

Señores

Superintendencia de Industria y Comercio

Dirección de Nuevas Creaciones

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-085919- -00006-0000

Fecha: 2013-08-30 14:48:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 28

Ref: Expediente No. 11-85919

**Solicitud de registro de patente de invención denominada
“NUEVAS FORMAS POLIMÓRFICAS DE SAL DE
CLORHIDRATO DE 3-(1-{3-[5-(1-METIL PIPERIDIN -4-
ILMITOXI)-PIRIMIDIN-2-IL]-BENCIL}-6-OXO-1,6-DIHIDRO-
PIRIDAZIN-3-IL)-BENZONITRILO Y SUS PROCESOS DE
PREPARACION”**

Solicitante: MERCK PATENT GMBH

Darío Cárdenas Navas, identificado como aparece al pie de mi firma, y obrando en mi condición de apoderado de **MERCK PATENT GMBH**, solicitante de la patente en referencia, a continuación doy respuesta al Oficio **No. 9651** que fue notificado por fijación en lista el 04 de Junio de 2013.

1. Respecto a la Excepción a la Patentabilidad (Art 20 – D 486 literales (a) – (d))

Con respecto a la reivindicación 23 que no es patentable dado que se refiere a una secuencia de aplicación, se le informa al Examinador que esta fue eliminada.

2. Respecto a las Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 – D 486)

Con respecto a las reivindicaciones 20 y 21, que hacen referencia a un uso, se le informa al Examinador que han sido eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio.

3. Respecto a las Objeciones a la Claridad y Concisión de las reivindicaciones (Art. 30 D486 y Art 22 PCT).

En el numeral 6 del oficio No. 9651, se presentan las siguientes objeciones a la claridad de las reivindicaciones:

- Las reivindicaciones 1 a 3 y 6 reclaman solvatos y anhidratos del clorhidrato 3-(1-{3-[5-(1- metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, pero la descripción carece de información que permita identificar todos los solvatos posibles de este compuesto, de hecho la información contenida en la descripción y los proceso de cristalización divulgados se refieren solamente a unas formas de solvato y anhidrato específicas. En consecuencia, se invita al solicitante a restringir la solicitud con fundamento en la material obtenida y sustentada con la cual la persona versada en la materia pueda llevar a cabo la invención. La expresión "modificaciones cristalinas" es ambigua y le resta concisión a la solicitud, ya que no limita el alcance de la materia reclamada, y la descripción tampoco establece que qué tipo de compuestos se refiere esta expresión. Las reivindicaciones 1 a 4 reclaman formas cristalinas del compuesto clorhidrato 3-(1-{3-[5-(1- metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo anhidrato y las reivindicaciones 6, 7, 9 y 15 se refieren a polimorfos del compuesto clorhidrato 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperid;dn-4-;lmetoxi)-pir;midin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dih;dro-piridazin-3-il)-benzonitrilo hidrato. Sin embargo, no se realiza una caracterización adecuada de los mismos. Un polimorfo se puede caracterizar apropiadamente en una reivindicación, por sus parámetros fisicoquímicos, tales como:
 1. El patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, que es específico de cada polimorfo, por lo cual, si la reivindicación caracteriza el polimorfo mediante este patrón, no se exigirá otro dato.
 2. El patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP), el cual debe presentar por lo menos 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares dhkl según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5° hasta 90°.
 3. Las espectroscopias Raman e IR.
 4. La espectroscopia RMN-C13.
 5. Los métodos de análisis térmico: TGA, DTA y DSC

Se invita al solicitante realizar una caracterización adecuada de la materia reclamada.

- Las reivindicaciones 1 y 6 realizan el disclaim de la modificación cristalina H2 de clorhidrato 3- (l-{3-[5-(l-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-l,6-dihidro-piridazin-3-il)- benzonitrilo, este disclaim puede evitarse si se realiza una caracterización adecuada de las estructuras cristalinas reclamadas las cuales deben limitarse a aquella material sustentada y ensayada en la descripción y que debe corresponder a las estructuras cristalinas plenamente identificadas y caracterizadas.
- Las reivindicaciones 7 a 10 no pueden ser dependientes de la reivindicación 6 ya que esta se refiere a un hidrato del clorhidrato, mientras que las reivindicaciones 7 a 10 corresponden a las formas cristalinas H1 y NF3 del compuesto clorhidrato 3-(l-{3-[5-(l-metil-piperidin-4-ilmetoxi)- pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-l,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo hidrato. Igualmente, no es claro porqué se realizan dos caracterizaciones diferentes de los valores de XRD para el sólido H1 en las reivindicaciones 7 y 8, para el sólido NF3 en las reivindicaciones 9 y 10, para el cristal NF4 en las reivindicaciones 13 y 14 y para NF2 en las reivindicaciones 15 y 16.
- La reivindicación 17 utiliza la expresión "al menos un compuesto" y es dependiente de la reivindicación 1, lo cual es inadecuado ya que dicha reivindicación no hace ninguna limitación ni caracterización adecuada de la materia reclamada.
- El uso de la expresión "y/o" en el capítulo reivindicatorio es inadecuado ya que le resta claridad y concisión a la reclamación.
- Las reivindicaciones 25 a 34 se refieren a procesos para fabricar "una modificación cristalina" sin embargo no es claro a qué se refiere el solicitante con dicha expresión ya que no se establece de manera concreta cuáles son las modificaciones cristalinas que se van a preparar.
- La reivindicación 18 utiliza la expresión "sustancias farmacéuticamente activas" lo cual abarca un número indeterminado de composiciones, restándole concisión a la solicitud. Igualmente, no es claro cómo con el contenido de la descripción puede la persona capacitada en la materia extender la invención al alcance reivindicado. Igualmente, la solicitud carece de información que permita el desarrollo de cada una de las composiciones reclamadas y no se evidencia un efecto o la solución de

un problema técnico a partir de las mismas. En consecuencia, se invita al solicitante a restringir las reivindicaciones con fundamento en la materia ejemplificada y sustentada en la descripción.

- *El objeto de la reivindicación 24 no se encuentra adecuadamente caracterizado. El kit-de- partes está conformado por preparaciones combinadas de componentes individuales, donde tales componentes forman una unidad funcional (combinación verdadera) dirigida a un único propósito. Sin embargo, la sola asociación de componentes en sí no la convierte en una unidad funcional en la cual una interacción directa entre los componentes es necesaria para el propósito final. Por lo tanto, la solicitud de protección mediante patente de un kit-de-partes debe ser considerada cuando el centro de la invención es una combinación nueva de dos o más compuestos conocidos para una finalidad terapéutica específica y el producto será comercializado en forma de kit (denominado también como envase médico, estuche o empaque). Un kit o empaque médico puede estar conformado por:*
 - *Una composición farmacéutica o medicamento A.*
 - *Una composición farmacéutica o medicamento B.*
 - *Forma de administración de cada composición farmacéutica o medicamento.*
 - *Instrucciones para la administración de cada una de las composiciones farmacéuticas para conseguir un efecto deseado y la cantidad de la forma de dosificación a ser administrada en un tiempo determinado.*
 - *Envase, recipiente o contenedor.*

Con el fin de superar las objeciones presentadas con respecto a la claridad y concisión de las reivindicaciones, **es deseo del solicitante presentar un nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 6 reivindicaciones**, que encuentran su debido sustento en las reivindicaciones y la descripción originalmente presentadas, sin que ello conlleve ampliación de la invención.

A continuación se explicará cómo este nuevo capítulo reivindicatorio busca superar cada una de las objeciones de claridad expuestas previamente:

- Con el fin de superar las objeciones hechas por el Examinador, las reivindicaciones 1 a 3 y 6 fueron eliminadas del capítulo reivindicatorio.
- La expresión "modificaciones cristalinas" fue eliminada del capítulo reivindicatorio.

- Como fue mencionado anteriormente, las reivindicaciones 1 a 4, 6, 7, 9 y 15 fueron eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio. Sin embargo y con el propósito de proveer una mejor caracterización del clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo anhidrato en su modificación cristalina NF6, fueron incluidos 20 de los picos XRD (en 2θ utilizando Cu-K α , radiación, $\pm 0.1^\circ$) y sus bandas espectroscópicas FT-IR (pellet KBr, las posiciones de la banda IR ± 2 cm $^{-1}$ (relativas a la intensidad*)).
- Las reivindicaciones 7 a 10 fueron eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio.
- Con respecto a la expresión “al menos un compuesto” contenida en la antigua reivindicación 17 (nuevas reivindicaciones 3 y 4), fueron incluidas las opciones a escoger para ser añadidas a la composición farmacéutica y son ahora dependientes de la reivindicación 2 que habla de una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo anhidrato en su modificación cristalina NF6.
- Para superar la objeción hecha por el Examinador, fue dividida la antigua reivindicación 18 en las nuevas reivindicaciones 3 y 4 con el fin de abarcar las conjunciones y/o.
- Las reivindicaciones 25 a 33 fueron eliminadas del capítulo reivindicatorio. Por otro lado, la reivindicación 34 (nueva reivindicación 6) fue modificada con el fin de dar a entender específicamente que es un proceso para fabricar la **modificación cristalina NF6** y se incluye a su vez, la caracterización de la modificación cristalina **NF6** que se obtendrá de este proceso de síntesis (20 picos XRD y bandas espectroscópicas FT-IR).
- La expresión “sustancias farmacéuticamente activas” fue eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio.
- La reivindicación 24 fue eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio.

4. Con respecto a la Unidad de Invención (Art 25 D 486)

El Examinador considera que la presente solicitud no cumple con el requisito de Unidad de Invención, porque en esta se identifican 6 Grupos Inventivos, los cuales no generan un Concepto Inventivo Común.

Por esta razón y con el fin de superar la objeción hecha por el Examinador, se solicita seguir el proceso de examinación al grupo inventivo 4: Forma cristalina NF6 de compuesto clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo anhidrato hidrato, proceso para elaborarlo y composiciones que lo contienen.

Aunque no sea deseo del solicitante presentar divisionales en este momento, sí se expresa que el mismo se reserva el derecho de presentar las mismas en futuro.

5. Con respecto a la Determinación del Estado de la Técnica y al Examen de Patentabilidad

Nivel inventivo

En los numerales 8, 9 y 10 del oficio citado, ese Despacho concluye la reivindicación 11 carece de nivel inventivo frente a las enseñanzas de los documentos **WO 2009/007074 (D1)** y **FARMACIA PRÁCTICA REMINGTON (D2)**.

El señor Examinador considera que el nivel inventivo de la presente invención, en la reivindicación 11, está afectada por D1 y D2. En este sentido, el Examinador presenta la siguiente comparación:

Características esenciales	D1	D2
La forma cristalina NF6 del compuesto clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo anhidrato.	Divulga el compuesto 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, el cual puede estar en forma de sal clorhidrato monohidrato "A7" (Págs.	Enseña que el fenómeno de polimorfismo consiste en la capacidad de cualquier elemento o compuesto para permanecer en el estado sólido en más de un sistema cristalino.

	48 y 49)	
Que tiene un patrón de difracción de rayos X, expresado en términos de ángulos 2θ, que presenta los siguientes picos 5.0, 8.0, 8.4, 9.4, 10.1, 13.5, 15.2, 16.8, 18.2, 19.5, 19.8, 20.3, 21.9, 24.3, 25.4, 25.8, 26.8, 27.2, 27.8, 28.6.	No lo divulga	Divulga las técnicas de caracterización de las estructuras cristalinas, entre las que se encuentran la difracción de rayos X como una metodología convencional (pág. 2226 a 2228)

El problema técnico a ser resuelto por la presente solicitud, es proveer modificaciones cristalinas 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 las cuales poseen propiedades fisicoquímicas mejoradas en comparación con las modificaciones cristalinas H2, ya divulgadas en el Estado de la Técnica (ver, por ejemplo, página 11, líneas 5, 2 página 12, línea 14 de la Solicitud PCT original No. WO 2010/078897 A1).

Con relación a la modificación cristalina NF6 de acuerdo con la Reivindicación 01 (modificada), favor note que efectivamente en el Capítulo Descriptivo de la solicitud original no se proporciona información experimental que demuestre las mejoras de las propiedades fisicoquímicas de dicha modificación en comparación con la modificación cristalina de H2. Sin embargo, el solicitante ha llevado a cabo pruebas de solubilidad utilizando modificaciones cristalinas H2 ya conocidas y las modificaciones cristalinas novedosas NF6. Los resultados de dichas pruebas de solubilidad se presentan en la tabla que se proporciona a continuación:

Modificación Cristalina	Solubilidad Termodinámica [0,1 N HCl, 37°C]	
	Solubilidad (µg/mL)	Solubilidad (%)
H2	28	100
NF6	235	828

El clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-Metil-Piperidin-4-Ilmetoxi)-Pirimidin-2-II]-Bencil}-6-Oxo-1,6-Dihidro-Piridazin-3-II) Benzonitrilo en su modificación cristalina H2 es disuelto a 37 °C en 0.1 N de ácido clorhídrico, la solubilidad del mismo es de 28 µg del compuesto disuelto por ml del solvente. Por el contrario, cuando el mismo compuesto en su modificación cristalina NF6 es disuelto en 0.1 N HCL bajo las mismas condiciones, su solubilidad es de 235 µg/mL, es decir ocho (8) veces mayor que en la modificación H2.

En consecuencia, la modificación cristalina NF6 del clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-Metil-Piperidin-4-Ilmetoxi)-Pirimidin-2-II]-Bencil}-6-Oxo-1,6-Dihidro-Piridazin-3-II) Benzonitrilo de acuerdo a lo establecido en la Reivindicación 01 (modificada) proporciona un compuesto de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-Metil-Piperidin-4-Ilmetoxi)-Pirimidin-2-II]-Bencil}-6-Oxo-1,6-Dihidro-Piridazin-3-II) Benzonitrilo en una forma que es dramáticamente más soluble que la modificación H2 ya previamente conocida, por lo que ésta mejora en la solubilidad es claramente una ventaja para las aplicaciones farmacéuticas.

Adicionalmente, también es sorprendente para una persona versada en el arte el poder observar que la modificación cristalina NF6 puede ser obtenida a través del proceso de acuerdo a lo establecido en la Reivindicación 06 (modificada), es decir dispersando el clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-Metil-Piperidin-4-Ilmetoxi)-Pirimidin-2-II]-Bencil}-6-Oxo-1,6-Dihidro-Piridazin-3-II) Benzonitrilo como base libre en un solvente adecuado, preferiblemente acetona, añadiendo ácido clorhídrico y luego precipitando el clorhidrato así formado. Por el contrario, los experimentos de cristalización de la sal de hidrocloreuro aislada de 3-(1-{3-[5-(1-Metil-Piperidin-4-Ilmetoxi)-Pirimidin-2-II]-Bencil}-6-Oxo-1,6-Dihidro-Piridazin-3-II) Benzonitrilo no guían a la modificación cristalina NF6. En otras palabras, la modificación cristalina NF6 no puede ser obtenida por la re-cristalización estándar del clorhidrato a partir de un solvente adecuado.

Teniendo en cuenta los argumentos y pruebas mencionados anteriormente, es posible afirmar que el nuevo capítulo reivindicatorio cumple con todos los requisitos de patentabilidad (novedad y nivel inventivo) con respecto a los documentos del estado de la técnica (D1 y D2), citados por el Examinador.

6. Conclusión

Las modificaciones realizadas a las reivindicaciones de la presente solicitud de patente y las aclaraciones presentadas a lo largo del presente escrito, permiten

superar completamente las objeciones realizadas a la claridad de las reivindicaciones, por lo cual, la presente solicitud cumple a cabalidad las exigencias establecidas por el artículo 30 de la Decisión 486 y el artículo 22 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT, según los requerimientos del examinador.

De otra parte, los argumentos expuestos en el numeral 5 del presente escrito, ponen de manifiesto de una manera clara y contundente, que lo revelado en las nuevas reivindicaciones de la presente solicitud, resulta completamente NOVEDOSO E INVENTIVO sobre las enseñanzas del estado del arte más cercano representado por el documento D1 y D2, toda vez que nada dentro de dichos documentos revela en forma directa o al menos llega a sugerir las nuevas formas polimórficas de sal de clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil piperidin-4-ilmitoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo y sus procesos de preparación, descrito en la invención. Por consiguiente, no se puede derivar la inexistencia de los requisitos de ley para la concesión del privilegio de patentabilidad.

En consecuencia, me permito solicitar a ese Despacho, proceder con la revisión de las modificaciones y de los argumentos aquí presentados, para conceder el privilegio de patente solicitado para la materia objeto de las 6 reivindicaciones ahora presentadas en el capítulo reivindicatorio modificado, y que de subsistir alguna duda o inquietud con respecto a la patentabilidad de la presente invención, a pesar de las modificaciones y argumentos técnicos ahora presentados, sin apartarse del espíritu inventivo originalmente revelado en la solicitud internacional, se le brinde la oportunidad al solicitante de aclararla o de limitar aún más la invención, mediante la emisión de un segundo examen de fondo, teniendo en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio que se somete a revisión, antes de que se emita una decisión definitiva por parte de ese Despacho, de conformidad con lo dispuesto en 1.2.2.5.1 del artículo primero de la Resolución 54093 de 2012.

7. Anexos

- Capítulo reivindicatorio modificado, en donde se han llevado a cabo las modificaciones mencionadas anteriormente.

8. Petición

Solicito al Despacho que proceda a emitir un segundo examen de fondo sobre el nuevo capítulo reivindicatorio, en el evento en que el Examinador considere que pese a las modificaciones presentadas, aún persisten las objeciones planteadas.

Atentamente,



Darío Cárdenas Navas

C.C. 17.066.629 de Bogotá

T. P. 1.250 del CSJ

NPV
f. p-577

LHA

Nuevo Capítulo Reivindicatorio

1. 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 anhidrato en su modificación cristalina NF6, el cual se caracteriza por picos XRD que comprenden 16,8°, 18,2° y 25,8° (en °2Θ utilizando Cu-Kα, radiación, ± 0.1°):

Pico No.	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
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

y el cual se caracteriza además porque sus bandas espectroscópicas FT-IR (pellet KBr, las posiciones de la banda IR ± 2 cm⁻¹ (relativas a la intensidad*)): 2927 cm⁻¹ (w), 2671 cm⁻¹ (w), 2228 cm⁻¹ (w), 1683 cm⁻¹ (w), 1663 cm⁻¹ (w), 1593 cm⁻¹ (w), 1577 cm⁻¹ (w), 1460 cm⁻¹ (w), 1432 cm⁻¹ (w), 1278 cm⁻¹ (w) 1150 cm⁻¹ (w), 1052 cm⁻¹ (w), 1001 cm⁻¹ (w), 953 cm⁻¹ (w), 910 cm⁻¹ (w) 839 cm⁻¹ (w), 803 cm⁻¹ (w), 762 cm⁻¹ (w) (* "s" = fuerte (transmitancia ≤ 50 %), "m" = medio (50% < transmitancia ≤ 70%) "w" = débil (transmitancia > 70%)); y porque sus bandas espectroscópicas FT-Raman (± 2 cm⁻¹ (relativas a la intensidad*)): 3067 cm⁻¹ (m), 3056 cm⁻¹ (w), 2964 cm⁻¹ (m), 2883 cm⁻¹ (w), 2232 cm⁻¹ (s), 1606 cm⁻¹ (s), 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 (s), 1316 cm⁻¹ (s), 1278 cm⁻¹ (w), 1179 cm⁻¹ (m), 1001 cm⁻¹ (s), 861 cm⁻¹ (w), 839 cm⁻¹ (w) (* "s" = fuerte (intensidad Raman relativa ≥ 0.04), "m" = medio (0.04 > intensidad Raman relativa ≥ 0.02), "w" = débil (intensidad Raman relativa < 0.02)).

2. Una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo anhidrato en su modificación cristalina NF6, el cual se caracteriza por picos XRD que comprenden 16,8°, 18,2° y 25,8° (en °2Θ utilizando Cu-Kα, radiación, ± 0.1°):

Pico N.º	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
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

y el cual se caracteriza además porque

sus bandas espectroscópicas FT-IR (KBr, las posiciones de la banda IR ± 2 cm⁻¹ (relativas a la intensidad*)):

2927 cm⁻¹ (w), 2671 cm⁻¹ (w), 2228 cm⁻¹ (w), 1683 cm⁻¹ (w), 1663 cm⁻¹ (w),
1593 cm⁻¹ (w), 1577 cm⁻¹ (w), 1460 cm⁻¹ (w), 1432 cm⁻¹ (w), 1278 cm⁻¹ (w),
1150 cm⁻¹ (w), 1052 cm⁻¹ (w), 1001 cm⁻¹ (w), 953 cm⁻¹ (w), 910 cm⁻¹ (w),
839 cm⁻¹ (w), 803 cm⁻¹ (w), 762 cm⁻¹ (w),

(* "s" = fuerte (transmitancia ≤ 50 %), "m" = medio (50% < transmitancia ≤ 70%) "w" = débil (transmitancia > 70%)); y porque

sus bandas espectroscópicas FT-Raman (± 2 cm⁻¹ (relativas a la intensidad*)):

3067 cm⁻¹ (m), 3056 cm⁻¹ (w), 2964 cm⁻¹ (m), 2883 cm⁻¹ (w), 2232 cm⁻¹ (s),
1606 cm⁻¹ (s), 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 (s), 1316 cm⁻¹ (m), 1278 cm⁻¹ (w),
1179 cm⁻¹ (m), 1001 cm⁻¹ (s), 861 cm⁻¹ (w), 839 cm⁻¹ (w),

(* "s" = fuerte (intensidad Raman relativa ≥ 0.04), "m" = medio (0.04 > intensidad Raman relativa ≥ 0.02), "w" = débil (intensidad Raman relativa < 0.02)).

3.- La composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 02 que, además, comprende al menos un compuesto adicional seleccionado del grupo que consiste de excipientes, auxiliares, coadyuvantes diluyentes o portadores fisiológicamente aceptables.

4.- La composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 02 que, además, comprende al menos un compuesto adicional seleccionado del grupo que consiste de excipientes, auxiliares, coadyuvantes diluyentes y portadores fisiológicamente aceptables.

5. Un medicamento que comprende un compuesto de acuerdo a la Reivindicación 01 o una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones 02 a 04.

6. Un proceso para fabricar la modificación cristalina NF6, el cual se caracteriza por picos XRD que comprenden 16,8°, 18,2° y 25,8° (en °2θ utilizando Cu-Kα, radiación, ± 0.1°):

Pico N.º	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
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

y el cual se caracteriza además porque

sus bandas espectroscópicas FT-IR (pellet KBr, las posiciones de la banda IR ± 2 cm⁻¹ (relativas a la intensidad*)):

2927 cm⁻¹ (w), 2671 cm⁻¹ (w), 2228 cm⁻¹ (w), 1683 cm⁻¹ (w), 1663 cm⁻¹ (w),
1593 cm⁻¹ (w), 1577 cm⁻¹ (w), 1460 cm⁻¹ (w), 1432 cm⁻¹ (w), 1278 cm⁻¹ (w),
1150 cm⁻¹ (w), 1052 cm⁻¹ (w), 1001 cm⁻¹ (w), 953 cm⁻¹ (w), 910 cm⁻¹ (w),
839 cm⁻¹ (w), 803 cm⁻¹ (w), 762 cm⁻¹ (w),

(* "s" = fuerte (transmitancia ≤ 50 %), "m" = medio (50% < transmitancia ≤ 70%) "w" = débil (transmitancia > 70%)); y porque

sus bandas espectroscópicas FT-Raman (± 2 cm⁻¹ (relativas a la intensidad*)):

3067 cm⁻¹ (m), 3056 cm⁻¹ (w), 2964 cm⁻¹ (m), 2883 cm⁻¹ (w), 2232 cm⁻¹ (s),
1606 cm⁻¹ (s), 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 (s), 1316 cm⁻¹ (m), 1278 cm⁻¹ (w),
1179 cm⁻¹ (m), 1001 cm⁻¹ (s), 861 cm⁻¹ (w), 839 cm⁻¹ (w),

(* "s" = fuerte (intensidad Raman relativa ≥ 0.04), "m" = medio (0.04 > intensidad Raman relativa ≥ 0.02), "w" = débil (intensidad Raman relativa < 0.02)),

el proceso comprende los pasos:

- (a) dispersión 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) o una o más sales de los mismos en un solvente o una mezcla de solvente, preferiblemente acetona, opcionalmente bajo agitación.

- (b) Conversión de dispersión 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) o una o más sales de los mismos en la correspondiente sal clorhídrica mediante la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico opcionalmente bajo agitación.
- (c) aislación precipitada del clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo anhidrato mediante la separación sólida-líquida, preferiblemente mediante la filtración, opcionalmente mediante el lavado subsecuente con un solvente o una mezcla de solvente, y opcionalmente mediante el secado subsecuente, preferiblemente en vacío, opcionalmente a una temperatura elevada T2, preferiblemente de 30 °C a 95 °C, preferiblemente a 65 °C.

Nuevo Capitulo Reivindicatorio con Marcas de Corrección

1. ~~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 con exclusión de la modificación cristalina 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 monohidrato.~~
2. ~~El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en sus modificaciones cristalinas.~~
3. ~~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 anhidrato.~~
4. ~~El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en su modificación cristalina A1, que se caracteriza por picos XRD que comprenden 4,4°, 15,9° y 22,7° (en °2θ usando radiación Cu-Kα₁ ± 0,1°).~~
5. ~~El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 4, que se caracteriza por los siguientes datos XRD:~~

Forma A1:

Pico N.º	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	3,94	22,7
14	3,82	23,3
15	3,65	24,3

6. ~~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 hidrato con exclusión de la modificación cristalina 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 monohidrato.~~
7. ~~El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 en su modificación cristalina H1, que se caracteriza por picos XRD que comprenden 5,9°, 16,0° y 23,4° (en °2θ usando radiación Cu-Kα₁ ± 0,1°).~~
8. ~~El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 7, que se caracteriza por los siguientes datos XRD:~~

Forma-H1:

Pico-N.º	d/Å	°2q (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
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

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

10. ~~El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6, 9, que se caracteriza por los siguientes datos XRD:~~

Forma-NF3:

Pico-N.º	d/Å	°2q (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
12	3,55	25,1

12

13	3,45	25,8
14	3,35	26,6
15	3,22	27,7

1. 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 anhidrato en su modificación cristalina NF6, el cual se caracteriza por picos XRD que comprenden 16,8°, 18,2° y 25,8° (en °2θ utilizando Cu-Kα, radiación, ± 0,1°):

Pico No.	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
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

y el cual se caracteriza además porque sus bandas espectroscópicas FT-IR (pellet KBr, las posiciones de la banda IR ± 2 cm⁻¹ (relativas a la intensidad*)): 2927 cm⁻¹ (w), 2671 cm⁻¹ (w), 2228 cm⁻¹ (w), 1683 cm⁻¹ (w), 1663 cm⁻¹ (w), 1593 cm⁻¹ (w), 1577 cm⁻¹ (w), 1460 cm⁻¹ (w), 1432 cm⁻¹ (w), 1278 cm⁻¹ (w), 1150 cm⁻¹ (w), 1052 cm⁻¹ (w), 1001 cm⁻¹ (w), 953 cm⁻¹ (w), 910 cm⁻¹ (w), 839 cm⁻¹ (w), 803 cm⁻¹ (w), 762 cm⁻¹ (w) (* "s" = fuerte (transmitancia ≤ 50 %), "m" = medio (50% < transmitancia ≤ 70%) "w" = débil (transmitancia > 70%)); y porque sus bandas espectroscópicas FT-Raman (± 2 cm⁻¹ (relativas a la intensidad*)): 3067 cm⁻¹ (m), 3056 cm⁻¹ (w), 2964 cm⁻¹ (m), 2883 cm⁻¹ (w), 2232 cm⁻¹ (s), 1606 cm⁻¹ (s), 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 (s), 1316 cm⁻¹ (s), 1278 cm⁻¹ (w),
1179 cm⁻¹ (m), 1001 cm⁻¹ (s), 861 cm⁻¹ (w), 839 cm⁻¹ (w)

(* "s" = fuerte (intensidad Raman relativa ≥ 0.04), "m" = medio (0.04 > intensidad Raman relativa ≥ 0.02), "w" = débil (intensidad Raman relativa < 0.02)).

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

2. Una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-
pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo anhidrato en su modificación cristalina NF6, el
cual se caracteriza por picos XRD que comprenden 16,8°, 18,2° y 25,8° (en °2θ utilizando Cu-Kα radiación, ± 0.1°):

<u>Pico N.º</u>	<u>d/Å</u>	<u>°2θ (radiación Cu-Kα₁)</u> <u>± 0,1°</u>
<u>1</u>	<u>17,66</u>	<u>5,0</u>
<u>2</u>	<u>11,07</u>	<u>8,0</u>
<u>3</u>	<u>10,53</u>	<u>8,4</u>
<u>4</u>	<u>9,35</u>	<u>9,4</u>
<u>5</u>	<u>8,77</u>	<u>10,1</u>
<u>6</u>	<u>6,55</u>	<u>13,5</u>
<u>7</u>	<u>5,83</u>	<u>15,2</u>
<u>8</u>	<u>5,26</u>	<u>16,8</u>
<u>9</u>	<u>4,88</u>	<u>18,2</u>
<u>10</u>	<u>4,54</u>	<u>19,5</u>
<u>11</u>	<u>4,48</u>	<u>19,8</u>
<u>12</u>	<u>4,38</u>	<u>20,3</u>
<u>13</u>	<u>4,06</u>	<u>21,9</u>
<u>14</u>	<u>3,66</u>	<u>24,3</u>
<u>15</u>	<u>3,50</u>	<u>25,4</u>
<u>16</u>	<u>3,45</u>	<u>25,8</u>
<u>17</u>	<u>3,32</u>	<u>26,8</u>
<u>18</u>	<u>3,27</u>	<u>27,2</u>
<u>19</u>	<u>3,21</u>	<u>27,8</u>
<u>20</u>	<u>3,12</u>	<u>28,6</u>

y el cual se caracteriza además porque
sus bandas espectroscópicas FT-IR (KBr, las posiciones de la banda IR ± 2 cm⁻¹ (relativas a la intensidad*)):
2927 cm⁻¹ (w), 2671 cm⁻¹ (w), 2228 cm⁻¹ (w), 1683 cm⁻¹ (w), 1663 cm⁻¹ (w),
1593 cm⁻¹ (w), 1577 cm⁻¹ (w), 1460 cm⁻¹ (w), 1432 cm⁻¹ (w), 1278 cm⁻¹ (w),
1150 cm⁻¹ (w), 1052 cm⁻¹ (w), 1001 cm⁻¹ (w), 953 cm⁻¹ (w), 910 cm⁻¹ (w),
839 cm⁻¹ (w), 803 cm⁻¹ (w), 762 cm⁻¹ (w),

(* "s" = fuerte (transmitancia ≤ 50 %), "m" = medio (50% < transmitancia ≤ 70%) "w" = débil (transmitancia > 70%)); y
porque

sus bandas espectroscópicas FT-Raman ($\pm 2\text{ cm}^{-1}$ (relativas a la intensidad*):
3067 cm^{-1} (m), 3056 cm^{-1} (w), 2964 cm^{-1} (m), 2883 cm^{-1} (w), 2232 cm^{-1} (s),
1606 cm^{-1} (s), 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} (s), 1316 cm^{-1} (m), 1278 cm^{-1} (w),
1179 cm^{-1} (m), 1001 cm^{-1} (s), 861 cm^{-1} (w), 839 cm^{-1} (w).
(* "s" = fuerte (intensidad Raman relativa ≥ 0.04), "m" = medio ($0.04 >$ intensidad Raman relativa ≥ 0.02), "w" = débil
(intensidad Raman relativa < 0.02)).

~~1. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3, 11, que se caracteriza por los siguientes~~
~~datos XRD:~~

Forma NF6:

Pico-N.º	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	3,24	27,8
20	3,12	28,6

~~11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en su modificación cristalina NF4, que se~~
~~caracteriza por picos XRD que comprenden 6,0°, 15,7° y 24,7° (en 2θ usando radiación Cu-K α_1 , $\pm 0,1^\circ$).~~

~~12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3, 13, que se caracteriza por los~~
~~siguientes datos XRD:~~

Forma NF4:

Pico-N.º	d/Å	°2q (radiación Cu-Kα ₁) ± 0,1°
1	14,61	6,0
2	8,92	9,9
3	6,45	13,7
4	6,29	14,1
5	5,63	15,7
6	5,53	16,0
7	5,26	16,8
8	4,86	18,2
9	4,19	21,2
10	4,11	21,6
11	4,04	22,0
12	3,94	22,6
13	3,89	22,8
14	3,76	23,6
15	3,60	24,7
16	3,56	25,0
17	3,49	25,5
18	3,37	26,5
19	3,32	26,8
20	3,22	27,7

13. ~~El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 en su modificación cristalina NF2, que se caracteriza por picos XRD que comprenden 5,2°, 23,8° y 24,5° (en °2q usando radiación Cu-Kα₁ ± 0,1°).~~

14. ~~El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6, 15, que se caracteriza por los siguientes datos XRD:~~

Forma NF2:

Pico-N.º	d/Å	°2q (radiación Cu-Kα ₁) ± 0,1°
1	16,84	5,2
2	8,41	10,5
3	8,14	10,9
4	5,70	15,5
5	5,59	15,8
6	4,87	18,2
7	4,19	21,2
8	4,00	22,2

9	3,94	22,7
10	3,78	23,5
11	3,73	23,8
12	3,63	24,5
13	3,52	25,3
14	3,49	25,5
15	3,36	26,5
16	3,33	26,7
17	3,23	27,6
18	3,19	28,0
19	3,15	28,3
20	3,12	28,6

3.- La composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 02 que, además, comprende mínimo un compuesto adicional seleccionado del grupo que consiste de excipientes (agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, alquilenglicoles, polietilenglicoles, triacetato de glicerol, gelatina, hidratos de carbono tales como lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol o almidón (almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa), preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo fosfate tricálcico o fosfato de hidrógeno y calcio, estearato de magnesio, talco, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona o vaselina.), auxiliares (lubricantes, conservantes, estabilizantes y/o agentes humectantes, emulsionantes, sales para modificar la presión osmótica, sustancias buffer, colorantes, saborizantes o vitaminas), coadyuvantes diluyentes o portadores fisiológicamente aceptables.

4.- La composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 02 que, además, comprende mínimo un compuesto adicional seleccionado del grupo que consiste de excipientes (agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, alquilenglicoles, polietilenglicoles, triacetato de glicerol, gelatina, hidratos de carbono tales como lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol o almidón (almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa), preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo fosfate tricálcico o fosfato de hidrógeno y calcio, estearato de magnesio, talco, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona o vaselina.), auxiliares (lubricantes, conservantes, estabilizantes y/o agentes humectantes, emulsionantes, sales para modificar la presión osmótica, sustancias buffer, colorantes, saborizantes o vitaminas), coadyuvantes diluyentes y portadores fisiológicamente aceptables. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

15. — La composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 17 que, además, comprende al menos un compuesto adicional seleccionado del grupo que consiste de excipientes, auxiliares, coadyuvantes, diluyentes, portadores y/o sustancias farmacéuticamente activas distintas de los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

5. Un medicamento que comprende un compuesto de acuerdo a la Reivindicación 01 o una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones 02 a 04.

Un medicamento que comprende al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17 a 18.

1. ~~Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 19 para el uso en el tratamiento y/o la profilaxis de condiciones fisiológicas y/o patofisiológicas, causadas, mediadas y/o propagadas por la inhibición, la regulación y/o la modulación de la transducción señales de quinasas, en particular por la inhibición de tirosina quinasas, con preferencia Met-quinasa.~~
2. ~~Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 19 para el uso en el tratamiento y/o la profilaxis de condiciones fisiológicas y/o patofisiológicas seleccionadas del grupo que consiste de: "cáncer, tumores, tumores malignos, tumores benignos, tumores sólidos, sarcomas, carcinomas, trastornos hiperproliferativos, carcinoides, sarcomas de Ewing, sarcomas de Kaposi, tumores cerebrales, tumores originados del encéfalo 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 conectivo, sarcomas de tejidos blandos, tumores de páncreas, tumores hepáticos, tumores cefálicos, tumores de cuello, cáncer laríngeo, cáncer de esófago, cáncer de tiroides, osteosarcomas, retinoblastomas, timoma, cáncer de testículo, cáncer de pulmón, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma pulmonar de células pequeñas, 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 cervical, carcinomas de cérvix, cáncer de cuerpo de útero, carcinomas del corpus, carcinomas endometriales, cáncer de vejiga, cáncer de vías urogenitales, cáncer de vejiga, cáncer de piel, tumores epiteliales, carcinoma pavimentoso epitelial, basaliomas, espinaliomas, melanomas, melanomas intraoculares, leucemias, leucemias de monocitos, leucemias crónicas, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, leucemias agudas, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o linfomas".~~
3. ~~El medicamento reivindicado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, en donde en dicho medicamento comprende al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.~~
4. ~~El medicamento reivindicado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, en donde el medicamento se aplica antes y/o durante y/o después del tratamiento con al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.~~
5. ~~Un kit que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y/o al menos una composición farmacéutica según se reivindica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17 a 18 y una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional distinta de los compuestos reivindicados de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.~~
6. ~~Un proceso para fabricar la modificación cristalina A1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 5 que comprende las etapas 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 correspondiente, con~~

preferencia 2-propanol, opcionalmente con agitación,

(a) ~~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 por adición de solución etérica de ácido clorhídrico, opcionalmente con agitación,~~

(b) ~~calentar la dispersión resultante o solución de la etapa (b) a la temperatura elevada T1, con preferencia de 30 °C a 95 °C, con mayor preferencia 50 °C, opcionalmente con agitación, agitando hasta que comienza la cristalización y continuar la agitación a temperatura ambiente hasta completar el proceso de cristalización,~~

(c) ~~aislar el precipitado 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 anhidrato por separación de sólido-líquido, con preferencia filtración, opcionalmente por lavado posterior con un solvente o mezcla de solventes correspondiente, con preferencia éter y opcionalmente secado posterior, con preferencia al vacío, opcionalmente a temperatura elevada T2, con preferencia de 30 °C a 95 °C, con mayor preferencia, a 70 °C.~~

7. ~~Un proceso para fabricar la modificación cristalina H1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 8 que comprende las etapas 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 correspondiente, con preferencia agua, opcionalmente con agitación,~~

(a) ~~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 por adición de solución acuosa de ácido clorhídrico, opcionalmente con agitación,~~

(c1) ~~calentar la dispersión resultante de la etapa (b) a la temperatura elevada T1, con preferencia de 30 °C a 95 °C, con mayor preferencia, a 60 °C, opcionalmente con agitación y (i) enfriar la solución obtenida, con preferencia hasta 10 °C a 40 °C, con mayor preferencia a 35 °C, opcionalmente con agitación, concentrar la solución hasta que comienza la cristalización y enfriar, con preferencia hasta 0 °C a 25 °C, opcionalmente con agitación o (ii) separar sólido-líquido, con preferencia filtrarlo para obtener una solución, incubar la solución a temperatura ambiente hasta que comienza la cristalización y continuar la incubación a temperatura ambiente durante una o más horas o días, opcionalmente con agitación, o~~

(c2) ~~incubar la dispersión resultante de la etapa (b) en baño ultrasónico hasta obtener solución límpida, separar sólido-líquido, con preferencia filtrar la solución obtenida e incubarla durante una o más horas o días a temperatura ambiente, opcionalmente con agitación,~~

(d) ~~aislar el precipitado 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 por separación de sólido-líquido, con preferencia filtración, opcionalmente lavar con un solvente o mezcla de solventes correspondiente, con preferencia agua y opcionalmente secado posterior, con preferencia al vacío, opcionalmente a temperatura elevada T2, con preferencia de 30 °C a 95 °C, con~~

mayor preferencia, a 70 °C.

8. Un proceso para fabricar la modificación cristalina H1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 8 que comprende las etapas de:

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

9. Un proceso para fabricar la modificación cristalina NF3 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10 que comprende las etapas de:

- (a) dispersar 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 en un solvente o mezcla de solventes correspondiente, con preferencia metanol o etanol, opcionalmente con agitación,
- (b) incubar la dispersión resultante de la etapa (a) a temperatura elevada T1, con preferencia de 30 °C a 95 °C, con mayor preferencia 40 °C, durante una o más horas o días, opcionalmente con agitación y opcionalmente enfriar hasta temperatura ambiente, opcionalmente con agitación,
- (c) aislar el precipitado 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 por separación de sólido-líquido, con preferencia filtración, opcionalmente lavar con un solvente o mezcla de solventes correspondiente, con preferencia etanol y opcionalmente secado posterior, con preferencia al vacío, opcionalmente a temperatura elevada T2, con preferencia de 30 °C a 95 °C, con mayor preferencia, a 70 °C.

10. Un proceso para fabricar la modificación cristalina NF3 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10 que comprende las etapas 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 correspondiente, con preferencia agua, 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 por adición de solución acuosa de ácido clorhídrico, opcionalmente con agitación,

- (c) ~~calentar la dispersión resultante de la etapa (b) a la temperatura elevada T1, con preferencia de 30 °C a 95 °C, con mayor preferencia, a 60 °C, opcionalmente con agitación, opcionalmente separar sólido-líquido, con preferencia filtrarlo para obtener una solución, incubar la solución a temperatura ambiente hasta que comienza la cristalización y continuar la incubación a temperatura ambiente durante una o más horas o días, opcionalmente con agitación,~~
- (d) ~~aislar el precipitado 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 por separación de sólido-líquido, con preferencia filtración, opcionalmente lavar con un solvente o mezcla de solventes correspondiente, con preferencia agua y opcionalmente secado posterior, con preferencia al vacío, opcionalmente a temperatura elevada T2, con preferencia de 30 °C a 95 °C, con mayor preferencia, a 70 °C.~~
- (e) ~~dispersar los cristales secos obtenidos de la etapa (d) en un solvente o mezcla de solventes correspondiente, con preferencia metanol o etanol e incubar la dispersión resultante a temperatura ambiente durante una o más horas o días, opcionalmente con agitación,~~
- (f) ~~aislar el precipitado 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 por separación de sólido-líquido, con preferencia filtración, opcionalmente lavar con un solvente o mezcla de solventes correspondiente, con preferencia etanol y opcionalmente secado posterior, con preferencia al vacío, opcionalmente a temperatura elevada T3, con preferencia de 30 °C a 95 °C, con mayor preferencia, a 70 °C.~~

11. ~~Un proceso para fabricar la modificación cristalina 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-monohidrato que comprende las etapas 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 correspondiente, con preferencia acetona, opcionalmente con agitación y opcionalmente calentar la dispersión resultante a la temperatura elevada T1, con preferencia de 30 °C a 95 °C, con mayor preferencia, a 60 °C, opcionalmente con agitación,~~
- (a) ~~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 por adición de solución acuosa de ácido clorhídrico, opcionalmente con agitación, opcionalmente calentar la dispersión resultante a la temperatura elevada T2, con preferencia de 30 °C a 95 °C, con mayor preferencia, a 60 °C, durante una o más minutos o horas, con preferencia 30 min, opcionalmente con agitación y opcionalmente agregar más solvente o mezcla de solventes, con preferencia agua, opcionalmente con agitación,~~
- (b) ~~enfriar la dispersión de la etapa (b) a temperatura ambiente, opcionalmente con agitación e incubarla a temperatura ambiente durante una o más horas o días, opcionalmente con agitación,~~
- (c) ~~aislar el precipitado 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-monohidrato por separación de sólido-líquido, con preferencia filtración,~~

opcionalmente lavar con un solvente o mezcla de solventes correspondiente, con preferencia acetona o THF y opcionalmente secado posterior, con preferencia al vacío, opcionalmente a temperatura elevada T3, con preferencia de 30 °C a 95 °C, con mayor preferencia 50 °C.

12. Un proceso para fabricar la modificación cristalina 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 monohidrato que comprende las etapas 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 correspondiente, con preferencia agua, opcionalmente con agitación,

(a) 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 por adición de solución acuosa de ácido clorhídrico, opcionalmente con agitación, calentar la dispersión resultante a la temperatura elevada T1, con preferencia 30 °C a 100 °C, con mayor preferencia 80 °C a 100 °C, opcionalmente con agitación y opcionalmente separar sólido-líquido, con preferencia filtrarlo para obtener una solución,

(b) volver a calentar el filtrado obtenido de la etapa (b) a la temperatura elevada T2, con preferencia 30 °C a 100 °C, con mayor preferencia 78 °C a 85 °C, opcionalmente con agitación y con posterioridad enfriarlo, con preferencia hasta 0 °C a 40 °C, con mayor preferencia hasta 0 °C a 27 °C, durante una o más horas o días, opcionalmente con agitación y opcionalmente enfriar aún más, con preferencia hasta 0 °C a 25 °C, con mayor preferencia hasta 20 °C, opcionalmente con agitación,

(c) aislar el precipitado 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 monohidrato por separación de sólido-líquido, con preferencia filtración, opcionalmente lavar con un solvente o mezcla de solventes correspondiente, con preferencia agua, THF o acetona y opcionalmente secado posterior, con preferencia al vacío, opcionalmente a temperatura elevada T3, con preferencia de 30 °C a 95 °C, con mayor preferencia 50 °C a 55 °C.

13. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 30 a 31, en donde en la etapa (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 es convertido en la correspondiente sal clorhidrato por adición de una o más sales de cloruro seleccionadas del grupo que consiste de: "sal de cloruro de metal alcalino, sal de cloruro de metal alcalinotérreo, sal de cloruro de amonio, sal de cloruro de amonio orgánico, sal de cloruro de metal de transición".

14. Un proceso para fabricar la modificación cristalina 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 monohidrato que comprende las etapas de:

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

agitación.

6. Un proceso para fabricar la modificación cristalina NF6, el cual se caracteriza por picos XRD que comprenden 16,8°, 18.2° y 25,8° (en °2θ utilizando Cu-Kα, radiación, ± 0.1°):

<u>Pico N.º</u>	<u>d/Å</u>	<u>°2θ (radiación Cu-Kα₁)</u> <u>± 0,1°</u>
<u>1</u>	<u>17,66</u>	<u>5,0</u>
<u>2</u>	<u>11,07</u>	<u>8,0</u>
<u>3</u>	<u>10,53</u>	<u>8,4</u>
<u>4</u>	<u>9,35</u>	<u>9,4</u>
<u>5</u>	<u>8,77</u>	<u>10,1</u>
<u>6</u>	<u>6,55</u>	<u>13,5</u>
<u>7</u>	<u>5,83</u>	<u>15,2</u>
<u>8</u>	<u>5,26</u>	<u>16,8</u>
<u>9</u>	<u>4,88</u>	<u>18,2</u>
<u>10</u>	<u>4,54</u>	<u>19,5</u>
<u>11</u>	<u>4,48</u>	<u>19,8</u>
<u>12</u>	<u>4,38</u>	<u>20,3</u>
<u>13</u>	<u>4,06</u>	<u>21,9</u>
<u>14</u>	<u>3,66</u>	<u>24,3</u>
<u>15</u>	<u>3,50</u>	<u>25,4</u>
<u>16</u>	<u>3,45</u>	<u>25,8</u>
<u>17</u>	<u>3,32</u>	<u>26,8</u>
<u>18</u>	<u>3,27</u>	<u>27,2</u>
<u>19</u>	<u>3,21</u>	<u>27,8</u>
<u>20</u>	<u>3,12</u>	<u>28,6</u>

y el cual se caracteriza además porque sus bandas espectroscópicas FT-IR (pellet KBr, las posiciones de la banda IR ± 2 cm⁻¹ (relativas a la intensidad*)): 2927 cm⁻¹ (w), 2671 cm⁻¹ (w), 2228 cm⁻¹ (w), 1683 cm⁻¹ (w), 1663 cm⁻¹ (w), 1593 cm⁻¹ (w), 1577 cm⁻¹ (w), 1460 cm⁻¹ (w), 1432 cm⁻¹ (w), 1278 cm⁻¹ (w), 1150 cm⁻¹ (w), 1052 cm⁻¹ (w), 1001 cm⁻¹ (w), 953 cm⁻¹ (w), 910 cm⁻¹ (w), 839 cm⁻¹ (w), 803 cm⁻¹ (w), 762 cm⁻¹ (w).
(* "s" = fuerte (transmitancia ≤ 50 %), "m" = medio (50% < transmitancia ≤ 70%) "w" = débil (transmitancia > 70%)); y porque sus bandas espectroscópicas FT-Raman (± 2 cm⁻¹ (relativas a la intensidad*)): 3067 cm⁻¹ (m), 3056 cm⁻¹ (w), 2964 cm⁻¹ (m), 2883 cm⁻¹ (w), 2232 cm⁻¹ (s), 1606 cm⁻¹ (s), 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 (s), 1316 cm⁻¹ (m), 1278 cm⁻¹ (w), 1179 cm⁻¹ (m), 1001 cm⁻¹ (s), 861 cm⁻¹ (w), 839 cm⁻¹ (w).

(* "s", = fuerte (intensidad Raman relativa ≥ 0.04), "m" = medio ($0.04 > \text{intensidad Raman relativa} \geq 0.02$), "w" = débil (intensidad Raman relativa < 0.02)).

el proceso comprende los pasos:

(a) dispersión 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) o una o más sales de los mismos en un solvente o una mezcla de solvente, preferiblemente acetona, opcionalmente bajo agitación.

(b) conversión de dispersión 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) o una o más sales de los mismos en la correspondiente sal clorhídrica mediante la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico opcionalmente bajo agitación.

(c) aislación precipitada del clorhidrato de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo anhidrato mediante la separación sólida-líquida, preferiblemente mediante la filtración, opcionalmente mediante el lavado subsecuente con un solvente o una mezcla de solvente, y opcionalmente mediante el secado subsecuente, preferiblemente en vacío, opcionalmente a una temperatura elevada T2, preferiblemente de 30 °C a 95 °C, preferiblemente a 65 °C.

6. Un proceso para fabricar la modificación cristalina NF6 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12 que comprende las etapas 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 correspondiente, con preferencia acetona, 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 por adición de solución acuosa de ácido clorhídrico, opcionalmente con agitación,

(c) aislar el precipitado 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 anhidrato por separación de sólido-líquido, con preferencia filtración, opcionalmente por lavado posterior con un solvente o mezcla de solventes correspondiente y opcionalmente secado posterior, con preferencia al vacío, opcionalmente a temperatura elevada T2, con preferencia de 30 °C a 95 °C, con mayor preferencia 65 °C.