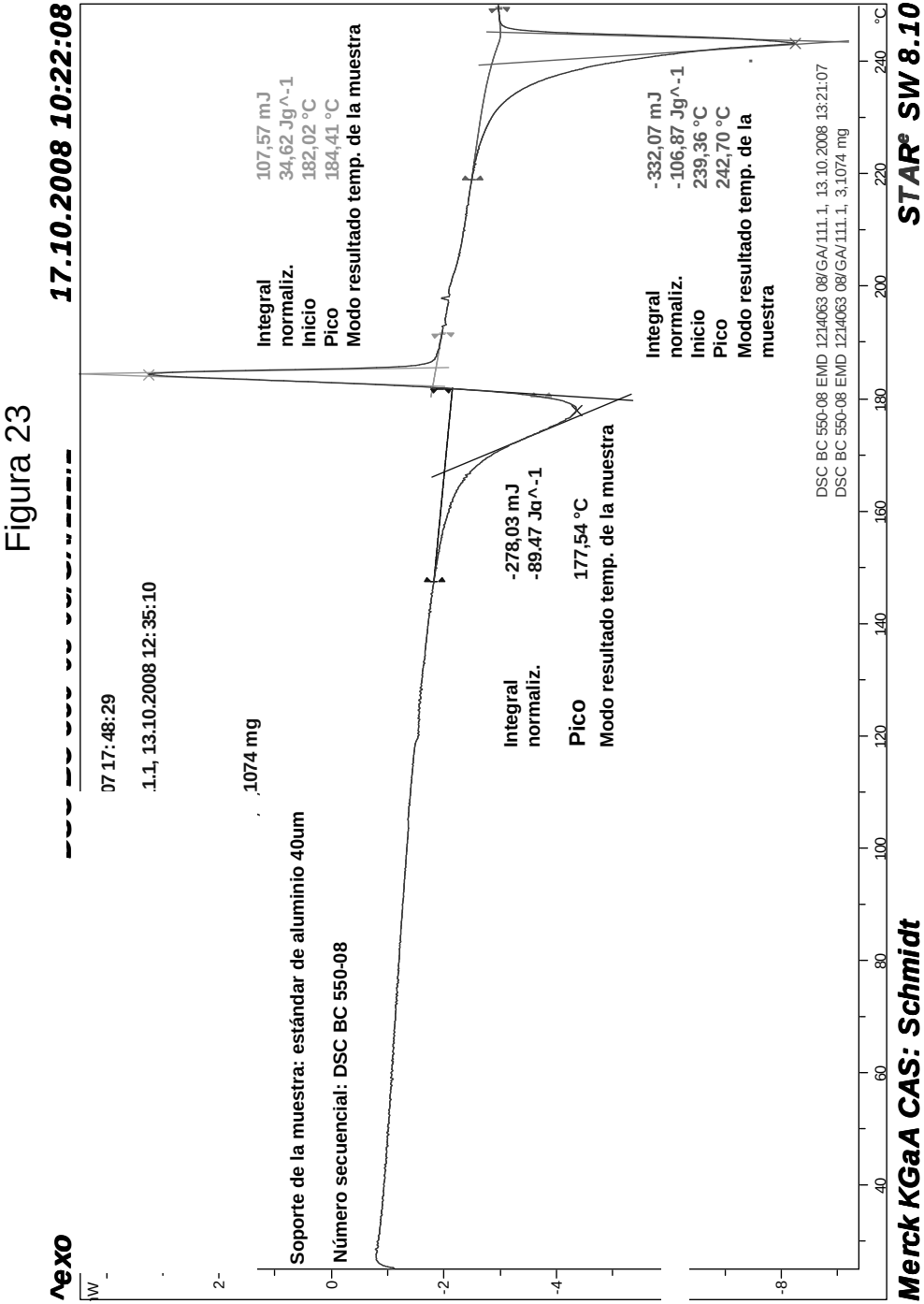


Figura 24

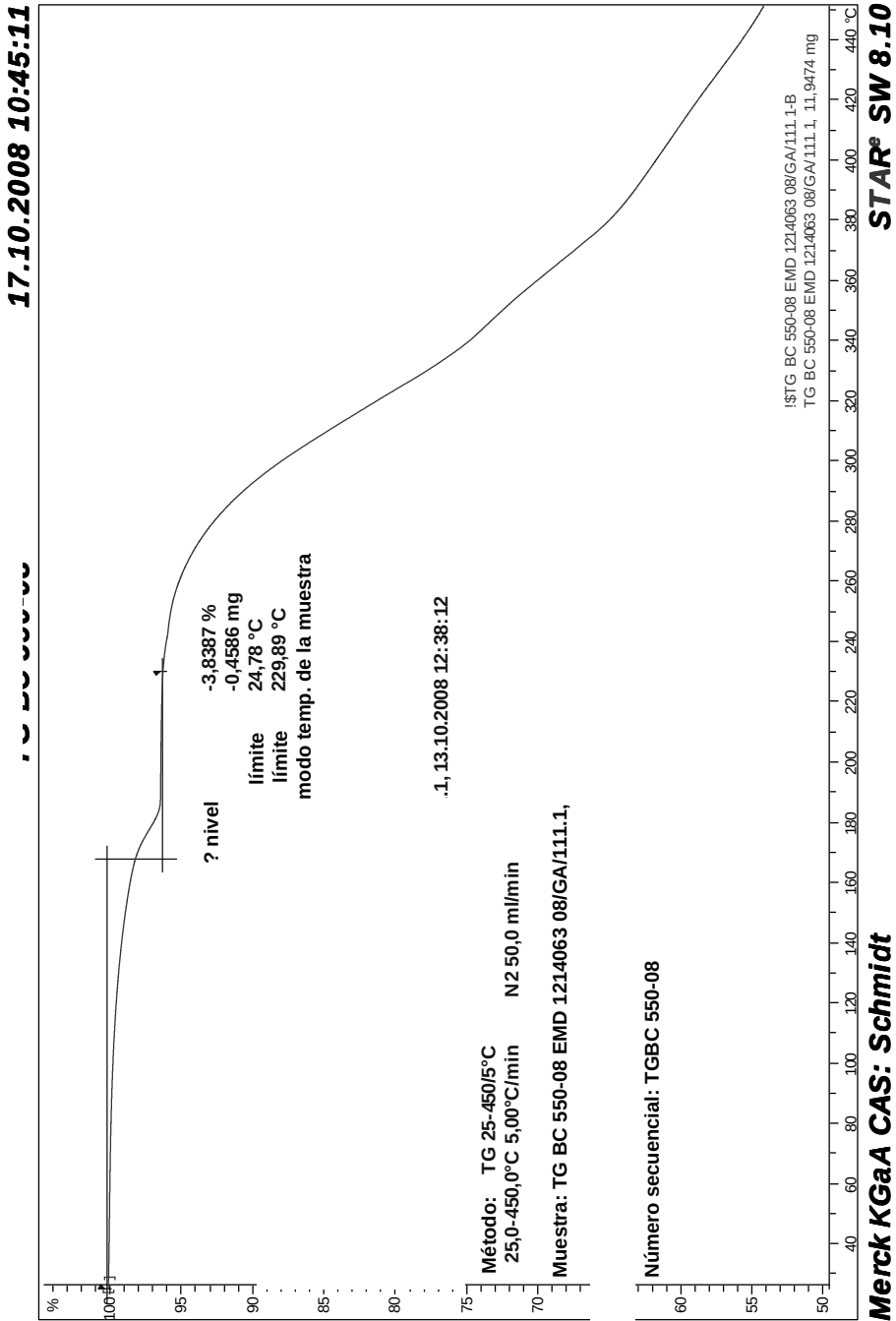


Figura 25

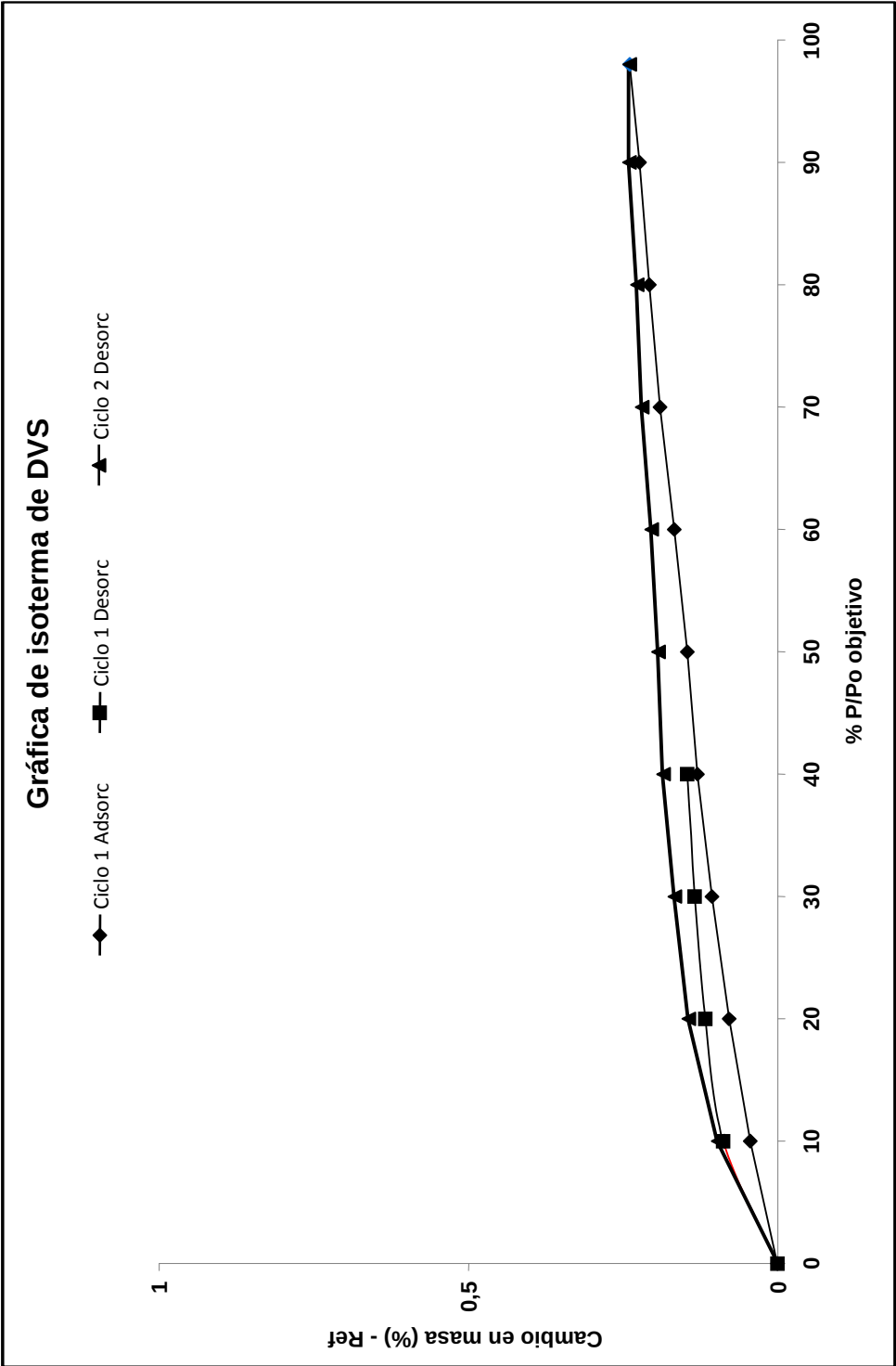


Figura 26

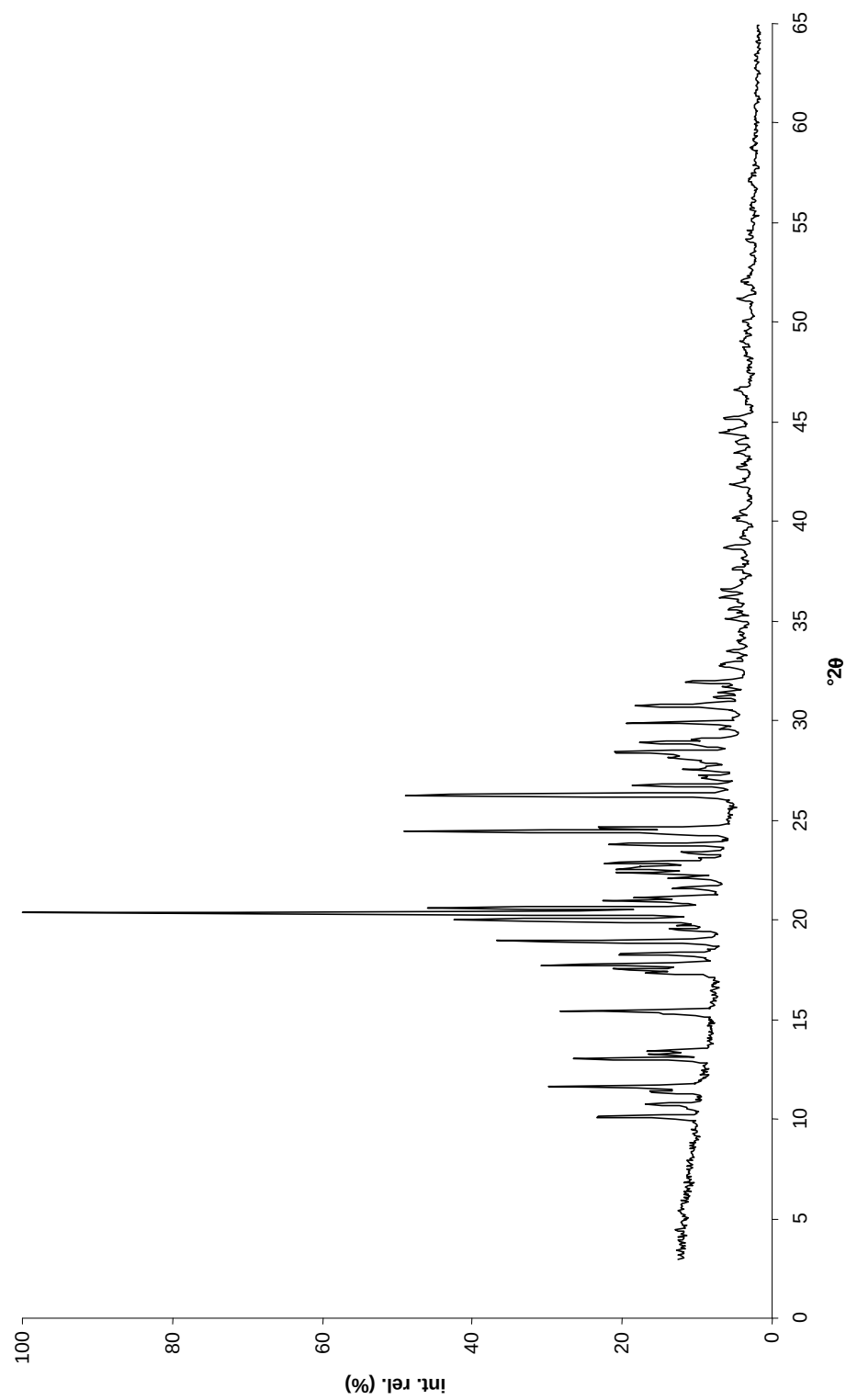


Figura 27

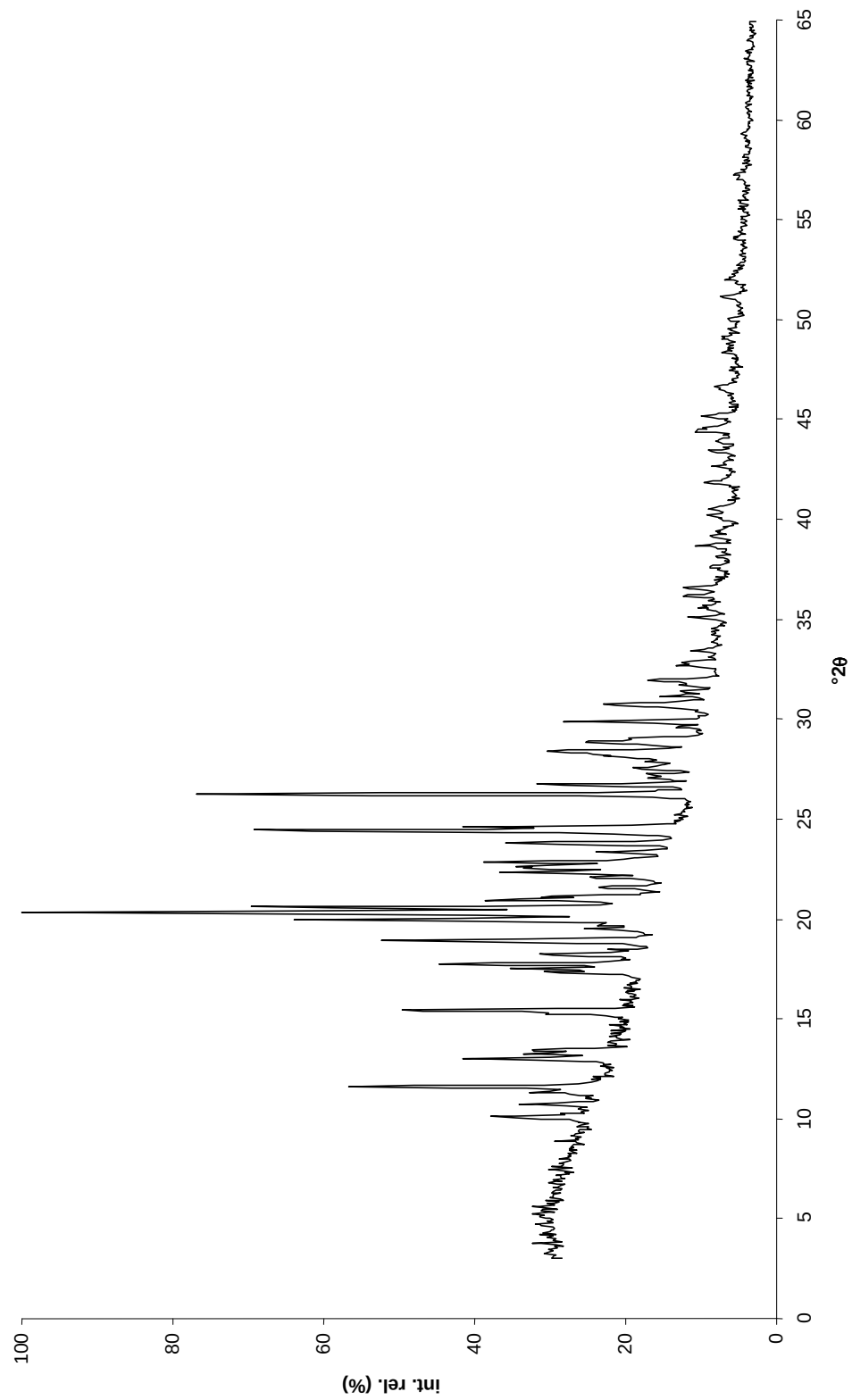
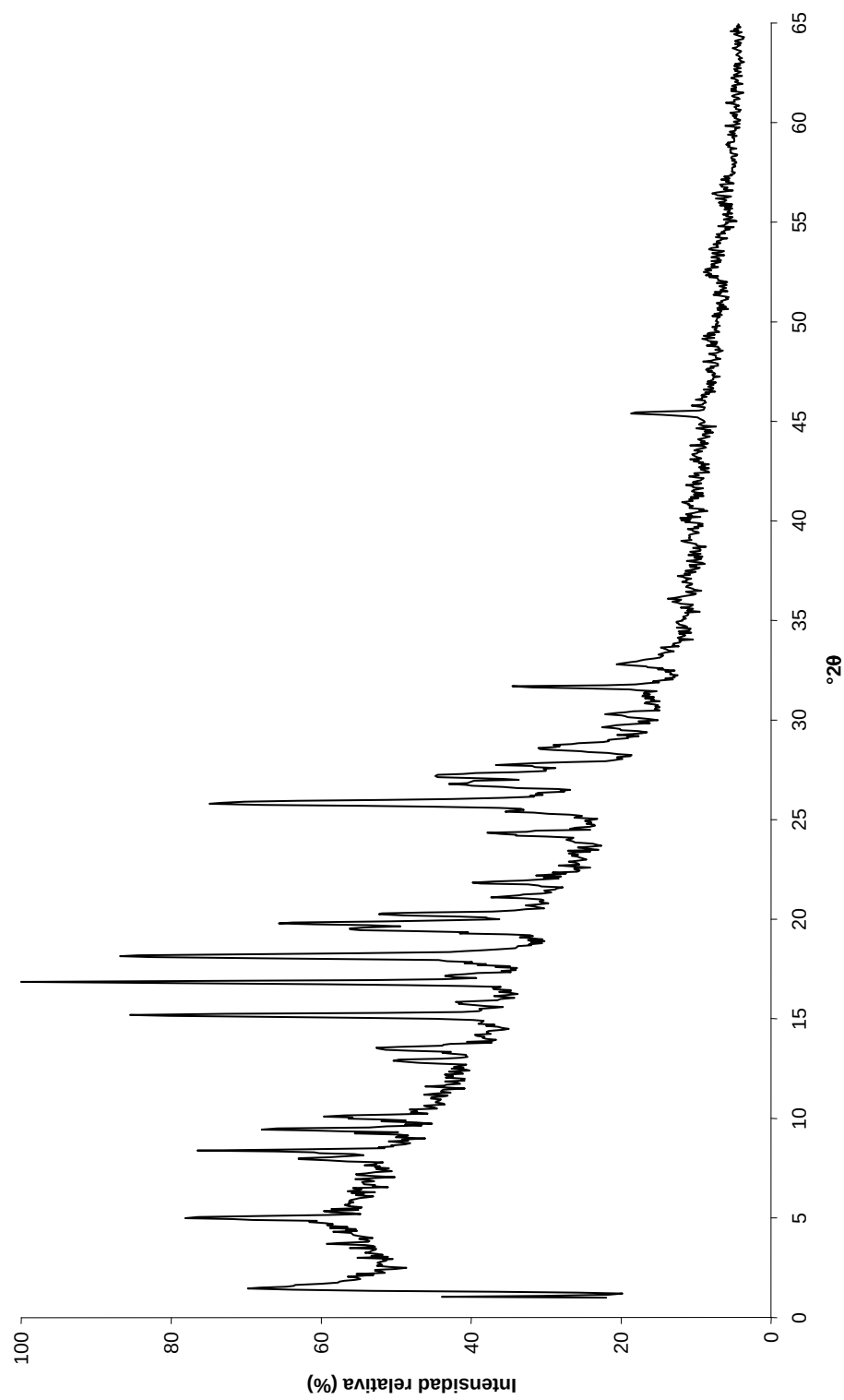


Figura 28



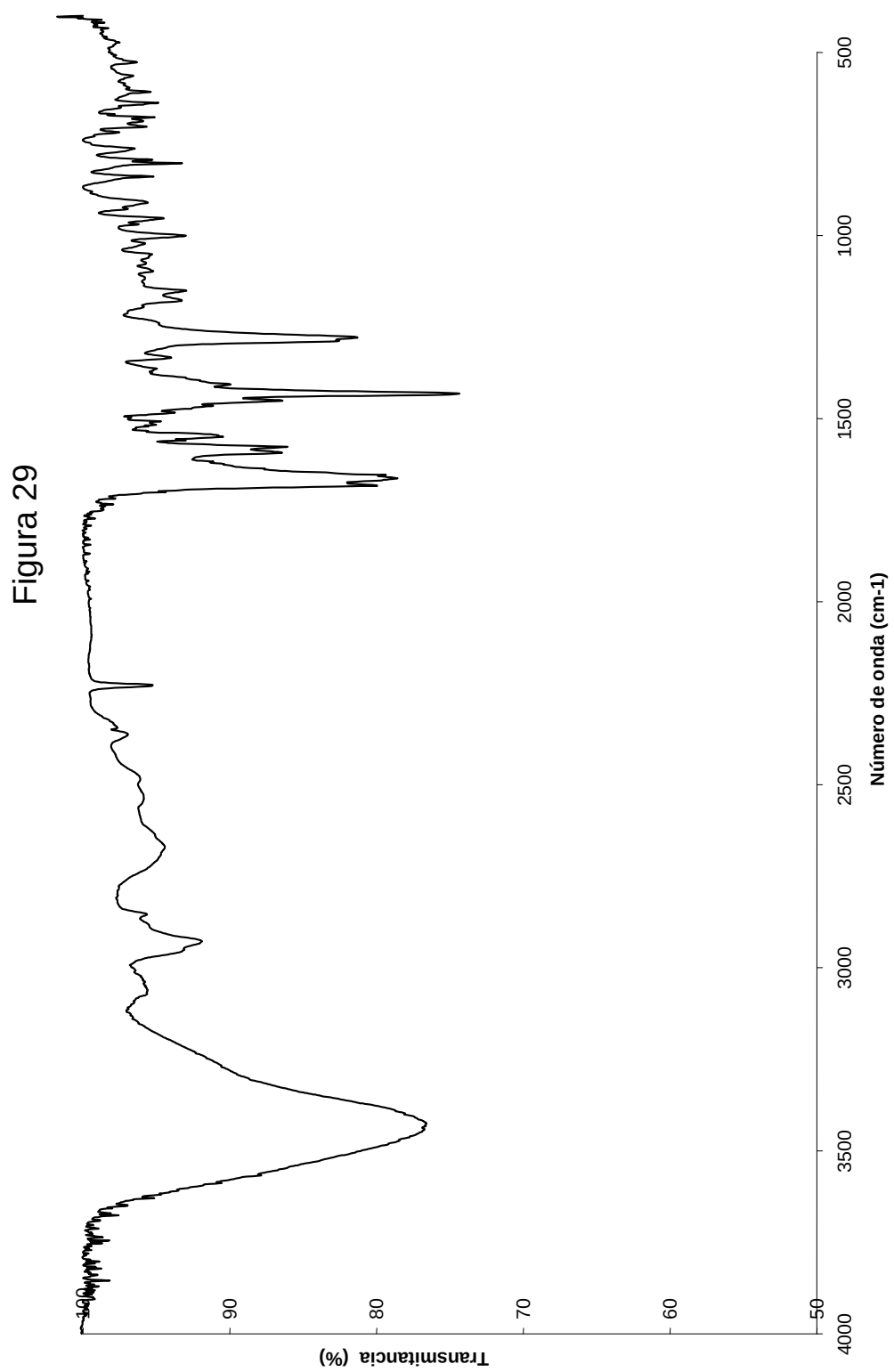


Figura 30

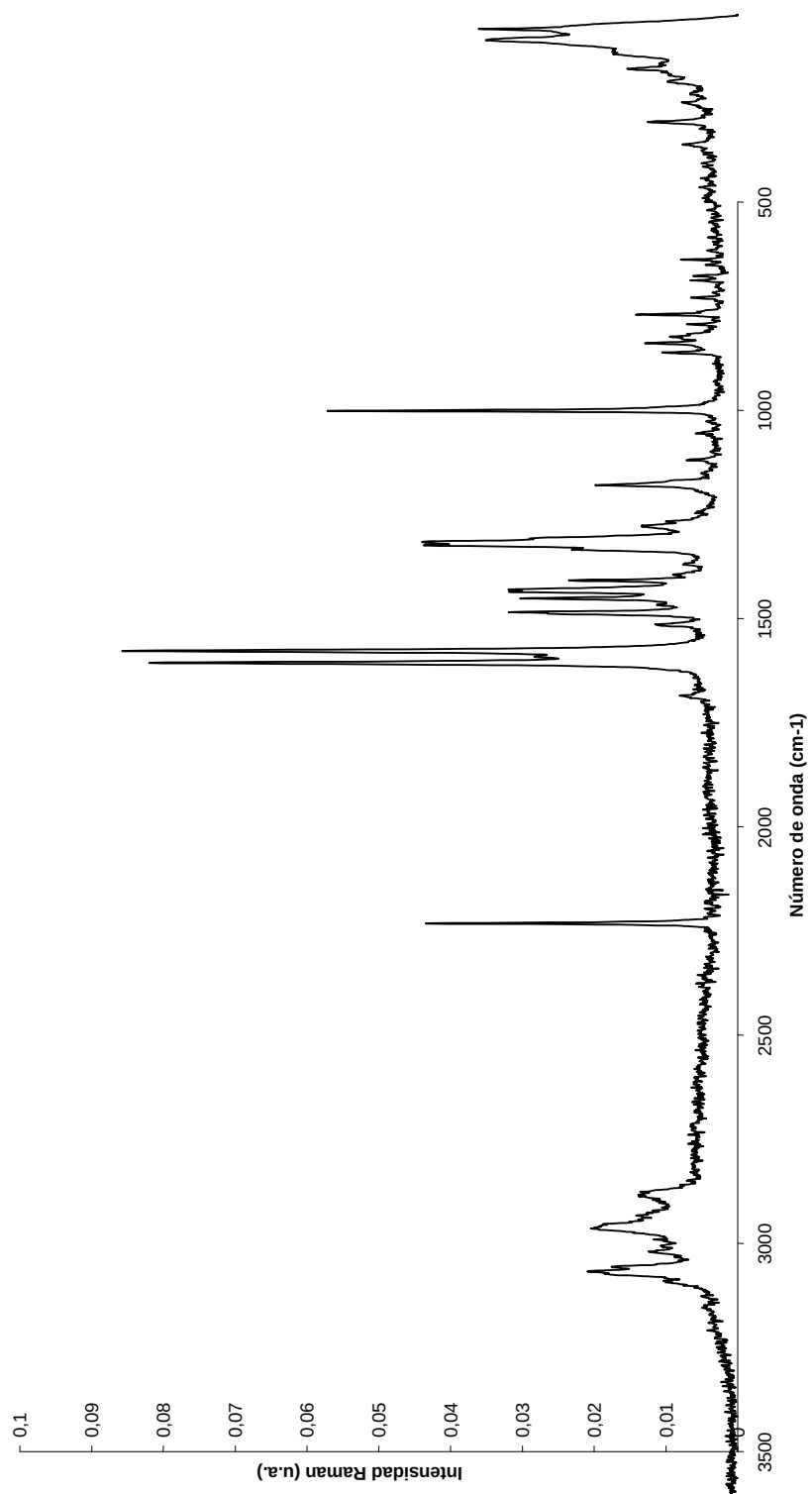


Figura 31

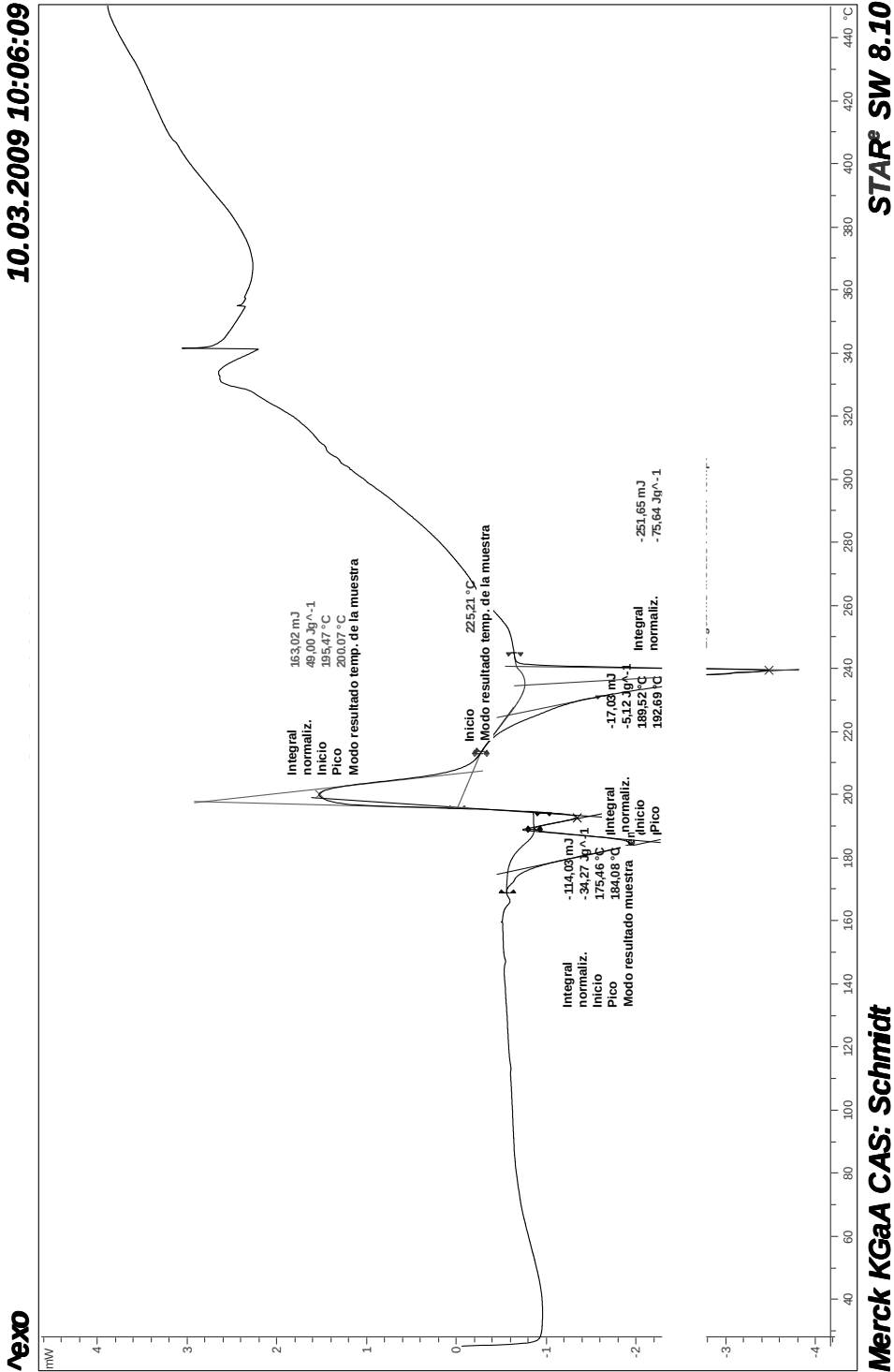


Figura 32

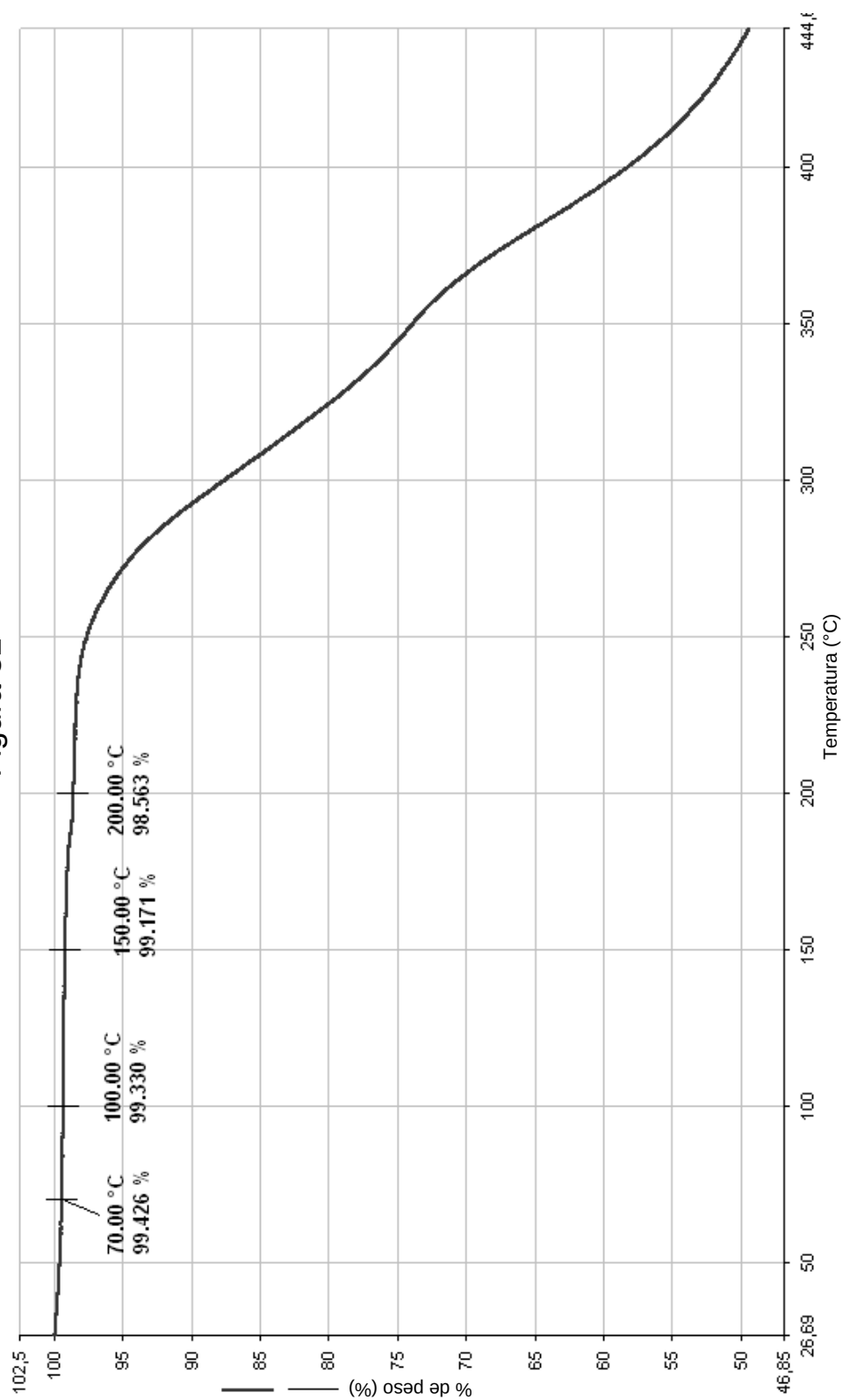


Figura 33

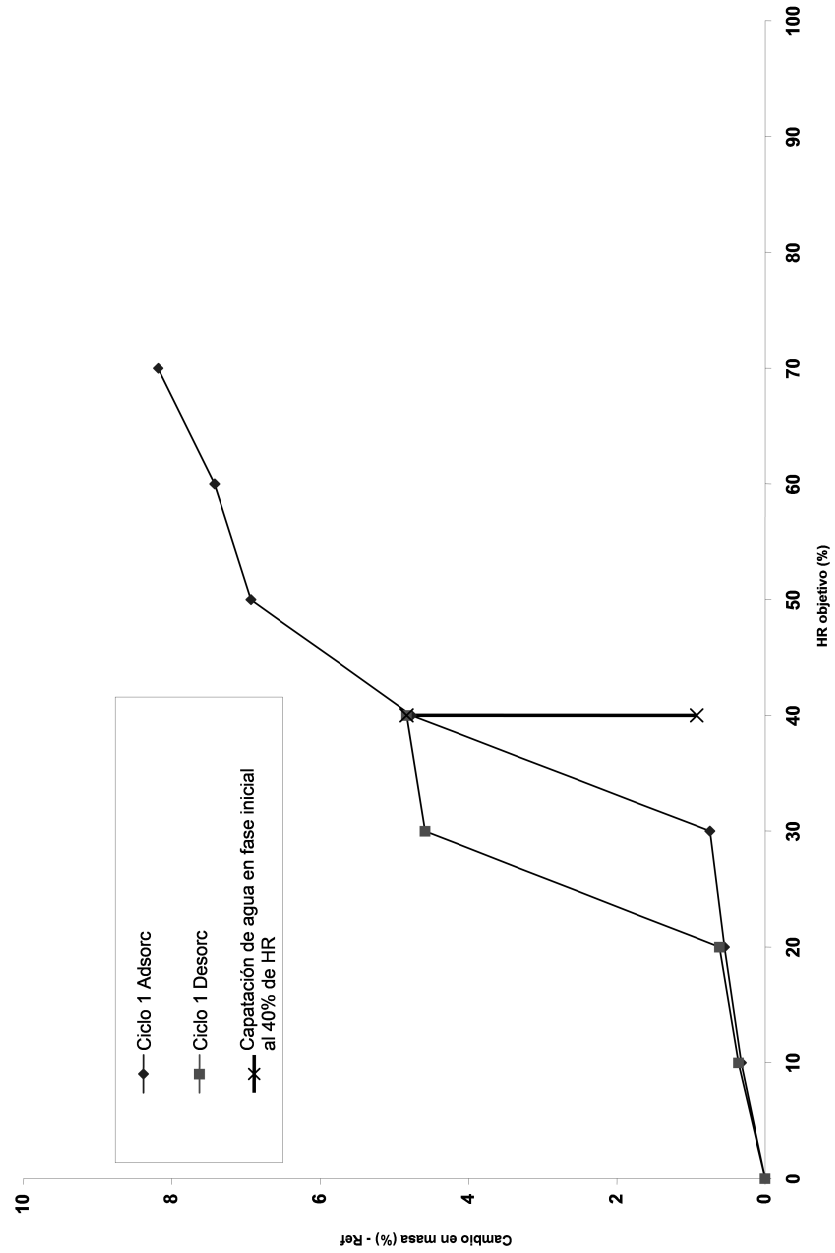


Figura 36

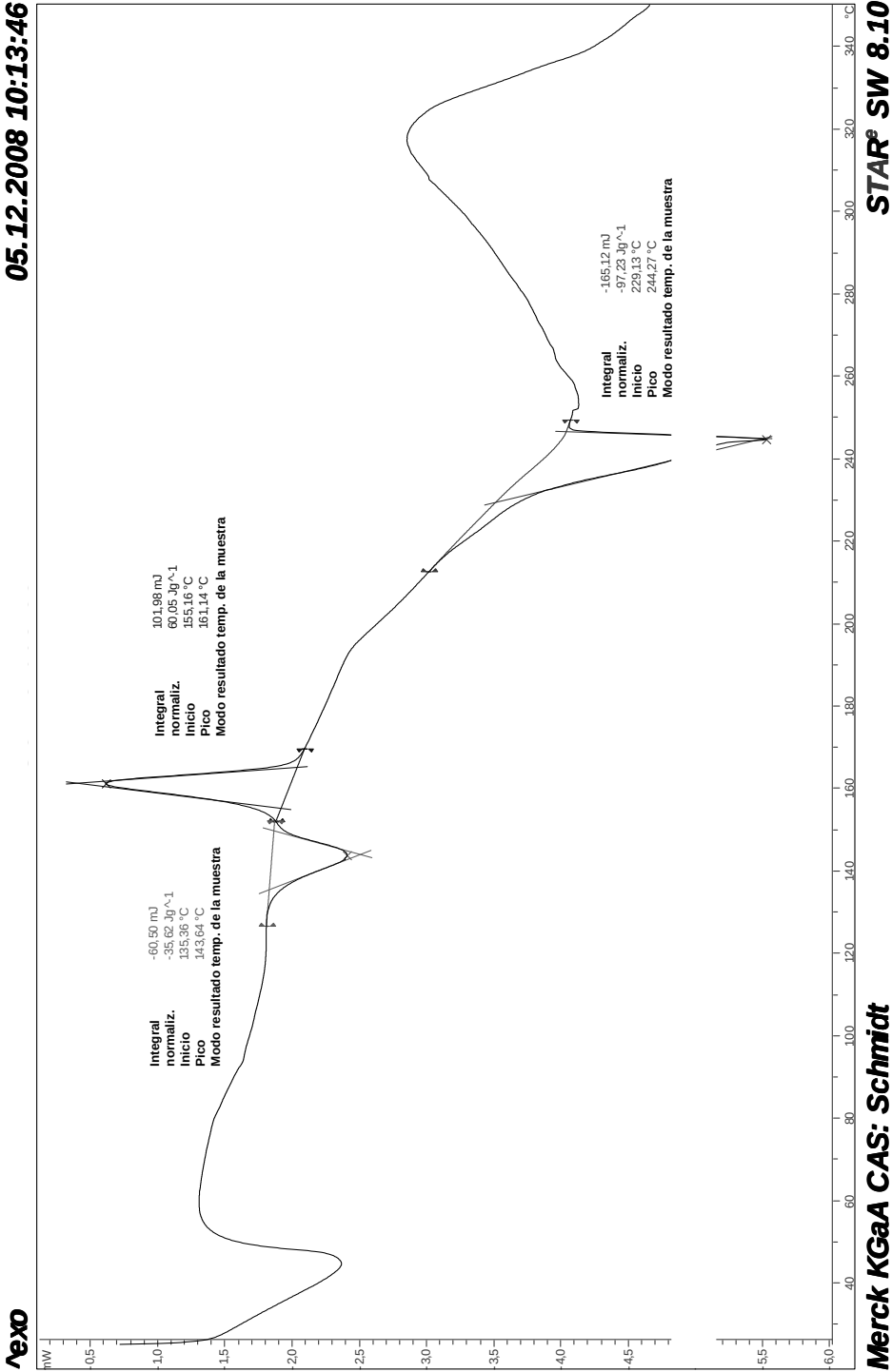


Figura 37

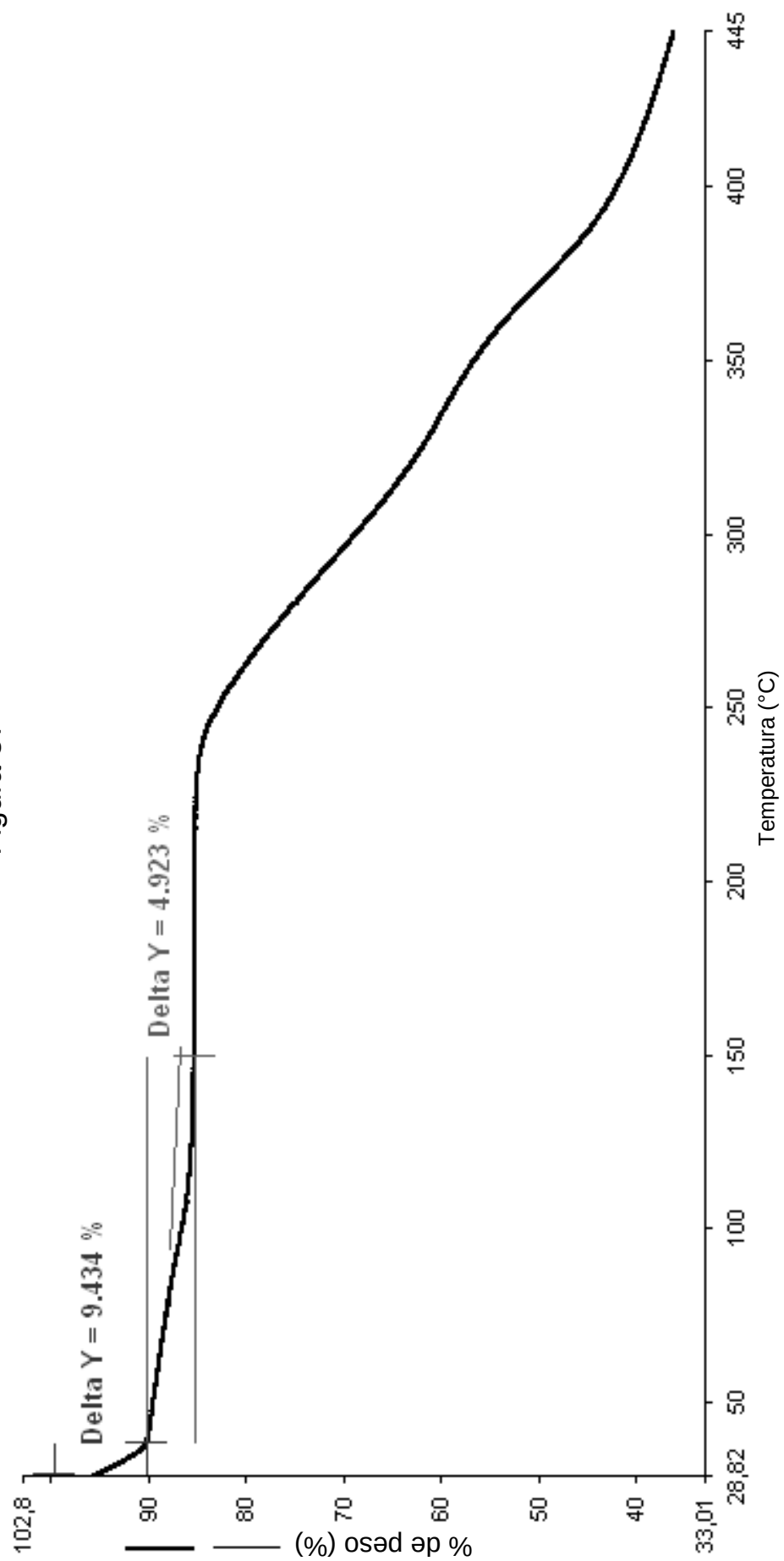


Figura 38

