SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-085919- -00000-0000

Fecha: 2011-07-11 10:11:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 -PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 316

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO INVENTARIO

SOLICITUD

REGISTRO DE PATENTE DE INVENCION

PCT

EXPEDIENTE No 11-85919

TITULO NUEVAS FORMAS POLIMÓRFICAS DE SAL 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 SUS PROCESOS DE PREPARACIÓN

CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

SOLICITANTE MERCK PATENT GMBH

DOMICILIO DARMSTADT, ALEMANIA

APODERADO DARIO CARDENAS NAVAS

BOGOTA D.C. _____

08-08-2011

3€

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-085919- -00000-0000
Fecha: 2011-07-11 10:11:43 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 316

FORMULARIO UNI(

ENTRADA EN FASE NACIONAL

① **SOLICITUD DE:**

[X] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

[X] Capítulo I [ ] Capítulo II

② **SOLICITANTE (71)**	Nombre: **Merck Patent GmbH** Dirección: Frankfurter Strasse 250,64293 Darmstadt, Alemania Nacionalidad o Domicilio: Darmstadt, Alemania Lugar de Constitución: Alemania Teléfono: 3137800 Fax: 3122410 E-mail: general@cardenasycardenas.com	**IDENTIFICACION** C.C. [ ] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [X] Cual _____ Número _____
③ **REPRESENTANTE O APODERADO**	Nombre: **DARIO CARDENAS NAVAS** Dirección: Carrera 7 No 71-52 Torre B Piso 9 Teléfono: 3137800 Fax: 3123600 E-Mail: **general@cardenasycardenas.com**	**IDENTIFICACION** C.C. [X] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Cual _____ No 17066629 BTA TP 1250 C.S.J

④ **INVENTOR(ES) (72)**

Nombre:	1. Axel Becker 2. Clemens Kuehn 3. Christoph Saal 4. Oliver Schadt 5. Dieter Dorsch 6. Heinz-Herman Bokel 7. Frank Stieber 8. Christina Donini
Dirección:	1. Ludwig Quessel Weg 3, 64297 Darmstadt, Alemania 2. Kuhnweg 12, 64291 Darmstadt, Alemania 3. In der Hohl 8, 64853 Otzberg, Alemania 4. Forststrasse 4, 63517 Rodenbach, Alemania 5. Königsberger Strasse 17A, 64372 Ober-Ramstadt, Alemania 6. Gundolfstrasse 2, 64287 Darmstadt, Alemania 7. Max-Reger-Strasse 16, 69121 Heidelberg, Alemania 8. 4 rue Vignier, CH-1205 Geneva, Suiza
Nacionalidad:	1. Alemán 2. Alemán 3. Alemán 4. Alemán 5. Alemán 6. Alemán 7. Alemán 8. Alemán

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/008684 Fecha 04.12.2009
Publicación Internacional No. WO 2010/078897 A1 Fecha 15.07.2010

⑥ **Título(54): NUEVAS FORMAS POLIMÓRFICAS DE SAL 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 SUS PROCESOS DE PREPARACIÓN**

⑦ **Clasificación Internacional (51):** A61K 31/506 - A61P 35/00 - C07D 401/14

⑧ **Prioridad** SI [X] NO [ ]

(33)País de Origen	(32)Fecha	(31)N° de Solicitud
EP	08.01.2009	09000140.5

⑨ **Comprobante de Pago No.:** _____ **Fecha** _____

P-577

⑩ ANEXOS

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [X] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [X] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [X] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [X] Arte final 12x12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [x] Prioridad http://www.wipo.int/patentscope/search/fr/detail.jsf;jsessionid=5F9EFD2DB481C06A0BBBC3BD9D87179F.wapp2?docId=WO2010078897&recNum=1&tab=PCTDocuments&maxRec=&office=&prevFilter=&sortOption=&queryString=
- [x] Recibo de reivindicaciones adicionales

11 FIGURA CARACTERISTICA

12 Solicito la Concesión de la patente.

NOMBRE: **DARIO CARDENAS NAVAS**

FIRMA:

C.C. 17066629 BTA TP. 1250 C.S.J.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT _X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:
(51) Clasificación Internacional :

(71)Solicitante(s) **MERCK PATENT GMBH**

(72) Inventor(es) Axel Becker, Clemens Kuehn, Christoph Saal, Oliver Schadt, Dieter Dorsch, Heinz-Hermann Bokel Frank Stieber, Christina Donini

(74) Apoderado: **DARIO CARDENAS NAVAS**

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	32) ***Fecha***	(33) ***País***
	09000140.5	**08.01.2009**	**EP**

(85) Fecha inicio fase nacional: 08.08.2011
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 04.12.2009
No. de solicitud *PCT/EP2009/008684*

(54) Titulo : NUEVAS FORMAS POLIMÓRFICAS DE SAL 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 SUS PROCESOS DE PREPARACIÓN

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT _X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

(21) [redacted] solicitud: (22) Fecha de solicitud:
(51) Clasificación Internacional :

(71)Solicitante(s) . **MERCK PATENT GMBH**

(72) Inventor(es) Axel Becker, Clemens Kuehn , Christoph Saal, Oliver Schadt, Dieter Dorsch, Heinz-Hermann Bokel, Frank Stieber, Christina Donini

(74) Apoderado: DARIO CARDENAS NAVAS

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	32) ***Fecha***	(33) ***País***
	09000140.5	**08.01.2009**	**EP**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 08.08.2011
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 04.12.2009
No. de solicitud PCT/EP2009/008684

(87) Publicación internacional:
Fecha: *15.07.2010*
No. Publicación WO2010/078897 A1

(54) Titulo: NUEVAS FORMAS POLIMÓRFICAS DE SAL 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 SUS PRO[redacted]SOS DE PREPARACIÓN

(57) Resumen: La presente invención se refiere a solvatos 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 sus modificaciones cristalinas. La presente invención también se refiere a procesos de preparación de estas modificaciones cristalinas así como a su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de condiciones fisiológicas y/o patofisiológicas, las cuales son causadas, mediadas y/o propagadas por la inhibición, regulación y/o modulación de señales de transducción de quinasas, en particular por la inhibición de tirosina quinasas, por ejemplo condiciones patofisiológicas tales como cáncer.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** 32) ***Fecha*** (33) ***País*** **09000140.5** **08.01.2009** **EP**	(51) Int Cl: (71)Solicitante(s) **MERCK PATENT GMBH** (72) Inventor(es) Axel Becker, Clemens Kuehn Christoph Saal, Oliver Schadt Dieter Dorsch, Heinz-Hermann Bokel Frank Stieber, Christina Donini (74) Apoderado: **DARIO CARDENAS NAVAS**
(85) Fecha limite inicio fase nacional: *08.08.2011* (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: *04.12.2009* No. de solicitud *PCT/EP2009/008684*	(87) Publicación internacional Fecha: *15.07.2010* N° publicación: ***WO 2010/078897 A1***
(54) Titulo: NUEVAS FORMAS POLIMÓRFICAS DE SAL 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 SUS PROCESOS DE PREPARACIÓN	

Resumen:

La presente invención se refiere a solvatos 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 sus modificaciones cristalinas. La presente invención también se refiere a procesos de preparación de estas modificaciones cristalinas así como a su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de condiciones fisiológicas y/o patofisiológicas, las cuales son causadas, mediadas y/o propagadas por la inhibición, regulación y/o modulación de señales de transducción de quinasas, en particular por la inhibición de tirosina quinasas, por ejemplo condiciones patofisiológicas tales como cáncer.

12729 P

00562

- Colombia -

POWER OF ATTORNEY

In the city of Darmstadt, on the 7 day of the month of April, of the year two thousand and eight (2.008), before me, Alexander Pfeiffer, Notary Public, appeared Dr. Hartmann and Dr. Horstmann of _____ age, and domiciled at Darmstadt, Germany, and stated:

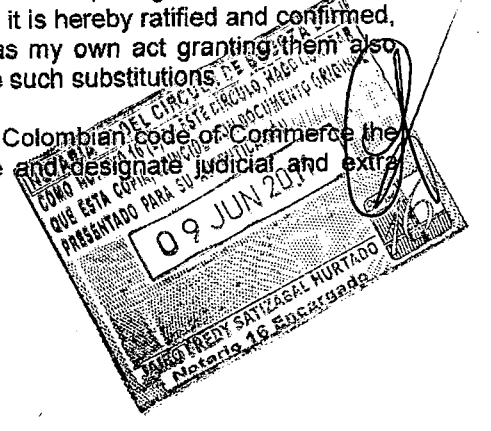
First: That he/she acts in his/ her capacity of Prokurist of Merck Patent GmbH, a company legally constituted and in existence in accordance with the laws of Germany, and domiciled at Darmstadt, Germany, as evidenced in the By-laws and Articles of Incorporation, documents which I have examined.

Second: That in such capacity he/she grants hereby special, ample and sufficient Power of Attorney to **Dario Cárdenas Navas** and/or **Eduardo Cárdenas Caballero**, and/or **Bernardo P. Cárdenas Martinez** and/or **James Valdiri Reyes** and/or **Luz Helena Adarve Gómez**, and/or **Juanita Acosta Gómez** and/or **Ana María Ruiz Rueda,** registered lawyers of the firm **Cárdenas & Cárdenas Propiedad Intelectual Lawyers,** domiciled at Carrera 7 No. 71-52, Torre B, Piso 9, Bogotá, D.C. Colombia, to carry before the corresponding Colombian national offices and authorities the proceedings to obtain patents, as well as proceedings of assignments, change of name or domicile of the owner, waivers and licenses of the same for which purpose they are empowered to take before said authorities all necessary actions for the indicated purposes; to file applications, statements, claims, formulate descriptions, amendments, oppositions and appeals; pay all taxes and installments and make any other payments determined by law; to receive every document and values issuing the respective discharge; to fulfill any other requirements and take, in general, every measure that they shall deem appropriate for the defense and protection of the trademarks of the company in the event of infringements, oppositions, proceedings for cancellation or annulment, imposition of fines, including resort to litigation; they are empowered to appear as plaintiff or defendant before the competent judges, being entitled to transact, submit to arbitration, waive, receive, resign, withdraw, appeal and all other legal powers which may be necessary, and it is hereby ratified and confirmed, any such act said attorney lawfully do for its benefit, as my own act granting them also power to substitute this proxy and if necessary to revoke such substitutions.

Third: That for purposes of articles 597 and 543 of the Colombian code of Commerce the attorneys are empowered to receive service of notice and designate judicial and extra judicial attorneys.

Signed At _____

On _____



NOTARIAL CERTIFICATION

The undersigned Notary Public certifies that Mr. _____ appeared before me and signed the preceding document; that I know him personally and I am certain that he has legal capacity to grant it; that he is _____ of _____, and is consequently authorized to grant such document; that such company is organized under the laws of _____, and is domiciled at _____; and that the act for which this document is granted is included among those which constitute the corporate object of the named company. Furthermore, that such company performs its corporate purpose in accordance with the laws of its incorporation and domicile.

I am certain of all these facts because I have examined the respective documents consisting of _____ _____ all of which I hereby attest.



Notary Public (signature)
Issued and signed at
Dated

(LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED)

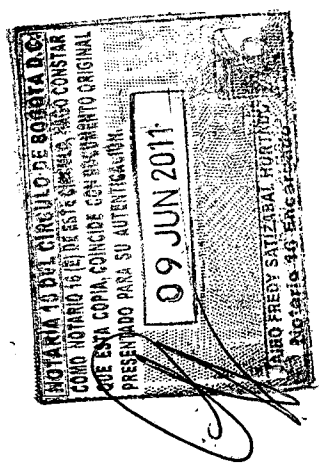
El suscrito CONSUL DE COLOMBIA en

CERTIFICA

1. Que el Señor _____ quien autoriza el documento anterior, ejercía legalmente en la fecha allí indicada las funciones de _____ y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

2. Que tuvo a la vista las pruebas que demuestran que la Compañía _____, domiciliada en _____ existe legalmente, y que actualmente ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes del respectivo país.

3. Que el Señor _____, quien firmó el Poder que precede en su carácter de _____, está autorizado para representarla en este acto y otorgar el poder.



_____

CONSUL

Roll of Deeds No. 403 for 2008

I hereby certify, that the above are the true signatures, subscribed today at Frankfurter Straße 250 in Darmstadt in my presence, of

1) Mr. **Dr. Arno Hartmann**
born on 29 October 1960
a nd

2) Mr. **Dr. Stefan Horstmann**
born on 09 September 1967

business address:
Frankfurter Straße 250 in 64293 Darmstadt / Germany

- who are personally known to me -.

Based on today's inspection of the commercial register of the local court (Amtsgericht) Darmstadt – HRB No. 1547– of

Merck Patent GmbH in Darmstadt

I hereby certify that Mr. **Dr. Arno Hartmann** and Mr. **Dr. Stefan Horstmann** -both as Prokurist (holder of a special statutory power of representation)- acting jointly has the power and authority to represent and bind Merck Patent GmbH.

NOTARIA 16 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
COMO NOTARIO DE ESTE CIRCULO, HAGO CONSTAR
QUE ESTA COPIA COINCIDE CON DOCUMENTO ORIGINAL
PRESENTADO PARA SU AUTENTICACION.
09 JUN 2011
JAIRO FREDY SATIZABAL HURTADO
Notario 16 Encargado

The Notary asked the appeared whether he or any member of his firm had acted in the matter which is the subject of this instrument, except in a notarial matter. The appeared denied.

Darmstadt, this 07 April 2008

ALEXANDER PFEIFFER NOTAR IN DARMSTADT

- Alexander Pfeiffer -
Notary

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
   Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Alexander Pfeiffer in Darmstadt
3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/~~Stempel~~ des Notars

Alexander Pfeiffer in Darmstadt

Bestätigt

5. in Darmstadt 6. am 8. April 2008
7. durch den Präsidenten des Landgerichts
8. unter 910 E 2/1 - 735/08
9. Siegel/Stempel
10. Unterschrift

im Auftrag

Wellenreuther
Vorsitzender Richter

Der Präsident des Landgerichts in Darmstadt

NOTARIA 16 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
COMO NOTARIO 16 (E) DE ESTE CIRCULO, HAGO CONSTAR
QUE ESTA COPIA, COINCIDE CON DOCUMENTO ORIGINAL
PRESENTADO PARA SU AUTENTICACION.
09 JUN 2011
FREDY SATIZABAL HURTADO
Notario 16 Encargado

Martha S. Sarmiento S.

Martha S. Sarmiento S.
Traductora Oficial Juramentada
Resolución No. 835 Minjusticia

TRADUCCIÓN OFICIAL DE LOS SIGUIENTES DOCUMENTOS: PODER DE ABOGADO otorgado por la Compañía Merck Patent GmbH, a la Firma de Abogados Cárdenas y Cárdenas de Bogotá - Colombia, firmado el 7 de abril de 2008, por los doctores Hartmann y Horstmann, Abogados Apoderados de dicha compañía. CERTIFICACIÓN NOTARIAL sin diligenciar. CERTIFICACIÓN NOTARIAL DE AUTENTICACIÓN DE FIRMAS con registro No. 403/2008, con fecha del 7 de abril de 2008, firmada por Alexander Pfeiffer – Notario en Darmstadt, Alemania.

Estos documentos vienen acompañados por el CERTIFICADO DEL CONSULADO COLOMBIANO sin tramitar. Y se encuentra legalizado con la APOSTILLA DE LA CONVENCIÓN DE LA HAYA No. 735/08, en idioma alemán, con fecha del 8 de abril de 2008, firmada por Wellenreuther Vorsitzender Richter.

Traducción realizada por Martha Sofía Sarmiento Solano, Traductora e Intérprete Oficial Español – Inglés - Español, nombrada para el cargo mediante Resolución del Ministerio de Justicia, Nº 835, del 3 de mayo de 1988.

COLOMBIA -

PODER DE ABOGADO

En la ciudad de **Darmstadt**, a los **7** días del mes de **abril** del año dos mil ocho **(2008)** ante mí, **Alexander Pfeiffer**, Notario Público, comparecieron **el Doctor Hartmann y el Doctor Horstmann**, de ____ años de edad, y domiciliados en **Darmstadt, Germany/Alemania**, quienes declararon lo siguiente:

PRIMERO: Que ellos actúan en calidad de **Abogados Apoderados (Prokuristi)** de **Merck Patent GmbH**, una Compañía legalmente constituida que opera según las leyes de **Alemania** y cuyo domicilio es **Darmstadt, Alemania** de acuerdo con lo que se evidencia en los Estatutos y reglamentos de la compañía.

SEGUNDO: Que haciendo uso de las facultades del cargo arriba mencionado, ellos otorgan Poder de Abogado, especial, amplio y suficiente a DARÍO CÁRDENAS NAVAS, y/o a EDUARDO CÁRDENAS CABALLERO, y/o a BERNARDO P. CÁRDENAS MARTÍNEZ, y/o a JAMES VALDIRI REYES, y/o a LUZ HELENA ADARVE GÓMEZ, y/o a JUANITA ACOSTA GÓMEZ, y/o a ANA MARÍA RUIZ RUEDA, abogados registrados quienes trabajan para la Firma **Cárdenas & Cárdenas- Abogados Propiedad Intelectual**, con sede en la

ESTA HOJA HACE PARTE DEL CIRCULO NOTARIAL DE BOGOTÁ D.C.
COMO FIEL COPIA, COINCIDE CON EL DOCUMENTO ORIGINAL
QUE ESTA COPIA, COINCIDE CON EL DOCUMENTO ORIGINAL
PRESENTADO PARA SU AUTENTICACIÓN
9 JUN 2011
JAIRO ENRIQUE HURTADO SATIZABAL
Notaría 15 Encargado

Martha S. Sarmiento S.

Traductora Oficial Juramentada
Resolución No. 835 Minjusticia

Carrera 7 No. 71-52, Torre B, Piso 9, en Bogotá, D.C., Colombia, para que gestionen en Colombia ante las Oficinas y Autoridades correspondientes la obtención de patentes, procesamiento de cesiones o traspasos, cambios de nombre o domicilio del titular, cancelación de acciones, renuncias y licencias de las mismas, propósitos para los cuales se les otorga poder para que lleven a cabo ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para los propósitos indicados, como radicar solicitudes, hacer declaraciones, reclamaciones, formular descripciones, realizar enmiendas o modificaciones, interponer recursos de oposición y apelaciones; pagar todos los impuestos y cuotas y hacer cualquier otro pago establecido por ley; recibir todos los documentos y dineros y emitir el descargo correspondiente; cumplir con cualquier otro requerimiento y tomar, en general, todas las medidas que consideren apropiadas y oportunas para defender y proteger las Marcas Registradas de la Compañía en el evento de infracciones, oposiciones, reclamaciones, para cancelación o anulación, imposición de sanciones, presentar antecedentes ante las Cortes y Tribunales. Además, quedan facultados para comparecer como demandantes o demandados ante jueces competentes, también se les da poder para negociar, solicitar arbitraje, ceder, recibir, dimitir, rescindir o desistir, apelar, ratificar y todos los poderes legales adicionales que sean necesarios. También se declara que a partir de ahora todas las acciones que realicen dichos abogados respaldando este Poder de representación son buenas y válidas. Adicionalmente se les otorgan facultades para sustituir este Poder y si es necesario revocar dichas sustituciones.

NOTARIA 16 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
COMO NOTARIO 16 (E) DE ESTE CIRCULO, HAGO CONSTAR
QUE ESTA COPIA, COINCIDE CON DOCUMENTO ORIGINAL
PRESENTADO PARA SU AUTENTICACION.
9 JUL 2011

TERCERO: Con el propósito de cumplir con los artículos 597 y 543 del Código Colombiano de Comercio, dichos abogados quedan facultados para recibir notificaciones judiciales y designar abogados judicial y extrajudicialmente.'

Martha S. Sarmiento S.

Martha S. Sarmiento S.

Traductora Oficial Juramentada
Resolución No. 835 Minjusticia

FIRMADO EN: _____

EL: _____

Merck Patent GmbH

ppa.
(Firma Autógrafa)
Dr. Hartmann

ppa.
(Firma Autógrafa)
Dr. Horstmann

Por: _____

Notario Público

NOTARIA 16 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
COMO NOTARIO 16 (E) DE ESTE CIRCULO, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA, COINCIDE CON DOCUMENTO ORIGINAL PRESENTADO PARA SU AUTENTIGACIÓN.
09 JUN 2011
FABIO FREDY SATIZABAL HURTADO
Notario 16 Encargado

Martha S. Sarmiento S.

Martha S. Sarmiento S.
Traductora Oficial Juramentada
Resolución No. 835 Minjusticia

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

El suscrito Notario Público certifica que el señor _____ compareció ante mí y firmó el documento anterior, que lo conozco personalmente y estoy seguro que él tiene la facultad legal para otorgarlo. Que él es _____ de la Compañía _____, y por consiguiente está autorizado para otorgar dicho documento. Que esta compañía está organizada bajo las leyes de _____, y cuya sede se encuentra ubicada en el _____. Además certifico que el acto a través del cual se expide y otorga este documento incluye los que constituyen el objeto corporativo de la mencionada Compañía. Como también certifico que dicha compañía desarrolla su propósito corporativo de acuerdo con las leyes de su incorporación y domicilio.

Tengo la certeza sobre la veracidad de todos estos hechos debido a que examiné los documentos respectivos que consisten en_____.
Doy testimonio de todo lo anterior.

NOTARIA 16 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
COTEJO NOTARIAL 16 (E) DE ESTE CIRCULO, PAGO CONSTAR
QUE ESTA COPIA, COINCIDE CON DOCUMENTO ORIGINAL
PRESENTADO PARA SU AUTENTICACIÓN
09 JUN 2011
NELLY FREDY SATIZABAL
Notaria 16 Encargada

Por: _____
NOTARIO PÚBLICO (firma)

Expedido y firmado en

Fecha:

(Este documento se debe legalizar a través de Apostilla)

Martha S. Sarmiento S.

Traductora Oficial Juramentada
Resolución No. 835 Minjusticia

Lista de Escrituras No. 403 para el año 2008

Por la presente certifico que las firmas del documento adjunto son verdaderas, y fueron suscritas hoy en mi presencia en Frankfurter Staβe 250 en Darmstadt, por:

1) El señor **Dr. Arno Hartmann**
   Nacido el 29 de octubre de 1960
   Y
2) El señor **Dr. Stefan Horstmann**
   Nacido el 9 de septiembre de 1967

Dirección comercial:
Frankfurter Staβe 250 in 64293 Darmstadt/ Germany



- A quienes conozco personalmente -

Basado en la inspección que realicé hoy al Registro Comercial de la Corte Local (Amtsgericht) Darmstadt – HRB No. 1547 - de

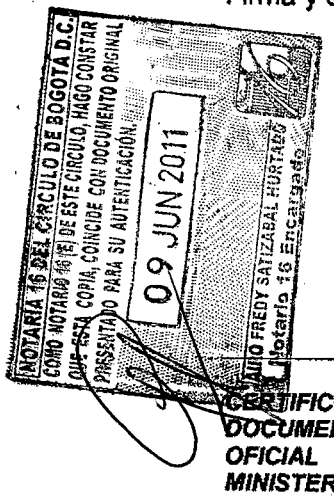
Merck Patent GmbH en Darmstadt

Por la presente certifico que el señor. Dr. Arno Hartmann y el Señor. Dr. Stefan Horstmann - ambos como prokurist (poseedores de un Poder Estatutario Especial de Representación) - actuando en conjunto tienen el poder y autoridad para representar y vincular a Merck Patent GmbH

El notario preguntó a quienes comparecieron, si ellos o alguno de los miembro de su firma han actuado en relación con el asunto que es sujeto de este instrumento, excepto en materia notarial. Los comparecientes lo negaron.

Darmstadt, 7 de abril de 2008.

Firma y sello de:





Firma Autógrafa - Ilegible
- Alexander Pfeiffer -
Notario

CERTIFICO QUE ESTA ES UNA TRADUCCIÓN FIEL DEL INGLÉS AL ESPAÑOL DE LOS DOCUMENTOS QUE HE TENIDO A LA VISTA; QUE SOY TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL ACREDITADA POR RESOLUCIÓN Nº 835 DEL 3 DE MAYO DE 1988 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA Y QUE ESTOY REGISTRADA ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA.

Bogotá, 29 de abril de 2008.

Martha S. Sarmiento S.

Martha S. Sarmiento S.
Traductora Oficial Juramentada
Resolución No. 835 Minjusticia

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: **República Federal de Alemania**

   El presente documento público

2. está firmado por Alexander Pfeiffer, en Darmstadt
3. en su calidad de Notario
4. el documento está provisto del sello del Notario Alexander Pfeiffer, en Darmstadt

confirmado

5. en Darmstadt
6. el 8 de abril de 2008
7. por el Presidente del Tribunal regional
8. bajo el No. 910 E 2 / 1 - 735 / 08
9. Sello:
10. Firma

    En representación

    Wellwnreuther

    Juez-Presidente

    (firma y sello)



Mayra B. Fajardo
Traductor Oficial Alemán
Ref. Min. Justicia No. 83

12

BEGLAUBIGTER AUSDRUCK 12877

Handelsregister B des Amtsgerichts Darmstadt	Abteilung B Wiedergabe des aktuellen Registerinhalts Abruf vom 25.3.2008 16:07	Nummer der Firma: **HRB 1547**
-Ausdruck-	Seite 1 von 2	

1. **Anzahl der bisherigen Eintragungen:**

   2

2. **a) Firma:**

   Merck Patent Gesellschaft mit beschränkter Haftung

   b) Sitz, Niederlassung, Zweigniederlassungen:

   Darmstadt

   c) Gegenstand des Unternehmens:

   Der Erwerb, die Verwaltung und die Verwertung gewerblicher Schutzrechte.

3. **Grund- oder Stammkapital:**

   50.000,00 DEM

4. **a) Allgemeine Vertretungsregelung:**

   Ist nur ein Geschäftsführer bestellt, so vertritt er die Gesellschaft allein. Sind mehrere Geschäftsführer bestellt, so wird die Gesellschaft durch zwei Geschäftsführer oder durch einen Geschäftsführer gemeinsam mit einem Prokuristen vertreten.

   b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis:

   Geschäftsführer: Dr. Schmidt-Lorenz, Tilmann, Stuttgart, *22.04.1953



5. **Prokura:**

   Gesamtprokura gemeinsam mit einem Geschäftsführer oder einem anderen Prokuristen:
   Dr. Hartmann, Arno, Reinheim, *29.10.1960
   Dr. Horstmann, Stefan, Heppenheim, *09.09.1967
   Dr. Losert, Wolgang, Hünfelden, *06.03.1957

6. **a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag:**

   Gesellschaft mit beschränkter Haftung

   Gesellschaftsvertrag vom 18.03.1970
   Zuletzt geändert durch Beschluss vom 25.07.1985

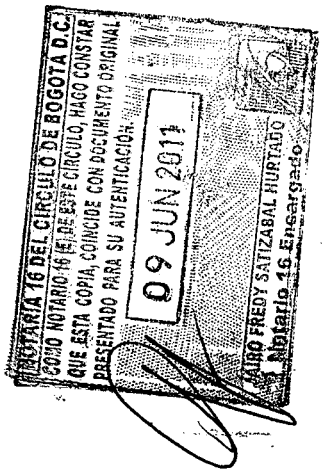
   b) Sonstige Rechtsverhältnisse:

   Die Gesellschaft hat am 01.08.1992 mit Zustimmung der Gesellschafterversammlung vom 03.08.1992 mit der Merck Verwaltungsgesellschaft mit beschränkter Haftung in Darmstadt einen Ergebnisabführungsvertrag geschlossen.

7. **a) Tag der letzten Eintragung:**

Handelsregister B des Amtsgerichts Darmstadt	Abteilung B Wiedergabe des aktuellen Registerinhalts Abruf vom 25.3.2008 16:07	Nummer der Firma: **HRB 1547**
-Ausdruck-	Seite 2 von 2	

17.07.2006



Die Übereinstimmung des von mir,

Notar **Alexander Pfeiffer**
in Darmstadt,

gefertigten Ausdrucks aus dem elektronischen Handelsregister mit dem mir am Bildschirm angezeigten Inhalt wird hiermit beglaubigt.

Darmstadt, den 25.03.2008

Alexander Pfeiffer
- Notar -

ALEXANDER PFEIFFER NOTAR IN DARMSTADT

NOTARIA 16 DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C.
COMO NOTARIO 16 (E) DE ESTE CIRCULO, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA, COINCIDE CON DOCUMENTO ORIGINAL PRESENTADO PARA SU AUTENTICACIÓN.
09 JUN 2011
JAIRO FREDY SATIZABAL HURTADO
Notario 16 Encargado

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
   Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Alexander Pfeiffer
3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des Notars
   Alexander Pfeiffer in Darmstadt

Bestätigt 26. März 2008

5. in Darmstadt 6. am .....
7. durch den Präsidenten des Landgerichts
8. unter 910 E 2/1 - 6.16/08
9. Siegel/Stempel 10. Unterschrift

Der Präsident des Landgerichts in Darmstadt

im Auftrag

Wellenreuther
Vorsitzender Richter

NOTARIA 16 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
COMO NOTARIO 16 (E) DE ESTE CIRCULO, HAGO CONSTAR
QUE ESTA COPIA, COINCIDE CON DOCUMENTO ORIGINAL
PRESENTADO PARA SU AUTENTICACION.
09 JUN 2011
JAIRO FREDY SATIZABAL HURTADO
Notario 16 Encargado

Extracto autenticado 12729-P

Registro comercial B del Tribunal municipal de Darmstadt	Sección B Reproducción del contenido actual del Registro Petición del 25 de marzo de 2004	Número de la Razón social: **HRB 1547**
- Extracto -	Página 1 de 2	

1. Número de las anotaciones hechas hasta ahora:

2



2. a) Razón social:

Merck Patent Gesellschaft mit beschränkter Haftung

b) Domicilio, agencia, sucursales

Darmstadt

c) Objeto de la empresa

La adquisición, administración y valuación de derechos protegidos.

3. Capital social:

50.000,00 marcos alemanes

4. a) Regulación general sobre representación:

Marga B. Fajardo V.
Traductor Oficial Juramentado
Resol. Min. Justicia No. 839/86

Si sólo se nombró a un gerente, éste representará la sociedad solo. Si se nombró a varios gerentes, entonces la sociedad será representada por un gerente junto con un apoderado.

b) Junta directiva, Órgano de dirección, Directores gerentes, Socios responsables personales, Gerentes, Autorizados a representar y permisos especiales de representación:

Gerente: Dr. Schmidt-Lorenz, Tilmann, Stuttgart, nacido el 22 de abril de 1953

5. Poder:

Poder general junto con un gerente u otro apoderado:

Dr. Hartmann, Arno, Reinheim, nacido el 29 de octubre de 1960

Dr. Horstmann, Stefan, Heppenheim, nacido el 9 de septiembre de 1967

Dr. Osert, Wolgang, Hünfelden, nacido el 6 de marzo de 1957

NOTARIA 16 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
COMO NOTARIO 16 (E) DE ESTE CIRCULO, HAGO CONSTAR
QUE ESTA COPIA, COINCIDE CON DOCUMENTO ORIGINAL
PRESENTADO PARA SU AUTENTICACIÓN.
09 JUN 2014
FREDY SATIZABAL HURTADO
Notario 16 Encargado

6. a) Forma jurídica, comienzo, estatutos o contrato de sociedad:

Sociedad Limitada

Contrato de sociedad, del 18 de marzo de 1970

Modificado por última vez mediante acuerdo del 25 de julio de 1985

b) Otras relaciones jurídicas:

El 1 de agosto de 1992, con autorización de la Asamblea de Socios, del 3 de agosto de 1992, la Sociedad firmó con la firma Merck Verwaltungsgesellschaft

mit beschränkter Haftung in Darmstadt un contrato de transferencia de beneficios.

7. a) Fecha de la última anotación:

17 de julio de 2006

Por este medio, se autentica la coincidencia del extracto preparado por mí, Notario Alexander Pfeiffer, en Darmstadt, extraído del Registro comercial electrónico, con el contenido mostrado en la pantalla.

Darmstadt, 25 de marzo de 2008

Alexander Pfeiffer

Notario

(firma y sello)



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: **República Federal de Alemania**

   El presente documento público

2. está firmado por Alexander Pfeiffer, en Darmstadt

3. en su calidad de Notario

4. el documento está provisto del sello del Notario Alexander Pfeiffer, en Darmstadt

confirmado

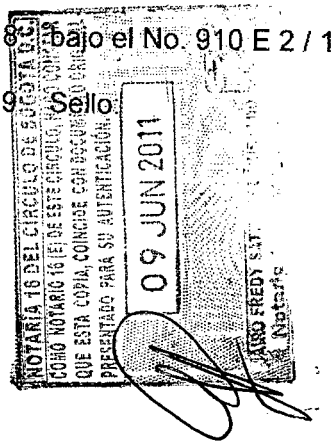
5. en Darmstadt

6. el 26 de marzo de 2008

7. por el Presidente del Tribunal regional

8. bajo el No. 910 E 2 / 1 - 616 / 08

9. Sello



10. Firma

En representación

Wellwnreuther

Juez-Presidente

(firma y sello)

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

115315
Marco Fayad
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO QUE ENCUENTRA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

2009 MAY -8 P 12:13
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NOTARIA 16 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
COMO NOTARIO 16 (E) DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR
QUE ESTA COPIA COINCIDE CON DOCUMENTO ORIGINAL
PRESENTADO PARA SU AUTENTICACION
09 JUN 2011
JAIRO FREDY SATIZABAL HURTADO
Notario 16 Encargado

Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
64271 D a r m s t a d t

NUEVAS FORMAS POLIMÓRFICAS DE SAL 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 SUS PROCESOS DE PREPARACIÓN

NUEVAS FORMAS POLIMÓRFICAS DE SAL 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 SUS PROCESOS DE PREPARACIÓN

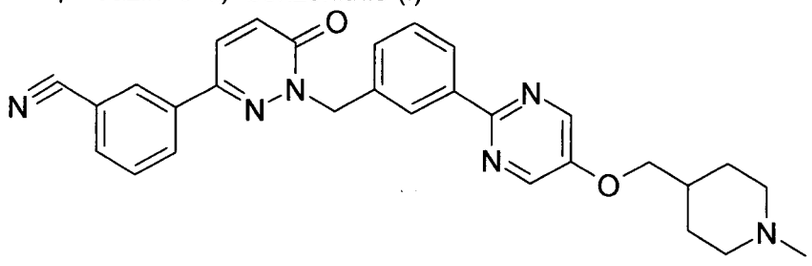
Descripción

Campo técnico

La presente invención se refiere a 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 sus modificaciones cristalinas, así como sus usos médicos y procesos de preparación.

Arte previo

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



(I)

se describió primero en las solicitudes de patente internacionales PCT/EP2008/003473, presentada el 29 de abril de 2008 y PCT/EP2008/005508, presentada el 4 de julio de 2008.

En el documento PCT/EP2008/003473, el 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo se menciona como el compuesto "A257". El Ejemplo 40 del documento PCT/EP2008/003473 describe una primera vía de síntesis del 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo. El hemisulfato, citrato, tartrato, sulfato, succinato y clorhidrato se mencionan como posibles formas salinas. Además, el Ejemplo 43 del documento PCT/EP2008/003473 describe una vía de síntesis alternativa de 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo. El Ejemplo 3 del documento PCT/EP2008/005508 describe la misma primera vía 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 y también menciona hemisulfato, citrato, tartrato,

sulfato, succinato y clorhidrato como posibles formas salinas. El Ejemplo 4 del documento PCT/EP2008/005508 se refiere a clorhidrato monohidrato (compuesto "A7"), formas salinas de bromhidrato, mesilato, besilato, malato, fumurato, maleato y p–tosilato. Sin embargo, el compuesto "A7" descrito en el Ejemplo 4 no es un monohidrato mezcla de monohidratos, sino exclusivamente una 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 (hacer referencia al Ejemplo 12 descrito en la presente).

Ambos documentos del arte previo callan acerca de las formas solvatadas 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 de la modificación cristalina H2 de monohidrato.

Ciertas formas cristalinas, es decir, formas morfológicas o polimórficas de compuestos farmacéuticos pueden ser de interés para las implicadas en el desarrollo de formas de dosificación farmacéuticas apropiadas. Esto se debe a que, si cierta forma polimórfica no se mantiene constante durante los estudios clínicos y de estabilidad, la dosificación exacta usada o medida puede no ser comparable de un lote a otro. Una vez que un compuesto farmacéutico se produce para su uso, es importante verificar la forma morfológica o polimórfica suministrada en cada forma de dosificación a fin de asegurar que el proceso de producción provee la misma forma y la misma cantidad de fármaco incluida en cada forma de dosificación. En consecuencia, es imperativo asegurar que una única forma morfológica o polimórfica o una combinación conocida de las formas morfológicas o polimórficas esté presente. Además, ciertas formas morfológicas o polimórficas pueden exhibir mayor estabilidad termodinámica y pueden ser más adecuadas que otras formas morfológicas o polimórficas para la inclusión en formulaciones farmacéuticas.

La citación de cualquier referencia en la presente solicitud no es admisión de que la referencia sea técnica previa importante para la presente solicitud.

Descripción de la invención

La presente invención tiene por objeto proporcionar nuevas formas de 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 las nuevas formas polimórficas correspon-

dientes.

El objeto de la presente invención se ha solucionado sorprendentemente en un aspecto al proveer 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.

En otro aspecto, el objeto de la presente invención se ha solucionado sorprendentemente al proveer solvato de 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 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.

Se halló 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. Los ejemplos de dichos solvatos incluyen solvatos a partir de agua, solvatos de alcoholes tales como metanol, etanol, propan–1–ol o propan–2–ol; solvatos de ésteres orgánicos tales como acetato de etilo; solvatos de nitrilos tales como acetonitrilo; solvatos de cetonas tales como acetona y butanona; solvatos de éteres tales como tetrahidrofurano (THF) y solvatos de hidrocarburos clorados tales como cloroformo y solvatos de hidrocarburos tales como n–heptano o tolueno. Los solvatos preferidos son los formados con solventes polares, con preferencia agua, alcoholes, ésteres orgánicos, nitrilos, cetonas y éteres.

Con preferencia, 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 cual significa que el solvente ligado con clorhidrato de 3–(1–{3–[5–(1–metil–piperidin–4–ilmetoxi)–pirimidin–2–il]–bencil}–6–oxo–1,6–dihidro–piridazin–3–il)–benzonitrilo construye la estructura cristalina. La proporción molar de solvente respecto 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 puede variar tal como es conocidos por los expertos en la técni-

ca. Con preferencia, la proporción molar es entre 0,25:1 a 2,5:1, con mayor preferencia entre 0,5:1 a 1:1, con máxima preferencia 1:1 (n–heptano solvato 1/15:1). Se debe entender que los presentes anhidratos y solvatos de la invención pueden contener agua no ligada, es decir agua que es distinta del agua de cristalización.

Además, la proporción molar de clorhidrato respecto 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) dentro 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 puede variar con cada una y todos los solvatos, anhidratos, hidratos, monohidratos, etc., descritos en la presente y sus modificaciones cristalinas tal como conocen los expertos en la técnica. Con preferencia, la proporción molar es entre 0,5:1 a 1,5:1, con mayor preferencia entre 0,8:1 a 1,2:1, con máxima preferencia 1:1.

En consecuencia, en una forma de realización preferida se provee 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 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 en sus modificaciones cristalinas.

En consecuencia, en otra forma de realización preferida, se provee 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 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 en sus modificaciones cristalinas.

El objeto de la presente invención se ha solucionado sorprendentemente en otro aspecto al proveer 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 una forma de realización preferida, se provee 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 A1, que se caracteriza por picos XRD que comprenden 4,4°, 15,9° y 22,7° (en °2θ usando radiación Cu–$K\alpha_1$, ± 0,1°).

En una forma de realización preferida, se provee 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 A1, que se caracteriza por los siguientes datos de XRD:

Forma A1:

Pico N.°	**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

En una forma de realización preferida, se provee 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, que se caracteriza por picos XRD que comprenden 16,8°, 18,2° y 25,8° (en °2θ usando radiación Cu–Kα$_1$, ± 0,1°).

En una forma de realización preferida, se provee 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, que se caracteriza por los siguientes datos XRD:

Forma NF6:

Pico N,°	**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

En una forma de realización preferida, se provee 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 NF4, que se caracteriza por picos XRD que comprenden 6,0°, 15,7° y 24,7° (en °2θ usando radiación Cu–Kα$_1$ ± 0,1°).

En una forma de realización preferida, se provee 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 NF4, que se caracteriza por los siguientes datos XRD:

Forma NF4:

Pico N,°	**d/Å**	**°2θ (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

El objeto de la presente invención se ha solucionado sorprendentemente en otro aspecto al proveer 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 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.

El objeto de la presente invención se ha solucionado sorprendentemente en otro aspecto al proveer 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 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.

En una forma de realización preferida, se provee 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 su modificación cristalina H1, que se caracteriza por picos XRD que comprenden 5,9°, 16,0° y 23,4° (en °2θ usando radiación Cu–$K\alpha_1$ ± 0,1°).

En una forma de realización preferida, se provee 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 su modificación cristalina H1, que se caracteriza por los siguientes datos XRD:

Forma H1:

Pico N,°	**d/Å**	**°2θ (radiación Cu–$K\alpha_1$) ± 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

En una forma de realización preferida, se provee 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 su modificación cristalina NF3, que se caracteriza por picos XRD que compren-

den 9,9°, 15,7° y 24,1° (en °2θ usando radiación Cu–$K\alpha_1$ ± 0,1°).

En una forma de realización preferida, se provee 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 su modificación cristalina NF3, que se caracteriza por los siguientes datos XRD:

Forma NF3:

Pico N,°	**d/Å**	**°2θ (radiación Cu–$K\alpha_1$) ± 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
13	3,45	25,8
14	3,35	26,6
15	3,22	27,7

En una forma de realización preferida, se provee 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 su modificación cristalina NF2, que se caracteriza por picos XRD que comprenden 5,2°, 23,8° y 24,5° (en °2θ usando radiación Cu–$K\alpha_1$ ± 0,1°).

En una forma de realización preferida, se provee 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 su modificación cristalina NF2, que se caracteriza por los siguientes datos XRD:

Forma NF2:

Pico N,°	d/Å	°2θ (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	3,91	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

En otra forma de realización preferida, se provee 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 en su modificación cristalina H2, que se caracteriza por los siguientes datos XRD:

Forma H2:

Pico N,°	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)
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)

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

Las modificaciones cristalinas de la presente invención, en particular la modificación cristalina A1 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, la modificación cristalina NF6 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, la modificación cristalina NF4 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, la modificación cristalina H1 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, la modificación cristalina NF3 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, la modificación cristalina NF2 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 y 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 monohidra-

to, son sorprendentemente caracterizadas por, entre otros, reducida higroscopicidad, mejor compresibilidad durante el proceso de compresión, una vida de depósito prolongada, una mejor estabilidad termodinámica, es decir, estabilidad contra el calor y la humedad, mejor resistencia a la luz solar, es decir, la luz UV, mayor densidad de masa, mayor solubilidad, características de biodisponibilidad que son constantes entre uno y otro lote, mejores propiedades de flujo y manipulación en el proceso de compresión, mayor estabilidad de color y mejores propiedades de filtración en el proceso de producción. En consecuencia, mediante el uso de las modificaciones cristalinas de la presente invención, es posible obtener formulaciones farmacéuticas con mayor homogeneidad, estabilidad, pureza y uniformidad entre uno y otro lote.

Además, la modificación cristalina A1 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 muestra superiores propiedades con fines de secado (no puede ocurrir pérdida de agua de hidrato) así como solubilidad significativamente incrementada en jugo gástrico simulado USP comparado con la modificación cristalina H2 termodinámicamente estable 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.

La modificación cristalina H1 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 muestra solubilidad significativamente incrementada en 0,1 N HCl (pH 1,0) en comparación con la modificación cristalina H2 termodinámicamente estable 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 otra parte, la modificación cristalina NF3 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 muestra solubilidad significativamente incrementada en 0,1 N de HCl (pH 1,0) en comparación con la modificación cristalina H2 termodinámicamente estable 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.

En contraste, 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 representa la forma hidrato termodinámicamente estable y muestra propiedades superiores en términos de comportamiento de higroscopicidad en comparación con las modificaciones cristalinas H1 y NF3 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, así como respecto de la modificación cristalina A1 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, a saber la estabilidad física de la forma cristalina en todo el rango RH 0–98% con muy bajos niveles de captación de agua.

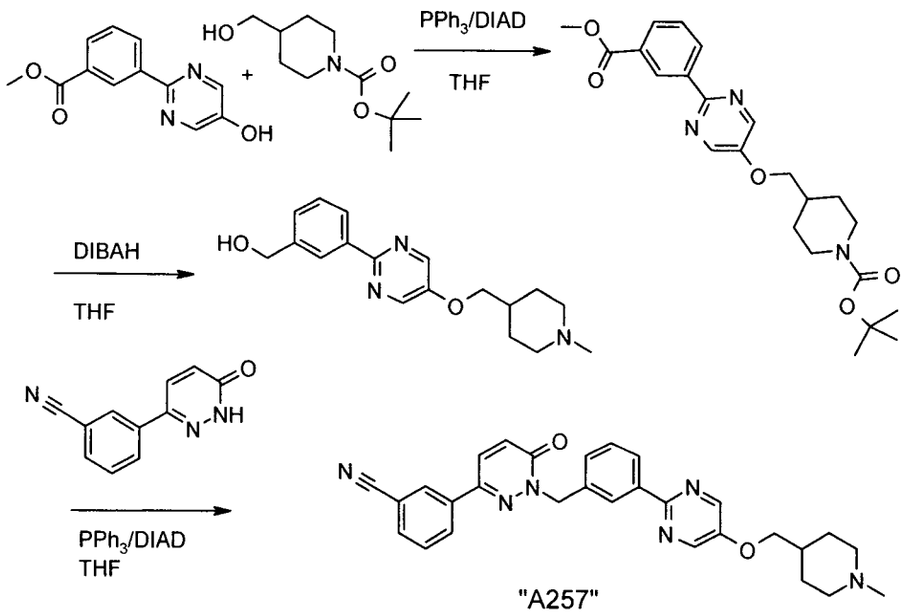
Las modificaciones cristalinas de la presente invención se pueden caracterizar de acuerdo con métodos estándar que se pueden hallar por ejemplo en Rolf Hilfiker, 'Polymorphism in the Pharmaceutical Industry', Wiley–VCH, Weinheim 2006 y sus referencias, por ejemplo difracción por rayos X (XRD; capítulo 6), IR y espectroscopis Raman (capítulo 5), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA) (capítulo 3), estudios de absorción de vapor de agua (capítulo 9) o que se pueden hallar por ejemplo en H. G. Brittain (editor), polimorfismo en sólidos farmacéuticos, 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 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, 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 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, 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 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 con exclusión 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 en sus modificaciones cristalinas, 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, 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, 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 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, 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 A1, 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 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 NF4, 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 en su modificación cristalina H1, 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 en su modificación cristalina NF3, 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 en su modificación cristalina NF2 y 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 monohidrato en su modificación cristalina H2 se refieren en adelante como “producto(s) de la (presente) invención”.

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 puede sintetizar tal como se describe en el do-

cumento PCT/EP2008/003473, ejemplo 40 y el documento PCT/EP2008/005508, ejemplo 3, como sigue:



"A257"

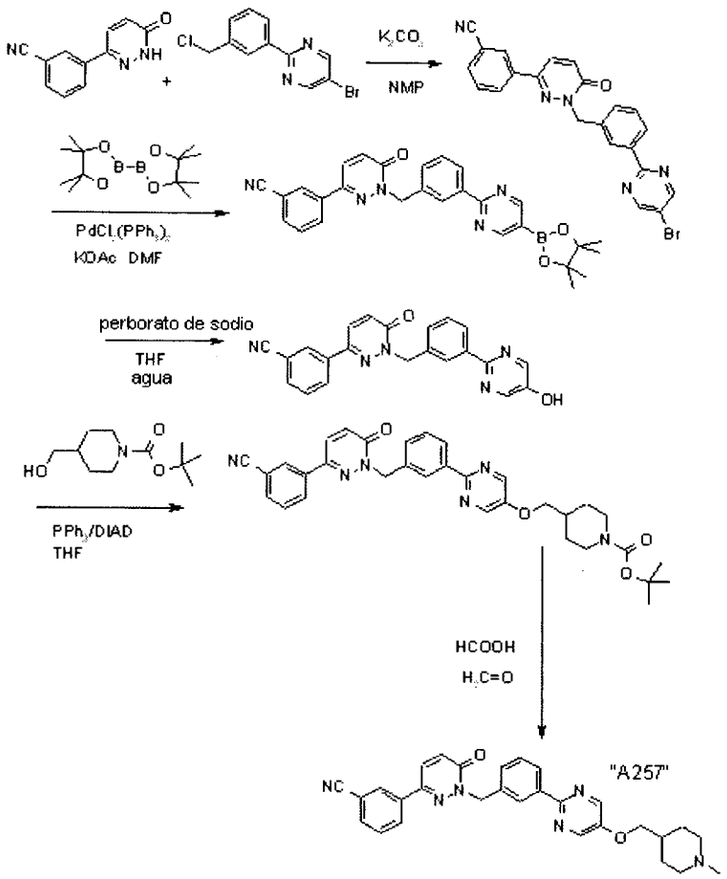
A una suspensión de 13,0 g (56,5 mmol) de éster metílico de ácido 3–(5–hidroxi–pirimidin–2–il)–benzoico y 13,4 g (62,1 mmol) de N–Boc–piperidinametanol en 115 ml de THF se añaden 17,7 g (67,8 mmol) de trifenilfosfina. La suspensión se enfría a 5 °C. A la suspensión mantenida a esta temperatura se añaden 3,3 ml (67,8 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo gota a gota con agitación dentro de 45 minutos. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una hora. Con posterioridad, se añade 22,2 g (84,7 mmol) de trifenilfosfina y 16,6 ml (84,7 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y concentra al vacío. El sólido obtenido de éster ter–butílico de ácido 4–[2–(3–metoxicarbonil–fenil)–pirimidin–5–iloximetil]–piperidin–1–carbónico se extrae por succión, 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 éster ter–butílico de ácido 4–[2–(3–metoxicarbonil–fenil)–pirimidin–5–iloximetil]–piperidin–1–carbónico en 20 ml de THF se añaden 25 ml (25 mmol) de una solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en THF gota a gota bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agita durante una hora a temperatura am-

biente y se mezcla con una solución saturada de sulfato de sodio. El precipitado obtenido se extrae por succión y se lava con THF y 2–propanol caliente. El filtrado es concentrado y recristalizado a partir de éter ter–butilmetílico, para dar {3–[5–(1–metil–piperidin–4–ilmetoxi)–pirimidin–2–il]–fenil}–metanol como cristales de color beige.

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 THF se añaden 264 mg (1,30 mmol) de 3–(6–oxo–1,6–dihidro–piridazin–3–il)–benzonitrilo y 397 mg (1,5 mmol) de trifenilfosfina con posterioridad. La mezcla de reacción se enfría en baño de hielo y se añaden 294 µl (1,5 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo gota a gota. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y luego 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 juntan, se 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 trata con éter ter–butilmetílico, se extrae por succión y se seca al vacío.

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



A una suspensión de 4,15 g (20 mmol) de 3–(6–oxo–1,6–dihidro–piridazin–3–il)–benzonitrilo en 40 ml de 1–metil–2–pirrolidona se añaden 6,00 g (21 mmol) de 5–bromo–2–(3–clorometil–fenil)–pirimidina y 2,76 g (341 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agita a 80 °C durante 18 horas. Con posterioridad, la mezcla de reacción se añade a 200 ml de agua. El precipitado obtenido de 3–{1–[3–(5–bromopirimidin–2–il)–bencil]–6–oxo–1,6–dihidro–piridazin–3–il}–benzonitrilo se extrae por succión, se lava con agua y se seca al vacío.

A una solución de 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 DMF se añaden 11,8 g (47 mmol) de bis(pinacolato) de diboro y 11,9 g (122 mmol) de acetato de potasio. La mezcla de reacción se calienta hasta 80 °C bajo nitrógeno. Después de 15 minutos de agitar a esta temperatura se añaden 273 mg (1,22 mmol) de acetato de paladio (II) y la mezcla de reacción se agita durante 2 horas a 80 °C bajo nitrógeno. Con posterioridad, la mezcla de reacción se deja enfriara a temperatura ambiente antes de la adición de agua y diclorometano, filtración sobre diatomitas/kieselguhr y separación de la fase orgánica. La fase orgánica se

seca sobre sulfato de sodio y se concentra para dar 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 sólido gris, el cual se puede usar para las reacciones siguientes 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 añaden 4,93 g (49,4 mmol) de perborato de sodio en porciones con enfriado sobre hielo antes de que se agite a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se mezcla con 300 ml de diclorometano y 100 ml de solución saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio 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 recristaliza de metanol.

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 se añade THF 15,6 g (68,8 mmol) de N–Boc–4–piperidina–metanol y 19,1 g (72,1 mmol) de trifenilfosfina con posterioridad. Luego se añaden 14,9 ml (72,1 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo gota a gota bajo enfriado con hielo. La solución obtenida se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se mezcla luego con 750 ml de 2–propanol y 13,1 ml de a 0,5 M solución de hidróxido de potasio en etanol. El precipitado obtenido de éster ter–butílico de ácido 4–(2–{3–[3–(3–ciano–fenil)–6–oxo–6H–piridazin–1–ilmetil]–fenil}–pirimidin–5–iloximetil)–piperidin–1–carbónico se extrae por succión, se lava con éter dietílico y se seca al vacío.

A una solución de 16,0 g (28,0 mmol) de éster ter–butílico de ácido 4–(2–{3–[3–(3–ciano–fenil)–6–oxo–6H–piridazin–1–ilmetil]–fenil}–pirimidin–5–iloximetil)–piperidin–1–carbónico en 80 ml de ácido fórmico se añade 6,60 ml de solución al 35% de formaldehído acuoso. 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 es concentra al vacío hasta un volumen de 150 ml y es luego se extrae con 200 ml de diclorometano. La fase orgánica se lava con solución de bicarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio 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 recristaliza de 2–propanol.

En otro aspecto de la invención, se provee una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un producto de la invención.

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

Otra forma de realización de la presente invención es un proceso para fabricar dichas composiciones farmacéuticas, caracterizado porque uno o más productos de la invención y uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste de excipientes, auxiliares, coadyuvantes, diluyentes, portadores y/o sustancias farmacéuticamente activas adicionales sólidas, líquidas o semilíquidas distintas de los productos de la invención, son convertidas en una forma de dosificación adecuada.

Tal como se usa en la presente, la expresión "cantidad efectiva" significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que causará la respuesta biológica o médica buscada en un tejido, sistema, animal o humano, por ejemplo, por un investigador o médico clínico. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" significa cualquier cantidad que, comparada con un sujeto correspondiente que no recibió dicha cantidad, da por resultado un mejor tratamiento, curación, prevención o alivio de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o un descenso de la tasa de avance de una enfermedad o trastorno. El término también incluye en su alcance las cantidades efectivas para aumentar la función fisiológica normal.

En otro aspecto de la invención, se provee un medicamento que comprende al menos un producto de la invención o a composición farmacéutica tal como se describe en la presente.

En otro aspecto de la invención, se provee un medicamento tal como se describe en la presente para el uso en el tratamiento y/o la profilaxis de condiciones fisiológicas y/o patofisiológicas, causadas, mediadas y/o propagadas por la inhibición, regulación y/o modulación de transducción de señales de quinasas, en particular por la inhibición de tirosina quinasas, con preferencia Met–quinasa. Se pretende comprender el correspondiente uso para la pre-

paración de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de te las condiciones antes mencionadas.

En otro aspecto de la invención, se provee un medicamento tal como se describe en la presente 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". Se pretende incluir el correspondiente uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de las condiciones antes mencionadas.

En otro aspecto de la invención, se provee un medicamento tal como se describe en la presente, en donde dicho medicamento comprende al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional (fármaco, ingrediente).

En una forma de realización preferida, la al menos una sustancia farmacológicamente activa es una sustancia tal como se describe en la presente.

En otro aspecto de la invención, ser provee un medicamento tal como se describe en la presente, en donde el medicamento se aplica antes y/o durante y/o después del tratamiento con al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.

En una forma de realización preferida la al menos una sustancia farmacológicamente activa es una sustancia tal como se describe en la presente.

En otro aspecto de la invención, se provee un kit que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un producto de la invención y/o al menos una composición farmacéutica tal como se describe en la presente y una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos otra sustancia farmacológicamente activa además de los productos de la invención.

Los productos de la invención se pueden usar en combinación con una o más de otras sustancias farmacológicamente activas (ingredientes, fármacos) en el tratamiento, la prevención, la supresión o el alivio de enfermedades o condiciones para los cuales son útiles los productos de la invención o las otras sustancias. Generalmente, la combinación de los fármacos es más segura o más efectiva que el fármaco solo o la combinación es más segura o más efectiva de lo que cabría esperar sobre la base de las propiedades aditivas de los fármacos individuales. Dichos otros fármacos se pueden administrar, por una vía y en una cantidad comúnmente usada al mismo tiempo o en secuencia con un producto de la invención. Cuando un producto de la invención se usa al mismo tiempo con uno o más de otros fármacos, se prefiere un producto de combinación que contiene dichos otros fármacos y el producto de la invención. Sin embargo, la terapia de combinación también incluye terapias en las cuales el producto de la invención y uno o más de otros fármacos se administran en diferentes esquemas superpuestos. Se contempla que cuando se usa en combinación con otros ingredientes activos, el producto de la presente invención o el otro ingrediente activo o ambos se pueden usar efectivamente en menores dosis que cuando cada uno se usa solo. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención (composiciones farmacéuticas tal como se describe en la presente) incluyen las que contienen uno o más de otros ingredientes activos, además de un producto de la invención.

Los ejemplos de otras sustancias activas (ingredientes, fármacos) que se pueden

administrar en combinación con un producto de la invención, y administrar por separado o en la misma composición farmacéutica, incluyen, sin limitaciones, las clases de compuestos y compuestos específicos enumerados en la Tabla 1:

Tabla 1

Agentes alquilantes	Ciclofosfamida	Lomustina
	Busulfano	Procarbazina
	Ifosfamida	Altretamina
	Melfalano	Estramustinfosfato
	Hexametilmelamina	Mecloretamina
	Tiotepa	Estreptozocina
	Clorambucilo	Temozolomida
	Dacarbazina	Semustina
	Carmustina	
Agentes de platino	Cisplatino	Carboplatino
	Oxaliplatino	ZD–0473 (AnorMED)
	Espiroplatino	Lobaplatino (AeternaZentaris)
	Carboxiftalatoplatino	Satraplatino (Johnson Matthey)
	Tetraplatino	BBR–3464 (Hoffmann–La Roche)
	Ormiplatino	SM–11355 (Sumitomo)
	Iproplatino	AP–5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacitidina	Tomudex
	Gemcitabina	Trimetrexato

	Capecitabina	Desoxicoformicina
	5–Fluoruracilo	Fludarabina
	Floxuridina	Pentostatina
	2–Clorodesoxiadenosina	Raltitrexede
	6–Mercaptopurina	Hidroxiurea
	6–Tioguanina	Decitabina (SuperGen)
	Citarabina	Clofarabina (Bioenvision)
	2–Fluorodesoxicitidina	Irofulveno (MGI Pharma)
	Metotrexato	DMDC (Hoffmann–La Roche)
	Idatrexato	Etinilcitidina (Taiho)
Inhibidores de topoisomerasa	Amsacrina	Rubitecano (SuperGen)
	Epirrubicina	Mesilato de exatecano (Díaichi)
	Etopósido	Quinamed (ChemGenex)
	Tenipósido o mitoxantrona	Gimatecano (Sigma–Tau)
	Irinotecano (CPT–11)	Diflomotecano (Beaufour–Ipsen)
	7–Etil–10–hidroxicamptotecina	TAS–103 (Taiho)
	Topotecane	Elsamitrucina (Spectrum)
	Dexrazoxanet (TopoTarget)	J–107088 (Merck & Co)
	Pixantrona (Novuspharrna)	BNP–1350 (BioNumerik)
	Análogo de rebeccamicina (Exelixis)	CKD–602 (Chong Kun Dang)
	BBR–3576 (Novuspharrna)	KW–2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumorales	Dactinomicina (actinomicina D)	Amonafide
	Doxorrubicina (adriamicina)	Azonafide
		Antrapirazol

	Desoxirrubicina Valrubicina Daunorrubicina (daunomicina) Epirrubicina Terarrubicina Idarrubicina Rubidazona Plicamicinp Porfiromicina Cianomorfolinodoxorrubicina Mitoxantrona (novantrona)	Oxantrazol Losoxantrona Sulfato de bleomicina (Blenoxan) Ácido de bleomicina Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN–10755 (Menarini) GPX–100 (Gem Pharmaceuticals)
Agentes antimitóticos	Paclitaxel Docetaxel Colchicina Vinblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina Dolastatina 10 (NCI) Rizoxina (Fujisawa) Mivobulina (Warner–Lambert) Cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilona B (Novartis)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG–TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER–86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Isohomohalicondrina–B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG–Paclitaxel (Enzon)

	T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre) Auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	AZ10992 (Asahi) !DN–5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepotilona B (BMS) BNP– 7787 (BioNumerik) Profármaco CA–4 (OXiGENE) Dolastatina–10 (NrH) CA–4 (OXiGENE)
Inhibidores de aromatasa	Aminoglutetimida Letrozol Anastrazol Formestano	Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM–511 (Yamanouchi)
Inhibidores de timidilatosintasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD–9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter Internaciónal) Albúmina + 32P (Isotope Soluciones) Timectacina (NewBiotics) Edotreotide (Novartis)	Mafosfamida (Baxter Internaciónal) Apaziquona (Spectrum Pharmaceuticals) O6–Bencilguanina (Paligent)
Inhibidores de far-	Arglabina (NuOncology Labs)	Tipifarnibe (Johnson & John-

nesiltransferasa	lonafarnibe (Schering–Plough) BAY–43–9006 (Bayer)	son) Alcohol perilílico (DOR Bio-Pharma)
Inhibidores de la bomba	CBT–1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS–209 (Schering AG)	Triclorhidrato de zosuquidar (Eli Lilly) Dicitrato de biricodar (Vertex)
Inhibidores de la histonaacetil–transferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS–275 (Schering AG)	Pivaloiloximetilbutirato (Titan) Depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de metaloproteinasa / inhibidores de la ribonucleósido reductasa	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Maltolato de galio (Titan) Triapina (Vion)	CMT –3 (CollaGenex) BMS–275291 (Celltech) Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health)
Agonistas/ antagonistas de TNF–alfa	Virulizina (Lorus Therapeutics) CDC–394 (Celgene)	Revimide (Celgene)
Antagonistas del receptor de endotelina–A	Atrasentano (Abbot) ZD–4054 (AstraZeneca)	YM–598 (Yamanouchi)
Agonistas del receptor de ácido re-	Fenretinide (Johnson & Johnson)	Alitretinoína (Ligand)

tinoico	LGD–1550 (Ligand)	
Inmunomoduladores	Interferón Oncófago (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna antiadenocarcinoma (Biomira) CTP–37 (AVI BioPharma) JRX–2 (Immuno–Rx) PEP–005 (Peplin Biotech) Vacuna Synchrovax (CTL Immuno) Vacuna antimelanoma (CTL Immuno) Vacuna p21–RAS (GemVax)	Terapia con dexosoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF–154 (Tragen) Vacuna anticáncer (Intercell) Norelina (Biostar) BLP–25 (Biomira) MGV (Progenics) 13–Aletina (Dovetail) CLL–Thera (Vasogen)
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógenos Estrógenos conjugados Etinilestradiol Clorotrianiseno Idenestrol Hidroxiprogesteroncaproato Medroxiprogesterona Testosterona Propionato de testosterona Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilstilbestrol	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolida Goserelina Leuporelina Cetrorelix Bicalutamida Flutamida Octreotida Nilutamida

	Megestrol	Mitotano
	Tamoxifeno	P–04 (Novogen)
	Toremofina	2–Metoxiestradiol (EntreMed)
	Dexametasona	Arzoxifeno (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	Talaporfina (Light Sciences)	Pd–Bacteriofeoforbida (Yeda)
	Theralux (Theratechnologies)	Texafirina de lutecio (Pharmacyclics)
	Motexafina gadolinio (Pharmacyclics)	Hipericina
Inhibidores de tirosina quinasa	Imatinib (Novartis)	Kahalid F (PharmaMar)
	Leflunomida (Sugen/Pharmacia)	CEP– 701 (Cephalon)
	ZDI839 (AstraZeneca)	CEP–751 (Cephalon)
	Erlotinib (Oncogene Science)	MLN518 (Millenium)
	Canertjnib (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)	
Otros agentes	SR–27897 (inhibidor de	BCX–1777 (inhibidor de

	CCK–A, Sanofi–Synthelabo)	PNP, BioCryst)
	Tocladesina (agonista de AMP cíclico, Ribapharm)	Ranpirnasa (estimulante de 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 de reducción, SRI Internaciónal)
	P54 (inhibidor de COX–2, Phytopharm)	N–Acetilcisteína (agente de reducción, Zambon)
	CapCell™ (estimulante 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 minodrónico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi)
	Histamina (agonista del receptor de histamina–H2, Maxim)	Indisulam (estimulante de p53, Eisai)
	Tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm)	Aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar)
	Cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA)	Rituximab (anticuerpo de CD20, Genentech)
	SR–31747 (antagonista de	Gemtuzumab (anticuerpo de

	IL–1, Sanofi–Synthelabo)	CD33, Wyeth Ayerst)
	CCI–779 (inhibidor de mTOR	PG2 (mejorador de hemato-
	quinasa, Wyeth)	poyesis, Pharmagenesis)
	Exisulind (inhibidor de PDE–	Immunol™ (irrigación oral de
	V, Cell Pathways)	triclosano, Endo)
	CP–461 (inhibidor de PDE–	Triacetiluridina (profármaco
	V, Cell Pathways)	de uridina, Wellstat)
	AG–2037 (inhibidor de	SN–4071 (agente sarcoma-
	GART, Pfizer)	toso, Signature BioScience)
	WX–UK1 (inhibidor de acti-	TransMID–107™ (Immuno-
	vador de plasminógeno, Wi-	toxine, KS Biomedix)
	lex)	PCK–3145 (mejorador de la
	PBI–1402 (estimulante de	apoptosis, Procyon)
	PMN, ProMetic LifeSciences)	Doranidazol (mejorador de la
	Bortezomib (inhibidor de pro-	apoptosis, Pola)
	teasoma, Millennium)	CHS–828 (agente citotóxico,
	SRL–172 (estimulante de	Leo)
	células T, SR Pharma)	Ácido trans–retinoico (dife-
	TLK–286 (inhibidor de gluta-	renciador, NIH)
	tión–S–transferasa, Telik)	MX6 (mejorador de la apop-
	PT–100 (agonista del factor	tosis, MAXIA)
	de crecimiento, Point Thera-	Apomina (mejorador de la
	peutics)	apoptosis, ILEX Oncology)
	Midostaurina (inhibidor de	Urocidina (mejorador de la
	PKC, Novartis)	apoptosis, Bioniche)
	Briostatina–1 (estimulante	Ro–31–7453 (mejorador de
	PKC, GPC Biotech)	la apoptosis, La Roche)
	CDA–II (mejorador de la	Brostalicina (mejorador de la
	apoptosis, Everlife)	apoptosis, Pharmacia)

	SDX–101 (mejorador de la apoptosis, Salmedix) Ceflatonina (mejorador de la apoptosis, ChemGenex)

En una forma de realización preferida, un producto de la invención se administra en combinación con uno o varios agentes antitumorales conocidos, tales como los siguientes: moduladores del receptor de estrógenos, moduladores del receptor de andrógenos, moduladores del receptor de retinoides, citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la prenil proteína transferasa, inhibidores de la HMG–CoA–reductasa, inhibidores de la HIV proteasa, inhibidores de la transcriptasa inversa, inhibidores de la angiogénesis.

Los productos de la invención son muy apropiados, en particular, para administrar en combinación con radioterapia. Los efectos sinérgicos de la inhibición de VEGF en combinación con radioterapia son bien conocidos por el especialista en el arte (documento WO 00/61186).

La expresión "moduladores de receptores de estrógenos" en el curso de la presente invención se refiere a compuestos que intervienen o inhiben la unión de estrógenos con el receptor, independientemente del modo de acción. Los ejemplos no limitativos de moduladores de receptores de estrógenos incluyen, pero sin limitación, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY 117081, toremifeno, fulvestrant, propanoato de 4–[7–(2,2–dimetil–1–oxopropoxi–4–metil–2–[4–[2–(1–piperidinil)etoxi]fenil]–2H–1–benzopiran–3–il]fenil–2,2–dimetilo, 4,4'–dihidroxibenzofenon–2,4–dinitrofenilhidrazona y SH646

La expresión "moduladores de receptores de andrógenos" en el curso de la presente invención se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de andrógenos con el receptor de andrógenos, independientemente de modo de acción. Los ejemplos no limitativos de moduladores de receptores de andrógenos son finasterida y otros inhibidores de 5–alfa–reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona.

La expresión "moduladores de receptores de retinoides" en el curso de la presente invención se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de retinoides con el receptor de retinoides, independientemente de modo de acción. Los ejemplos no limitativos

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

La expresión "citotóxicos" en el curso de la presente invención se refiere a compuestos que producen primariamente la muerte celular a través de una acción directa sobre la o las funciones celulares o que interfieren o inhiben la miosis celular, tales como agentes alquilantes, factores de necrosis tumoral, agentes intercalantes, inhibidores de microtubulina e inhibidores de la topoisomerasa. Los ejemplos de agentes citotóxicos incluyen, pero sin limitación, tirapazimina, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromodulcita, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, oxaliplatino, temozolomida, heptaplatino, estramustina, tosilato de improsulfano, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irofulveno, dexifosfamida, cis–amindicloro(2–metilpiridin)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, tetracloruro de (trans,trans,trans)–bis–mu–(hexan–1,6–diamin)–mu–[diamin–platino (II)]bis[diamin(cloro)platino (II)], diarizidinilespermina, trióxido de arsénico, 1–(11–dodecilamino–10–hidroxiundecil)–3,7–dimetilxantina, zorrubicina, idarrubicina, daunorrubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarrubicina, pinafida, valrrubicina, amrubicina, antineoplastona, 3'–desamino–3'–morfolino–13–desoxo–10–hidroxicarminomicina, annamicina, galarrubicina, elinafida, MEN10755 y 4–desmetoxi–3–desamino–3–aziridinil–4–metilsulfonil–daunorrubicina (ver el documento WO 00/50032).

Los ejemplos no limitativos de inhibidores de la microtubulina incluyen paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'–dideshidro–4'–desoxi–8'–norvincaleucoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isecionato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6–pentafluoro–N–(3–fluoro–4–metoxifenil)bencensulfonamida, anhidrovinblastina, N,N–dimetil–L–valil–L–valil–N–metil–L–valil–L–prolil–L–prolinet–butilamida, TDX258 y BMS188797.

Los ejemplos no limitativos de inhibidores de topoisomerasa son, por ejemplo, topotecano, hicaptamina, irinotecano, rubitecano, 6–etoxipropionil–3',4'–O–exobencilidenchartreusina, 9–metoxi–N,N–dimetil–5–nitropirazolo[3,4,5–kl]acridin–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, lurtotecano, 7–[2–(N–isopropilamino)etil]–(20S)camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, fosfato de etopósido, tenipósido, sobuzoxano, 2'–dimetilamino–2'–deoxietopósido, 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–hidroxietilaminometil)–6H–pirazolo[4,5,1–de]acridin–6–ona, N–[1–[2–(dietilamino)etilamino]–7–metoxi–9–oxo–9H–tioxanten–4–ilmetil]formamida, N–(2–(dimetilamino)etil)acridin–4–carboxamida, 6–[[2–(dimetilamino)etil]amino]–3–hidroxi–7H–indeno[2,1–c]quinolin–7–ona y dimesna.

Los ejemplos no limitativos de agentes antiproliferativos son oligonucleótidos antisentido de ARN y ADN como ser G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 e INX3001, así como los antimetabolitos como ser 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–manoheptopiranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4–[2–amino–4–oxo–4,6,7,8–tetrahidro–3H–pirimidino[5,4–b]–1,4–tiazin–6–il–(S)–etil]–2,5–tienoil–L–glutámico, aminopterina, 5–fluorouracilo, alanosina, éster etílico del ácido 11–acetil–8–(carbamoiloximetil)–4–formil–6–metoxi–14–oxa–1,11–diazatetraciclo(7,4,1,0,0)tetradeca–2,4,6–trien–9–ilacético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxana, meciónинasa, 2'–ciano–2'–desoxi–N4–palmitoil–1–B–D–arabinofuranosilcitosina y 3–aminopiridin–2–carboxaldehído tiosemicarbazona.

Los "agentes antiproliferativos" también comprenden otros anticuerpos monoclonales contra los factores de crecimiento tal como se ejemplificaron ya bajo "inhibidores de la an-

giogénesis", como ser trastuzumab, así como genes supresores de tumores tales como p53.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención (tal como se describen en la presente) se pueden administrar por cualquier medio que logre su fin propuesto. Por ejemplo, la administración puede ser por vía oral, parenteral, tópica, enteral, intravenosa, intramuscular, inhalatoria, nasal, intraarticular, intraespinal, transtraqueal, transocular, subcutánea, intraperitoneal, transdérmica o bucal. Alternativa o concurrentemente, la administración puede ser por la vía oral. La dosis administrada dependerá de la edad, la 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. La administración oral se prefiere en especial.

Las formas de dosificación adecuadas incluyen, sin limitaciones cápsulas, comprimidos, pastillas, grageas, semisólidos, polvos, gránulos, supositorios, ungüentos, cremas, lociones, inhalantes, inyecciones, cataplasmas, geles, cintas, gotas oculares, soluciones, jarabes, aerosoles, suspensiones, emulsiones, que se pueden producir de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, por ejemplo tal como se describe a continuación:

comprimidos:

mezcla de ingrediente/s activos y auxiliares, compresión de dicha mezcla en comprimidos (compresión directa), opcionalmente granulación de parte de la mezcla antes de la compresión.

cápsulas:

mezcla de ingrediente/s activos y auxiliares para obtener un polvo fluido, opcionalmente granular el polvo, llenar el polvo/granulado en cápsulas abiertas, tapar las cápsulas.

semisólidos (ungüentos, geles, cremas):

disolver/dispersar el ingrediente activo en un portador acuoso u oleoso; luego mezclar la fase acuosa/oleosa con una fase oleosa/acuosa complementaria, homogeneización (solo de cremas).

supositorios (rectal y vaginal):

disolver/dispersar el ingrediente activo en un material portador licuado por calor (rectal: ma-

terial portador generalmente es una cera; vaginal: el portador normalmente es una solución calentada de un agente gelante), moldear dicha mezcla en formas de supositorios, atemperar y retirar los supositorios de las formas.

aerosoles:

disolver/dispersar el ingrediente activo en un propulsor, embotellar dicha mezcla en un atomizador.

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 técnica, que transfieren uno o más productos de la invención en una forma de dosificación adecuada para la administración a un paciente que necesite dicho tratamiento. Usualmente, la transferencia de uno o más productos de la invención a dicha forma de dosificación comprende la adición de uno o más compuestos, seleccionados del grupo que consiste en portadores, excipientes, auxiliares e ingredientes activos farmacéuticos distintos de los productos de la invención. Las etapas de procesamiento adecuadas incluyen, sin limitaciones combinar, moler, mezclar, granular, disolver, dispersar, homogeneizar, moldear y/o comprimir los respectivos ingredientes activos y no activos. Los medios mecánicos para realizar dichas etapas de procesamiento son conocidos en la técnica, por ejemplo de Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5.ª Edición. Al respecto, los ingredientes activos de preferencia son al menos un producto de acuerdo con la presente invención y uno o más compuestos adicionales distintos de los productos de la invención, que muestran valiosas propiedades farmacéuticas, de preferencia los agentes activos farmacéuticos distintos de los productos de la invención, que se describen en la presente.

Son particularmente adecuados para el uso oral los comprimidos, píldoras, comprimidos recubiertos, cápsulas, polvos, gránulos, jarabes, jugos o gotas, son adecuados para uso rectal los supositorios, son adecuados para uso parenteral las soluciones, de preferencia soluciones basadas en agua o aceite, también las suspensiones, emulsiones o implantes, y son adecuados para uso tópico los ungüentos, cremas o polvos. Los productos de la invención también se pueden liofilizar y los liofilizados obtenidos se pueden usar, por ejemplo, para la preparación de preparaciones inyectables. Las preparaciones indicadas se pue-

den esterilizar y/o comprender auxiliares, tales como lubricantes, conservantes, estabilizantes y/o agentes humectantes, emulsionantes, sales para modificar la presión osmótica, sustancias buffer, colorantes, saborizantes y/o una pluralidad de otros ingredientes activos, por ejemplo una o más vitaminas

Los excipientes adecuados son sustancias orgánicas o inorgánicas adecuadas para la administración enteral (por ejemplo oral), parenteral o tópica y que no reaccionan con los productos de la invención, por ejemplo 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 y/o vaselina.

Si se desea, se pueden agregar agentes desintegrantes tales como los almidones antes mencionados y también carboximetilalmidón, polivinilpirrolidona, agar o ácido algínico o una de sus sales, tales como alginato de sodio. Los auxiliares incluyen, sin limitación, agentes reguladores de flujo y lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sus sales, tales como estearato de magnesio o estearato de calcio y/o polietilenglicol. Los núcleos de grageas se proveen con cubiertas adecuadas, que, si se desea, son resistentes a los jugos gástricos. Con este fin, se pueden usar soluciones concentradas de sacáridos, que opcionalmente pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y adecuados solventes orgánicos o mezclas de solventes. A fin de producir cubiertas resistentes a los jugos gástricos o proveer una forma de dosificación que provea la ventaja de la acción prolongada, el comprimido, gragea o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y uno externo, en donde este último está en la forma de una cubierta sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite al componente interno pasar intacto al duodeno o ser retrasado en la liberación. Se pueden usar diversos materiales para dichas capas o cubiertas entéricas, en

donde dichos materiales incluyen una cantidad de ácidos poliméricos y se pueden usar mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como lacas, alcohol acetílico, soluciones de preparaciones de celulosa adecuadas tales como ftalato de acetilcelulosa, acetato de celulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Las sustancias colorantes o pigmentos se pueden añadir a los comprimidos o las cubiertas de las grageas, por ejemplo, para la identificación o para caracterizar combinaciones de las dosis de compuesto activo.

Las sustancias portadoras adecuadas son sustancias orgánicas o inorgánicas adecuadas para la administración enteral (por ejemplo oral) o parenteral o la aplicación tópica y no reaccionan con los nuevos compuestos, por ejemplo agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, poletilenglicoles, gelatina, hidratos de carbono tales como lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco y vaselina. En particular, los comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, jarabes, suspensiones, gotas o supositorios se usan para administración enteral, las soluciones, de preferencia soluciones oleosas y acuosas, además las suspensiones, emulsiones o implantes, se usan para administración parenteral, y los ungüentos, cremas o polvos se usan para aplicación tópica. Los productos de la invención también se pueden liofilizar y los liofilizados obtenidos se pueden usar, por ejemplo, para la producción de preparaciones inyectables.

Las preparaciones indicadas se pueden esterilizar y/o pueden contener excipientes tales como lubricantes, conservantes, estabilizantes y/o agentes humectantes, emulsionantes, sales para modificar la presión osmótica, sustancias buffer, colorantes, saborizantes y/o aromatizantes. Si se desea, también pueden contener uno o más de otros compuestos activos, por ejemplo una o más vitaminas.

Otras preparaciones farmacéuticas que se pueden usar oralmente incluyen cápsulas a presión de gelatina, además de cápsulas blandas selladas de gelatina y un plastificante tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas a presión pueden contener los compuestos activos en la forma de gránulos, que se pueden mezclar con rellenos tales como lactosa, ligadores tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En las cápsulas blandas, los compuestos activos de preferencia se disuelven o suspenden en líquidos adecuados tales como ácidos grasos o parafina líqui-

da. Además, se pueden añadir estabilizantes.

Las formas líquidas en las cuales las nuevas composiciones de la presente invención se pueden incorporar por administración oral incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente saborizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones saborizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de maní, además de elixires y similares vehículos farmacéuticos. Los agentes dispersantes o de suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma hidrosoluble, por ejemplo, sales hidrosolubles y soluciones alcalinas. Además, se pueden administrar suspensiones de los compuestos activos como suspensiones inyectables oleosas adecuadas. Los solventes o vehículos lipofílicos adecuados incluyen aceites grasos, aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, por ejemplo, oleato de etilo o triglicéridos o polietilenglicol–400 (los compuestos son solubles en PEG–400).

Las suspensiones inyectables acuosas pueden contener sustancias que incrementan la viscosidad de la suspensión, incluso, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, sorbitol y/o dextrano, opcionalmente la suspensión también puede contener estabilizantes.

Para la administración como rocío de inhalación, es posible usar rocíos en los cuales el ingrediente activo se disuelve o suspende en un gas propulsor o mezcla de gas propulsora (por ejemplo, CO_2 o clorofluorocarbonos). El ingrediente activo se usa aquí con ventaja en forma micronizada, en cuyo caso pueden estar presentes uno o más solventes adicionales fisiológicamente aceptables, por ejemplo etanol. Las soluciones para inhalación se pueden administrar con la ayuda de inhaladores convencionales.

Las posibles preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía rectal incluyen, por ejemplo, supositorios que consisten en una combinación de uno o más de los compuestos activos con una base de supositorio. Las bases de supositorio adecuadas son, por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos, o hidrocarburos de parafina. Además, tam-

bién es posible usar cápsulas rectales de gelatina que consisten en una combinación de compuestos activos con una base. Los posibles materiales de base incluyen, por ejemplo, triglicéridos líquidos, polietilenglicoles o hidrocarburos de parafina.

Para el uso en medicina, los productos de la presente invención estarán en la forma de sales farmacéuticamente aceptables. Otras sales, sin embargo, pueden ser útiles en la preparación de los productos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los productos de la invención incluyen sales por adición de ácido que, por ejemplo se pueden formar al mezclar una solución del producto de acuerdo con la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los productos de la invención portan un residuo ácido, sus sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de calcio o magnesio; y sales formadas con bases orgánicas adecuadas, por ejemplo sales de amonio cuaternario.

Las preparaciones farmacéuticas se pueden emplear como medicamentos en medicina humana y veterinaria. Tal como se usa en la presente, el término "cantidad efectiva" significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que causará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano, por ejemplo, buscada por un investigador o clínico. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" significa cualquier cantidad que, comparada con un correspondiente sujeto que no recibió dicha cantidad, da por resultado una mejoría de tratamiento, curación, prevención o alivio de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o un descenso de la tasa de avance de una enfermedad o trastorno. La expresión también incluye en su alcance las cantidades efectivas para mejorar la función fisiológica normal. Dicha cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más de los productos de la invención es conocida por el experto en la técnica o puede ser determinada fácilmente mediante métodos estándar conocidos en la técnica.

Los productos de la invención y las sustancias farmacológicamente activas adiciona-

les se administran de manera análoga a las preparaciones comerciales. Usualmente, las dosis adecuadas que son terapéuticamente efectivas están en el rango entre 0,0005 mg y 1000 mg, de preferencia entre 0,005 mg y 500 mg y especialmente entre 0,5 y 100 mg por dosis unitaria. La dosis diaria de preferencia está entre aproximadamente 0,001 y 10 mg/kg de peso corporal.

Los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que dichos niveles de dosis pueden variar en función del compuesto específico, la severidad de los síntomas y la susceptibilidad del sujeto a los efectos secundarios. Algunos de los compuestos específicos son más potentes que otros. Las dosis preferidas para determinado compuesto son determinadas con facilidad por los expertos en la técnica por diversos medios. Un medio preferido consiste en medir la potencia fisiológica de determinado compuesto.

A los fines de la presente invención, se consideran comprendidas todas las especies mamíferas. En una forma de realización preferida, dichos mamíferos están seleccionados del grupo que consiste en "primate, humano, roedor, equino, bovino, canino, felino, animales domésticos, ganado vacuno, ganado en pie, mascotas, vaca, oveja, cerdo, cabra, caballo, pony, burro, burdégano, mula, liebre, conejo, gato, perro, conejillo de Indias, hámster, rata, ratón". Con mayor preferencia, tales mamíferos son humanos. Los modelos animales son de interés para investigaciones experimentales, proveyendo un modelo para el tratamiento de enfermedades humanas.

Sin embargo, las dosis específicas para cada paciente individual dependen, de múltiples factores, por ejemplo de la eficacia de los compuestos específicos empleados, de la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, el tipo de dieta, el tiempo y la vía de administración, la tasa de excreción, el tipo de administración y la forma de dosificación que se administra, la combinación farmacéutica y la severidad del trastorno particular al que se relaciona la terapia. La dosis efectiva terapéutica específica para el paciente individual se puede determinar con facilidad por experimentación de rutina, por ejemplo por el médico, que aconseja o atiende el tratamiento terapéutico.

En el caso de muchos trastornos, la susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos objeto se puede determinar mediante pruebas in vitro. Gene-

ralmente se combina un cultivo de las células combinado con un compuesto objeto en concentraciones variables durante un periodo suficiente para permitir que los agentes activos muestren una reacción pertinente, usualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para las pruebas in vitro, se pueden usar células cultivadas provenientes de una muestra de biopsia.

El objeto de la presente invención se ha solucionado sorprendentemente en otro aspecto al proveer un proceso para fabricar la modificación cristalina A1 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 que comprende las etapas:

(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,

(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 etérica de ácido clorhídrico, opcionalmente con agitación,

(c) 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,

(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 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.

En el curso 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 pa-

ra una etapa de proceso dada o subetapa que es independiente de cualquier otra "temperatura elevada" y que puede ser cualquier temperatura dentro del rango de temperaturas desde "superior a la temperatura ambiente" hasta "temperatura de ebullición" de determinado solvente o mezcla de solventes y/o "temperatura de fusión" de determinado sólido, educto, intermediario o producto o sus mezclas correspondientes, a presión estándar (aprox. 1000 hPa / 1000 mbar), cualquiera se aplique, siempre que dicha cualquier temperatura no de por resultado la descomposición del producto, intermediarios y/o eductos del proceso individual.

En el curso de la presente invención, todas las temperaturas específicas generales e individuales dadas en la presente, por ejemplo como parte de las diversas etapas y subetapas del proceso, se refieren a las temperaturas a presión estándar (aprox. 1000 hPa / 1000 mbar). Es bien conocido por el experto en la técnica que la reducción o el incremento de la presión afecta las temperaturas específicas generales e individuales dadas en la presente, es decir, una reducción de presión conducirá a reducir las respectivas temperaturas, mientras que un incremento resultará en mayores temperaturas respectivas. Se incluye en el conocimiento de los expertos en la técnica la adopción de las etapas y subetapas descritas en la presente para reducir y elevar las presiones, es decir, adoptar las respectivas temperaturas en consecuencia. Dichos procesos adoptados por temperatura pertenecen al alcance y el espíritu de la presente invención.

En el curso 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, con preferencia 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), las cuales incluyen, sin limitaciones, acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencensulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, bampforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dihidrógeno–fosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, galacterato, galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato,

hippurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2–hidroxietansulfonato, yoduro, isocianato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metansulfonato, metilbenzoato, monohidrógeno–fosfato, 2–naftalinsulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3–fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato y toluensulfonato.

En el curso de la presente invención, el término "un solvente o una mezcla de solventes" se refiere a malquiera y todos los solventes, con preferencia solventes orgánicos y agua, con mayor preferencia solventes orgánicos farmacéuticamente aceptables y agua, los cuales incluyen, sin limitaciones, agua, metanol, etanol, 2–propanol, n–btanol, iso–butanol, acetona, metiletilcetona, acetato de etilo, 1,4–dioxano, éter dietílico, MTBE, THF, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, DMF, ciclohexano, ciclopentano, n–hexano, n–heptano, n–pentano, tolueno, o–xileno, p–xileno, DMSO, piridina, ácido acético, anisol, acetato de butilo, cumeno, formiato de etilo, ácido fórmico, acetato de iso–butilo, acetato de isopropilo, acetato de metilo, 3–metil–1–butanol, metilisobutilcetona, 2–metil–1–propanol, 1–pentanol, acetato de propilo, etilenglicol y 1–metil–2–pirrolidon, así como todas y cualquiera de las mezclas de dos o más de dichos solventes, con preferencia mezclas binarias, con mayor preferencia mezclas binarias de agua y un solvente orgánico farmacéuticamente aceptable.

El objeto de la presente invención se ha solucionado sorprendentemente en otro aspecto al proveer un proceso para fabricar la modificación cristalina NF6 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 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.

El objeto de la presente invención se ha solucionado sorprendentemente en otro aspecto al proveer un proceso para fabricar la modificación cristalina NF4 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 que comprende las etapas de:

(a) dispersar la forma cristalina NF3 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 sobre una superficie, con preferencia una superficie con borde de un container, con mayor preferencia de una placa de Petri y con posterioridad incubarla en un gabinete de secado (presión ambiente) con temperatura definida, con preferencia 50–120% de humedad relativa (RH), con mayor preferencia 60–100 °C, durante una o más horas.

El objeto de la presente invención se ha solucionado sorprendentemente en otro aspecto al proveer un proceso para fabricar la modificación cristalina H1 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 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,

(c1) calentar la dispersión resultante de la etapa (b) a la temperatura elevada T1, con prefe-

62

rencia 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 aún más, 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.

El objeto de la presente invención se ha solucionado sorprendentemente en otro aspecto al proveer un proceso para fabricar la modificación cristalina H1 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 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 sepa-

ración 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.

El objeto de la presente invención se ha solucionado sorprendentemente en otro aspecto al proveer un proceso para fabricar la modificación cristalina NF3 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 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.

El objeto de la presente invención se ha solucionado sorprendentemente en otro aspecto al proveer un proceso para fabricar la modificación cristalina NF3 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 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 agita-

ción,

(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.

El objeto de la presente invención se ha solucionado sorprendentemente en otro aspecto al proveer un proceso para fabricar la modificación cristalina NF2 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 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 de ácido clorhídrico, opcionalmente con agitación,

(c) 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, a 60 °C, opcionalmente con agitación,

(d) enfriar la solución o dispersión obtenida hasta 20–40 °C, con preferencia 35 °C,

(e) extraer el solvente por evaporación, con preferencia en un evaporador rotatorio, opcionalmente al vacío, hasta que se inicia la cristalización,

(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 por lavado posterior con un solvente, con preferencia agua, sin secado ulterior.

El objeto de la presente invención se ha solucionado sorprendentemente en otro aspecto al proveer un proceso para fabricar la modificación cristalina NF2 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 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 modificación cristalina A1 sobre una superficie, con preferencia una superficie con borde de un contenedor, con mayor preferencia de una placa de Petri y con posterioridad incubarla en un desecador sellado sobre agua o soluciones salinas acuosas con humedad relativa definida

(RH), con preferencia 80–100% RH, con mayor preferencia 94–100% RH, durante una o más días o semanas.

El objeto de la presente invención se ha solucionado sorprendentemente en otro aspecto al proveer 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,

(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, 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,

(c) enfriar la dispersión de la etapa (b) hasta temperatura ambiente, opcionalmente con agitación e incubarla 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 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.

El objeto de la presente invención se ha solucionado sorprendentemente en otro aspecto al proveer 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,

(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, 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,

(c) 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 enfriar, 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,

(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 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.

En una forma de realización preferida, se provee 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 de acuerdo con los aspectos y las formas de realización anteriores, 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: "sales de cloruro de metal alcalino, tales como NaCl, KCl y LiCl; sales de cloruro de metal alcalinotérreo, tales como $CaCl_2$ y $MgCl_2$; sales de cloruro de amonio (NH_4Cl), sales de cloruro de amonio cuaternario orgánico, tales como cloruro de etanolamonio y cloruro de dietilamonio; sal de cloruro de metal de transición, tales como $FeCl_2$ y $CuCl_2$".

El objeto de la presente invención se ha solucionado sorprendentemente en otro aspecto al proveer 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) recristalizar 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.

Los procesos para fabricar las 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 anhidrato, hidrato y monohidrato, en particular 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, sorprendentemente están caracterizados por una superior calidad del producto debido a la cristalización de solventes acuosos o mezclas de solventes acuosos, con preferencia agua. Además, estos procesos sorprendentemente están caracterizados por rendimientos superiores así como mayor estabilidad del producto. En particular, 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 representa la modificación cristalina termodinámicamente más estable que no se convierte en modificaciones cristalinas menos estables durante el almacenamiento como formulación farmacéutica.

Breve descripción de los dibujos

La **Figura 1** representa el difractograma de polvos por rayos X de la modificación cristalina A1 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.

La **Figura 2** representa el espectro FT–IR de la modificación cristalina A1 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.

La **Figura 3** representa el espectro FT–Raman de la modificación cristalina A1 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.

La **Figura 4** representa el perfil de barrido DSC (Perkin–Elmer Diamond DSC, 5 K/min, purgado de gas nitrógeno 50 mL/min) de la modificación cristalina A1 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.

La **Figura 5** representa el perfil de barrido TGA (Perkin–Elmer Pyris TGA1, 5 K/min, purgado de gas nitrógeno 50 mL/min) de la modificación cristalina A1 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.

La **Figura 6** representa la isoterma de absorción de vapor de agua (25 °C) (SMS DVS 1) de la modificación cristalina A1 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.

La **Figura 7** representa el difractograma de polvos por rayos X de la modificación cristalina H1 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.

La **Figura 8** representa el espectro FT–IR de la modificación cristalina H1 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.

La **Figura 9** representa el espectro de FT–Raman de la modificación cristalina H1 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.

La **Figura 10** representa el perfil de barrido DSC (Mettler–Toledo DSC 821, 5 K/min, purgado de gas nitrógeno 50 mL/min) de la modificación cristalina H1 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.

La **Figura 11** representa el perfil de barrido TGA (Perkin–Elmer Pyris TGA1, 5 K/min, purgado de gas nitrógeno 50 mL/min) de la modificación cristalina H1 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.

La **Figura 12** representa la isoterma de absorción de vapor de agua (25 °C) (SMS DVS Intrinsic) de la modificación cristalina H1 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.

La **Figura 13** representa el difractograma de polvos por rayos X de la modificación cristalina NF3 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.

La **Figura 14** representa el espectro FT–IR de la modificación cristalina NF3 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.

La **Figura 15** representa el espectro FT–Raman de la modificación cristalina NF3 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.

La **Figura 16** representa el perfil de barrido DSC (Mettler–Toledo DSC 821, 5 K/min, purgado de gas nitrógeno 50 mL/min) de la modificación cristalina NF3 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.

Figura 17 representa el perfil de barrido TGA (Perkin–Elmer Pyris TGA1, 5 K/min, purgado de gas nitrógeno 50 mL/min) de la modificación cristalina NF3 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.

La **Figura 18** representa la isoterma de absorción de vapor de agua (25 °C) (SMS DVS Advantage) de la modificación cristalina NF3 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.

La **Figura 19** representa el difractograma de polvos por rayos X 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.

La **Figura 20** representa los datos de la estructura cristalina única por rayos X 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 visto a lo largo del eje c.

La **Figura 21** representa el espectro FT–IR 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.

La **Figura 22** representa el espectro FT–Raman 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.

La **Figura 23** representa el perfil de barrido DSC (Mettler–Toledo DSC 821, 5 K/min, purgado de gas nitrógeno 50 mL/min) 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.

La **Figura 24** representa el perfil de barrido TGA (Mettler–Toledo TGA 851, 5 K/min, purgado de gas nitrógeno 50 mL/min) 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.

La **Figura 25** representa la isoterma de absorción de vapor de agua (25 °C) (SMS DVS Intrinsic) 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.

La **Figura 26** representa un difractograma de polvos por rayos X del compuesto "A7" de acuerdo con el Ejemplo 4 del documento PCT/EP2008/005508.

La **Figura 27** representa otro difractograma de polvos por rayos X del compuesto "A7" de acuerdo con el Ejemplo 4 del documento PCT/EP2008/005508.

La **Figura 28** representa el difractograma de polvos por rayos X de la modificación cristalina NF6 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.

La **Figura 29** representa el espectro FT–IR de la modificación cristalina NF6 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.

La **Figura 30** representa el espectro FT–Raman de la modificación cristalina NF6 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.

La **Figura 31** representa el perfil de barrido DSC (Mettler–Toledo DSC821, 5 K/min, purgado de gas nitrógeno 50 mL/min) de la modificación cristalina NF6 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.

La **Figura 32** representa el perfil de barrido TGA (Perkin–Elmer Pyris TGA1, 5 K/min, purgado de gas nitrógeno 50 mL/min) de la modificación cristalina NF6 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.

La **Figura 33** representa la isoterma de absorción de vapor de agua (25 °C) (SMS DVS Intrinsic) de la modificación cristalina NF6 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.

La **Figura 34** representa el difractograma de polvos por rayos X de la modificación cristalina NF4 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.

La **Figura 35** representa el difractograma de polvos por rayos X de la modificación cristalina NF2 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.

La **Figura 36** representa el perfil de barrido DSC (Mettler–Toledo DSC821, 5 K/min, purgado de gas nitrógeno 50 mL/min) de la modificación cristalina NF2 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.

La **Figura 37** representa el perfil de barrido TGA (Perkin–Elmer Pyris TGA1, 5 K/min, purgado de gas nitrógeno 50 mL/min) de la modificación cristalina NF2 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.

La **Figura 38** representa la isoterma de absorción de vapor de agua (25 °C) (SMS DVS Intrinsic) de la modificación cristalina NF2 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.

Aun sin más detalles, se supone que un experto en la técnica podrá usar la descripción anterior en el sentido más amplio. Las formas de realización de preferencia en consecuencia solo se deben considerar como divulgación descriptiva, lo cual de ninguna manera es limitante.

Los contenidos de todas las referencias citadas se incorporan en la presente por referencia en su totalidad. La invención se explica con mayor detalle por medio de los siguientes ejemplos sin estar restringidos, sin embargo, a ellos.

Ejemplos

Ejemplo 1:

Producción 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 en su modificación cristalina A1

Método 1

Aprox. 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. Después de la adición de aprox. 0,1 mL de solución de éter de HCl (10%), se formó una solución límpida, que se continuó agitando a 50 °C hasta que se inició la cristali-

zación. Se continuó con la agitación a temperatura ambiente hasta completar el proceso de cristalización. Los cristales obtenidos se filtraron y se lavaron con éter.

^{1}H–RMN (d_6–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 (bm, 2H), 7,73 (t, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,25 (bm, 2H), 8,38 (m, 2H), 8,67 (s, 2H), 9,90 (bs, 1H).

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

Método 2

Aprox. 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. Después de la adición de aprox. 2 mL de solución de éter de HCl(10%), se formó una solución límpida, que se continuó agitando a 50 °C hasta que se inició la cristalización. Se continuó con la agitación a temperatura ambiente hasta completar el proceso de cristalización. Los cristales obtenidos se filtraron y se lavaron con éter.

^{1}H–RMN (d_6–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 (bm, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,24 (bm, 2H), 8,39 (m, 2H), 8,66 (s, 2H), 10,05 (bs, 1H).

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

Ejemplo 2:

Producción 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 en su modificación cristalina H1

Método 1

Aprox. 44,75 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 430 mL de agua DI y se añadió aprox. 105 mL 1 N de solución acuosa de HCl. La dispersión se calentó a 60°C, para dar una solución opaca. La solución se enfrió hasta 35°C y se concentró en un evaporador rotatorio (sin vacío) hasta observar cristalización. La dispersión se enfrió en agua helada y finalmente se filtró. Los cristales se secaron al vacío a 70°C.

^{1}H–RMN (d_6–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 (bm, 2H), 7,71 (t, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,23 (bm, 2H), 8,38 (m, 2H), 8,66 (s, 2H), 9,98 (bs, 1H).

Cromatografía iónica: 6,4 % en peso Cl (equivalente a proporción molar ácido:base de 1,01 sobre la base de sal HCl con contenido de agua observado tal como se especifica más adelante).

Titulación de Karl–Fischer: 5,2 % en peso de agua.

Método 2

Aprox. 5,12 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 aprox. 44 mL de agua DI y aprox. 11 mL de solución acuosa 1N de HCl. La dispersión se colocó en baño ultrasónico hasta obtener solución límpida y luego se filtró. La solución límpida se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los cristales obtenidos se filtraron y se secaron.

^{1}H–RMN (d_6–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 (bm, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,23 (bm, 2H), 8,37 (m, 2H), 8,65 (s, 2H), 10,05 (bs, 1H).

Cromatografía iónica: 6,0 % en peso Cl (equivalente a proporción molar ácido:base de 0,97 con contenido de agua observado tal como se especifica más adelante).

Titulación de Karl–Fischer: 7,9 % en peso de agua.

Método 3

Aprox. 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 aprox. 3,9 mL de agua DI y aprox. 1,1 mL de solución acuosa 1N de HCl. La dispersión se calentó y la dispersión caliente (40–80 °C) se filtró para dar una solución límpida. La solución límpida se dejó a temperatura ambiente hasta el inicio de la cristalización después de aprox. 4 horas. La dispersión obtenida se filtró. Los cristales se lavaron con agua DI y se secaron al vacío.

^{1}H–RMN (d_6–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 (bm, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,25 (bm, 2H), 8,37 (m, 2H), 8,65 (s, 2H), 9,78 (bs, 1H).

Cromatografía iónica: 6,0 % en peso Cl (equivalente a proporción molar ácido:base de 0,95 con contenido de agua observado tal como se especifica más adelante).

Titulación de Karl–Fischer: 6,2 % en peso de agua.

Método 4

Aprox. 985 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 aprox. 8 mL de agua DI y aprox. 2,1 mL de solución acuosa 1 N de HCl. La dispersión se calentó y la dispersión caliente se filtró para obtener una solución límpida. La solución límpida se dejó a temperatura ambiente hasta que se inició la cristalización. Después de dejar el experimento durante la night, la dispersión resultante se filtró. Los cristales se lavaron con agua DI y se secaron al vacío.

^{1}H–RMN (d_6–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 (bm, 2H), 7,73 (t, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,24 (bm, 2H), 8,37 (m, 2H), 8,65 (s, 2H), 9,77 (bs, 1H).

Cromatografía iónica: 6,0 % en peso Cl (equivalente a proporción molar ácido:base de 0,97 con contenido de agua observado tal como se especifica más adelante).

Titulación de Karl–Fischer: 7,9 % en peso de agua.

Método 5

Aprox. 700 mg de la modificación cristalina H1 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 se dispersaron en aprox. 7 mL de agua DI, se agitó durante varios días a temperatura ambiente. La dispersión obtenida se filtró. Los cristales se lavaron con agua DI y se secaron al vacío.

^{1}H–RMN (d_6–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 (bm, 2H), 7,73 (t, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,24 (bm, 2H), 8,37 (m, 2H), 8,66 (s, 2H), 9,68 (bs, 1H).

Cromatografía iónica: 5,7 % en peso Cl (equivalente a proporción molar ácido:base de 0,90 con contenido de agua observado tal como se especifica más adelante).

Titulación de Karl–Fischer: 6,1 % en peso de agua.

Ejemplo 3:

Producción 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 en su modificación cristalina NF3

Método 1

Aprox. 1,1 g de modificación cristalina H1 de clorhidrato 3–(1–{3–[5–(1–metil–piperidin–4–ilmetoxi)–pirimidin–2–il]–bencil}–6–oxo–1,6–dihidro–piridazin–3–il)–benzonitrilo hidrato se dispersaron en aprox. 20 mL de etanol y se agitaron como suspensión a 40 °C durante varios días. La dispersión luego se filtró y los cristales obtenidos se lavaron con etanol y se secaron al vacío.

^{1}H–RMN (d_6–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 (bm, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,94 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,24 (bm, 2H), 8,38 (m, 2H), 8,65 (s, 2H), 10,52 (bs, 1H).

Cromatografía iónica: 6,0 % en peso Cl (equivalente a proporción molar ácido:base de 0,96 con contenido de agua observado tal como se especifica más adelante).

Titulación de Karl–Fischer: 6,6 % en peso de agua.

Método 2

Aprox. 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 aprox. 3,9 mL de agua DI y aprox. 1,1 mL de solución acuosa 1 N de HCl. La dispersión se calentó y la dispersión caliente se filtró para obtener a solución límpida. La solución límpida se dejó a temperatura ambiente hasta que se inició la cristalización. Después de aprox. 4 horas, la dispersión resultante se filtró. Los cristales se lavaron con agua DI y se secaron al vacío. Aprox. 346 mg de los cristales secos se dispersaron en aprox. 3 mL de etanol y se agitaron como suspensión a temperatura ambiente durante varios días. La dispersión luego se filtró y los cristales obtenidos se lavaron con etanol y se secaron al vacío.

^{1}H–RMN (d_6–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 (bm, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,24 (bm, 2H), 8,39 (m, 2H), 8,67 (s, 2H), 9,80 (bs, 1H).

Cromatografía iónica: 5,7 % en peso Cl (equivalente a proporción molar ácido:base de 0,92 con contenido de agua observado tal como se especifica más adelante).

Titulación de Karl–Fischer: 7,9 % en peso de agua.

Método 3

Aprox. 100 mg de 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 se dispersaron en aprox. 0,6 mL de metanol y se agitó como suspensión a temperatura ambiente a 1000 rpm durante 1 día. La dispersión luego se filtró y los cristales obtenidos se secaron en condiciones ambiente sobre el filtro.

^{1}H–RMN (d_6–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 (bm, 2H), 7,73 (t, 1H), 7,94 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,24 (bm, 2H), 8,39 (m, 2H), 8,66 (s, 2H), 9,77 (bs, 1H).

Cromatografía iónica: 5,6 % en peso Cl (equivalente a proporción molar ácido:base de 0,92 con contenido de agua observado tal como se especifica más adelante).

Titulación de Karl–Fischer: 9,6 % en peso de agua.

Método 4

Aprox. 1,1 g de 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 hidrato se dispersaron en aprox. 20 mL de etanol y se agitó como suspensión a 40 °C durante 1 día. La dispersión luego se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Los cristales obtenidos se lavaron con etanol y se secaron al vacío.

^{1}H–RMN (d_6–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 (bm, 2H), 7,73 (t, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,23 (bm, 2H), 8,37 (m, 2H), 8,65 (s, 2H), 9,70 (bs, 1H).

Cromatografía iónica: 5,3 % en peso Cl (equivalente a proporción molar ácido:base de 0,81 con contenido de agua observado tal como se especifica más adelante).

Titulación de Karl–Fischer: 2,0 % en peso de agua.

Ejemplo 4:

Producción 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 en su modificación cristalina H2

Método 1

Aprox. 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 aprox. 7 mL de acetona y se calentó. Se añadió aprox. 1,4 mL de solución acuosa 1 N de HCl, para dar una solución límpida con posterior inicio de la cristalización. La dispersión obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y con posterioridad se filtró. Los cristales obtenidos se secaron al vacío a 70 °C.

^{1}H–RMN (d_6–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 (bm, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,24 (bm, 2H), 8,38 (m, 2H), 8,65 (s, 2H), 9,82 (bs, 1H).

Cromatografía iónica: 5,9 % en peso Cl (equivalente a proporción molar ácido:base de 0,93 con contenido de agua observado tal como se especifica más adelante).

Titulación de Karl–Fischer: 5,5 % en peso de agua.

Método 2

Aprox. 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 aprox. 1,1 L de acetona y aprox. 237 mL de HCl 1 N acuoso. La dispersión se calentó a 60 °C durante 0,5 h, con posterior adición de aprox. 18,5 mL de agua DI. La dispersión luego se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La dispersión luego se filtró y los cristales obtenidos se lavaron con acetona y se secaron al vacío.

^{1}H–RMN (d_6–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 (bm, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,24 (bm, 2H), 8,38 (m, 2H), 8,65 (s, 2H), 10,30 (bs, 1H).

Cromatografía iónica: 6,7 % en peso Cl (equivalente a proporción molar ácido:base de 1,04 con contenido de agua observado tal como se especifica más adelante).

Titulación de Karl–Fischer: 3,7 % en peso de agua.

Método 3

Aprox. 1,04 kg 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 aprox. 9 L de agua DI y aprox. 2,27 L 1 N de HCl acuoso. La dispersión se calentó a 80 °C, con posterior filtración en caliente para dar una solución límpida. El filtrado se calentó a 78 °C y se enfrió lentamente durante la noche hasta 27 °C. La dispersión obtenida luego se enfrió hasta 20 °C y se filtró. Los cristales obtenidos se secaron al vacío a 55 °C.

^{1}H–RMN (d_6–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 (bm, 2H), 7,73 (t, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,24 (bm, 2H), 8,38 (m, 2H), 8,65 (s, 2H), 9,98 (bs, 1H).

Cromatografía iónica: 5,7 % en peso Cl (equivalente a proporción molar ácido:base de 0,91 con contenido de agua observado tal como se especifica más adelante).

Titulación de Karl–Fischer: 6,3 % en peso de agua.

Método 4

Aprox. 7,5 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 aprox. 65,5 g agua DI y aprox. 2,25 g de solución acuosa de HCl (25%). La dispersión se calentó a 90 °C, con posterior filtración en caliente para dar una solución límpida. El filtrado se calentó a 85 °C y lentamente se enfrió hasta 20 °C a 0,1 K/min. La dispersión obtenida se filtró a temperatura ambiente. Los cristales obtenidos se lavaron con agua DI y acetona y se secaron al vacío a 50 °C.

^{1}H–RMN (d_6–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 (bm, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,25 (bm, 2H), 8,38 (m, 2H), 8,65 (s, 2H), 9,74 (bs, 1H).

Cromatografía iónica: 5,7 % en peso Cl (equivalente a proporción molar ácido:base de 1,03 con contenido de agua observado tal como se especifica más adelante).

Titulación de Karl–Fischer: 5,7 % en peso de agua.

Ejemplo 5:

Producción 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 en su modificación cristali-

na NF6

Método 1

Aprox. 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 (base libre) se dispersaron en aprox. 75 mL de acetona. Después de la adición de aprox. 1,1 mL de solución acuosa de ácido clorhídrico, se produjo la precipitación. La dispersión luego se filtró y los cristales obtenidos se secaron al vacío a 65 °C.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO) δ = 10,28 (s br, 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 Cl (equivalente a proporción molar ácido:base de 0,98)

Titulación de Karl–Fischer: 0,8 % en peso de agua.

Ejemplo 6:

Producción 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 en su modificación cristalina NF4

Método 1

Aprox. 20 mg 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, modificación cristalina NF3, se colocaron en una cámara de temperatura de un instrumento de difracción de potencia de rayos X (PXRD). La muestra se calentó de 30 °C a 60 °C con incrementos de 10 °C, con tiempos de reposo aprox. de 30 minutos a cada temperatura.

Método 2

Aprox. 20 mg 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, modificación cristalina NF3, se dispersaron en una placa de Petri y se colocaron en una cabina de secado a 60 °C (presión ambiente) durante 4 horas.

Ejemplo 7:

Producción 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 en su modificación cristalina NF2

Método 1

Aprox. 44,8 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 aprox. 440 mL de agua. Después de la adición de 5 mL de ácido clorhídrico acuoso (1 N) y otros 90 mL de agua, la dispersión resultante se calentó a 60 °C. La solución obtenida se enfrió a 35 °C. El solvente se evaporó en un evaporador rotatorio a presión ambiente hasta el inicio de la cristalización. La dispersión obtenida luego se enfrió en baño de hielo y se filtró, sin ulteriores procedimientos de secado.

Método 2

Aprox. 50 mg 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 en su modificación cristalina A1 se dispersaron sobre una placa de Petri y se almacenaron en un desecador cerrado sobre agua DI pura (atmósfera de 100% de humedad relativa) durante 3 semanas.

Ejemplo 8:

Caracterización estructural y fisicoquímica 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 en su modificación cristalina A1

Se obtuvo un patrón de difracción de potencia de rayos X de la modificación cristalina A1 mediante técnicas estándar tal como se describe en la Farmacopea europea 6º Edición capítulo 2.9.33 y es caracterizado por el siguiente difractograma de polvos por rayos X (radiación Cu–Kα_1, λ = 1,5406 Å, Difractómetro Stoe StadiP 611 KL) que se muestra en la **Figura 1**.

La modificación cristalina A1 es caracterizada por los siguientes datos XRD:

Lista de picos del difractograma de polvos por rayos X:

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	3,91	22,7
14	3,82	23,3
15	3,65	24,3

La modificación cristalina A1 también fue caracterizada por espectroscopia IR y Raman. Los espectros FT–Raman y FT–IR se obtuvieron por técnicas estándar tal como se describe en la Farmacopea europea 6º Edición capítulo 2.02.24 y 2.02.48. Para la medición de los espectros FT–IR y FT–Raman se usó un espectrómetro Bruker Vector 22 y Bruker RFS 100. Los espectros FT–IR se corrigieron respecto de la línea de base usando software Bruker OPUS. Los espectros FT–Raman se normalizaron con vector usando el mismo software.

Se obtuvo un espectro FT–IR usando un pellet KBr como técnica de preparación de la muestra. El espectro FT–IR se muestra en la **Figura 2** y las posiciones de banda se dan a continuación.

Posiciones de banda IR de la modificación cristalina A1 $\pm$2 cm^{-1} (intensidad relativa*)

2951 cm^{-1} (w), 2914 cm^{-1} (w), 2472 cm^{-1} (w), 2224 cm^{-1} (w), 1671 cm^{-1} (s), 1597 cm^{-1} (w), 1579 cm^{-1} (m), 1548 cm^{-1} (w), 1433 cm^{-1} (s), 1281 cm^{-1} (m), 1153 cm^{-1} (w), 1059 cm^{-1} (w), 1012 cm^{-1} (w), 905 cm^{-1} (w), 846 cm^{-1} (w), 822 cm^{-1} (w), 761 cm^{-1} (w), 697 cm^{-1} (w)

*"s" = fuerte (transmitancia $\leq$ 50 %), "m" = media (50 % < transmitancia $\leq$ 70 %), "w" = débil

(transmitancia > 70 %)

Se muestra un espectro FT–Raman en la **Figura 3** y las posiciones de banda se dan a continuación.

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

3057 cm^{-1} (m), 2960 cm^{-1} (w), 2895 cm^{-1} (w), 2224 cm^{-1} (s), 1598 cm^{-1} (s), 1582 cm^{-1} (s), 1489 cm^{-1} (m), 1453 cm^{-1} (m), 1434 cm^{-1} (s), 1328 cm^{-1} (s), 1314 cm^{-1} (m), 1289 cm^{-1} (m), 1175 cm^{-1} (w), 1002 cm^{-1} (m), 996 cm^{-1} (m), 849 cm^{-1} (w), 833 cm^{-1} (w)

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

La modificación cristalina A1 es una forma cristalina anhidra, que es caracterizada luego por las siguientes propiedades físicas:

- El comportamiento térmico muestra un pico de fusión a aprox. 236 °C, con muy escasa pérdida de masa hasta la temperatura de fusión. El perfil DSC (Perkin–Elmer Diamond DSC, 5 K/min, purgado de gas nitrógeno 50 mL/min) y el perfil TGA (Perkin–Elmer Pyris TGA1, 5 K/min, purgado de gas nitrógeno 50 mL/min) se muestran en las **Figuras 4** y **5**, respectivamente.
- El comportamiento de absorción de vapor de agua muestra muy bajos niveles de captación de agua luego de la adsorción en el rango de 0–90% de humedad relativa (RH) y comportamiento fuertemente higroscópico a 98% de RH (niveles de captación de agua > 15 % en peso). La isoterma de absorción de vapor de agua (25 °C) de la modificación cristalina A1 se muestra en la **Figura 6**.
- La solubilidad de la modificación cristalina A1 en líquido gástrico simulado (de acuerdo con USP) en condiciones ambiente (aprox. 20–25 °C) se determinó en aprox. 220 µg/mL.

Ejemplo 9:

Caracterización estructural y fisicoquímica 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 en su modificación cristalina H1

Se obtuvo un patrón de difracción de potencia de rayos X de la modificación cristalina H1 mediante técnicas estándar tal como se describe en la Farmacopea europea 6º Edición capítulo 2.9.33 y es caracterizada por el siguiente difractograma de polvos por rayos X (radiación Cu–Kα_1, λ = 1,5406 Å, Difractómetro Stoe StadiP 611 KL) mostrado en la **Figura 7**.

La modificación cristalina H1 es caracterizada por los siguientes datos XRD:

Lista de picos del difractograma de polvos por rayos X:

Pico N.º	**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
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

La modificación cristalina H1 luego fue caracterizada por espectroscopia IR y Raman. Los espectros FT–Raman y FT–IR se obtuvieron por técnicas estándar tal como se describe en la Farmacopea europea 6º Edición capítulo 2.02.24 y 2.02.48. Para la medición de los espectros FT–IR y FT–Raman se usó un espectrómetro Bruker Vector 22 y Bruker RFS 100. Los espectros FT–IR se corrigieron respecto de la línea de base usando software Bruker OPUS. Los espectros FT–Raman se normalizaron con vector usando el mismo soft-

ware.

Se obtuvo un espectro FT–IR usando un pellet KBr como técnica de preparación de la muestra. El espectro FT–IR se muestra en la **Figura 8** las posiciones de banda se dan a continuación.

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

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

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

Se muestra un espectro FT–Raman en la **Figura 9** y las posiciones de banda se dan a continuación.

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

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

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

La modificación cristalina H1 es una forma cristalina hidrato, que es caracterizada luego por las siguientes propiedades físicas:

- El comportamiento térmico muestra deshidratación de agua de hidrato de aprox. 50–120 °C luego de calentamiento, con pérdida de cristalinidad y posterior recristalización de la forma anhidra. A aprox. 230 °C ocurre la fusión. El perfil DSC (Mettler–Toledo DSC 821, 5 K/min, purgado de gas nitrógeno 50 mL/min) y el perfil TGA (Perkin–Elmer Pyris TGA1, 5 K/min, purgado de gas nitrógeno 50 mL/min) se muestran en las **Figura 10** y **11**, respectivamente.

87

- El comportamiento de absorción de vapor de agua muestra un comportamiento fuertemente higroscópico con niveles de humedad relativa (RH) >70% (con niveles de captación de agua de > 15 % en peso a 80% de RH). La isoterma de absorción de vapor de agua (25 °C) de la modificación cristalina H1 se muestra en la **Figura 12**.
- La solubilidad cinética (después de 60 minutos) de la modificación cristalina H1 en 0,1 N de HCl (pH 1,0) a temperatura ambiente (aprox. 20–25 °C) se determinó en aprox. 3 µg/mL.

Ejemplo 10:

Caracterización estructural y fisicoquímica 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 en su modificación cristalina NF3

Se obtuvo un patrón de difracción de potencia de rayos X de la modificación cristalina NF3 mediante técnicas estándar tal como se describe en la Farmacopea europea 6º Edición capítulo 2.9.33 y es caracterizado por el siguiente difractograma de polvos por rayos X (radiación Cu–Kα_1, λ = 1,5406 Å, Difractómetro Stoe StadiP 611 KL) mostrado en la **Figura 13**.

La modificación cristalina NF3 es caracterizada por los siguientes datos XRD:

Lista de picos del difractograma de polvos por rayos X:

Pico N.º	**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
12	3,55	25,1
13	3,45	25,8
14	3,35	26,6
15	3,22	27,7

La modificación cristalina NF3 luego fue caracterizada por espectroscopia IR y Raman. Los espectros FT–Raman y FT–IR se obtuvieron por técnicas estándar tal como se describe en la Farmacopea europea 6º Edición capítulo 2.02.24 y 2.02.48. Para la medición de los espectros FT–IR y FT–Raman se usó un espectrómetro Bruker Vector 22 y Bruker RFS 100. Los espectros FT–IR se corrigieron respecto de la línea de base usando software Bruker OPUS. Los espectros FT–Raman se normalizaron con vector usando el mismo software.

Se obtuvo un espectro FT–IR usando un pellet KBr como técnica de preparación de la muestra. El espectro FT–IR se muestra en la **Figura 14** y las posiciones de banda se dan a continuación.

Posiciones de banda IR de la modificación cristalina NF3 $\pm$2 cm^{-1} (intensidad relativa*)

3437 cm^{-1} (s), 2941 cm^{-1} (m), 2697 cm^{-1} (m), 2232 cm^{-1} (m), 1661 cm^{-1} (s), 1578 cm^{-1} (s), 1551 cm^{-1} (m), 1436 cm^{-1} (s), 1284 cm^{-1} (s), 1160 cm^{-1} (m), 1001 cm^{-1} (m), 954 cm^{-1} (m), 842 cm^{-1} (w), 813 cm^{-1} (m), 770 cm^{-1} (m), 685 cm^{-1} (m)

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

Se muestra un espectro FT–Raman en la **Figura 15** y las posiciones de banda se dan a continuación.

Posiciones de banda Raman de la modificación cristalina NF3 $\pm$ 2 cm^{-1} (intensidad relativa*):

3064 cm^{-1} (m), 2944 cm^{-1} (m), 2891 cm^{-1} (w), 2232 cm^{-1} (s), 1599 cm^{-1} (s), 1585 cm^{-1} (s), 1484 cm^{-1} (w), 1450 cm^{-1} (m), 1432 cm^{-1} (s), 1336 cm^{-1} (m), 1328 cm^{-1} (s), 1280 cm^{-1} (w), 1187 cm^{-1} (w), 1002 cm^{-1} (m), 833 cm^{-1} (w)

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

La modificación cristalina NF3 es una forma cristalina hidrato, que es caracterizada luego por las siguientes propiedades físicas:

- El comportamiento térmico muestra deshidratación de agua de hidrato de aprox. 40–120 °C luego de calentamiento, con pérdida de cristalinidad y posterior recristalización de la forma anhidra. A aprox. 230 °C ocurre la fusión. El perfil DSC (Mettler–Toledo DSC 821, 5 K/min, purgado de gas nitrógeno 50 mL/min) y el perfil TGA (Perkin–Elmer Pyris TGA1, 5 K/min, purgado de gas nitrógeno 50 mL/min) se muestran en las **Figuras 16** y **17**, respectivamente.
- El comportamiento de absorción de vapor de agua muestra niveles de captación de agua continuos de hasta aprox. 9 % en peso a 98% de humedad relativa (RH). De acuerdo con los criterios de la F europea, la forma NF3 se puede calificar como ligeramente higroscópica. En condiciones secas, ocurre la deshidratación de agua de hidrato. La isoterma de absorción de vapor de agua (25 °C) de la modificación cristalina NF3 se muestra en la **Figura 18**.
- La solubilidad termodinámica de la modificación cristalina NF3 en 0,1 N de HCl (pH 1,0) a 37 °C se determinó en aprox. 70 µg/mL.

Ejemplo 11:

Caracterización estructural y fisicoquímica 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 en su modificación cristalina H2

Se obtuvo un patrón de difracción de potencia de rayos X de la modificación cristalina H2 mediante técnicas estándar tal como se describe en la Farmacopea europea 6º Edición capítulo 2.9.33 y es caracterizada por el siguiente difractograma de polvos por rayos X (radiación Cu–Kα1, λ = 1,5406 Å, Difractómetro Stoe StadiP 611 KL) mostrado en la **Figura 19**.

La modificación cristalina H2 es caracterizada por los siguientes datos XRD:

Lista de picos del difractograma de polvos por rayos X:

Pico N.º	d/Å	°2θ (radiación Cu–Kα$_1$) ± 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 única por rayos X también se obtuvieron de la modificación cristalina H2 (difractómetro XCalibur de Oxford Diffraction equipado con monocromador de grafito y Detector de CCD usando Mo K$_{\square}$ radiación at 301 K). La estructura de cristal único de la modificación cristalina H2 vista a lo largo del eje c es mostrada en la **Figura 20**.

La modificación cristalina H2 cristaliza en el grupo de espacio monoclínico $P2_1/c$ con los parámetros de enrejado a = 9,8 Å, b = 31,0 Å, c = 10,1 Å y β = 117,5° (con $\alpha = \gamma = 90°$). A partir de la estructura de cristal único es obvio que la modificación cristalina H2 representa un monohidrato estequiométrico.

La modificación cristalina H2 luego fue caracterizada por espectroscopia IR y Raman. Los espectros FT–Raman y FT–IR se obtuvieron por técnicas estándar tal como se describe en la Farmacopea europea 6º Edición capítulo 2.02.24 y 2.02.48. Para la medición de los espectros FT–IR y FT–Raman se usó un espectrómetro Bruker Vector 22 y Bruker

RFS 100. Los espectros FT–IR se corrigieron respecto de la línea de base usando software Bruker OPUS. Los espectros FT–Raman se normalizaron con vector usando el mismo software.

Se obtuvo un espectro FT–IR usando un pellet KBr como técnica de preparación de la muestra. El espectro FT–IR se muestra en la **Figura 21** y las posiciones de banda se dan a continuación.

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

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

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

Se muestra un espectro FT–Raman en la **Figura 22** y las posiciones de banda se dan a continuación.

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

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

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

La modificación cristalina H2 es una forma cristalina monohidrato, que es caracterizada luego por las siguientes propiedades físicas:

- El comportamiento térmico de la modificación cristalina H2 no muestra pérdida de agua hidrato $\leq$ 80°C. Desde aprox. 80–150 °C ocurre deshidratación con pérdida de cristalinidad y posterior recristalización de la forma anhidra. A aprox. 230 °C ocurre la fusión. El perfil DSC (Mettler–Toledo DSC 821, 5 K/min, purgado de gas nitrógeno 50 mL/min) y el perfil TGA (Mettler–Toledo DSC 851, 5 K/min, purgado de gas nitrógeno 50 mL/min) se

muestran en las **Figuras 23** y **24**, respectivamente.

- El comportamiento de absorción de vapor de agua muestra pequeños niveles de captación de agua hasta 98% de humedad relativa (RH) y la modificación cristalina H2 puede ser clasificada como no higroscópica de acuerdo con los criterios de la F. europea. En condiciones seas de RH, no se observa pérdida de agua hidrato. La isoterma de absorción de vapor de agua (25 °C) de la modificación cristalina H2 se muestra en la **Figura 25**.
- La solubilidad termodinámica de la modificación cristalina H2 en 0,1 N de HCl (pH 1,0) a 37 °C se determinó en aprox. 28 µg/mL. La solubilidad de la modificación cristalina H2 en líquido gástrico simulado (de acuerdo con USP) en condiciones ambiente (aprox. 20–25 °C) se determinó en aprox. 20 µg/mL.
- La solubilidad cinética (después de 60 minutos) de la modificación cristalina H2 en 0,1 N de HCl (pH 1,0) a temperatura ambiente (aprox. 20–25 °C) se determinó en aprox. 0,3 µg/mL.
- La evaluación de la estabilidad termodinámica en comparación con otras formas hidrato H1 y NF3 mediante experimentos de conversión binaria competitiva en una serie de diferentes solventes a 25 °C y 50 °C revela que la modificación cristalina H2 es una forma hidrato termodinámicamente estable.

Ejemplo 12:

Reproducción del Ejemplo 4 del documento PCT/EP2008/005508 (fabricación del compuesto "A7")

Aprox. 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 aprox. 1,12 mL de solución acuosa 1 N de HCl (Nota: en contraste con el Ejemplo 4 del documento PCT/EP2008/005508, no se obtuvo solución límpida. Sin embargo, el resto de residuo de estado sólido se extrajo por filtración para dar una solución límpida después). La solución límpida obtenida luego se incubó durante la noche y se obtuvieron cristales. Los cristales se separaron por filtración y se secaron durante 1 h en gabinete de secado al vacío a 65 °C.

El patrón de difracción de potencia de rayos X del compuesto "A7" mediante técnicas estándar tal como se describen en la Farmacopea europea 6º Edición capítulo 2.9.33 y es caracterizado por el siguiente difractograma de polvos por rayos X (radiación Cu–Kα_1, λ = 1,5406 Å, Difractómetro Stoe StadiP 611 KL) mostrado en la **Figura 26**.

El compuesto "A7" es caracterizado por los siguientes datos de XRD:

Lista de picos del difractograma de polvos por rayos X:

Pico N.º	**d/Å**	**°2θ (radiación Cu–Kα_1) ± 0,1°**
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 potencia de rayos X mostrado en la Figura 26 y correspondiente a los datos de XRD confirma que el compuesto "A7" es 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.

La reproducción del Ejemplo 4 del documento PCT/EP2008/005508 (fabricación de compuesto "A7") se repitió por segunda vez: aprox. 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

El patrón de difracción de potencia de rayos X del compuesto "A7" mediante técnicas estándar tal como se describen en la Farmacopea europea 6º Edición capítulo 2.9.33 y es caracterizado por el siguiente difractograma de polvos por rayos X (radiación Cu–Kα_1, λ = 1,5406 Å, Difractómetro Stoe StadiP 611 KL) mostrado en la **Figura 26**.

El compuesto "A7" es caracterizado por los siguientes datos de XRD:

Lista de picos del difractograma de polvos por rayos X:

Pico N.º	**d/Å**	**°2θ (radiación Cu–Kα_1) ± 0,1°**
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 potencia de rayos X mostrado en la Figura 26 y correspondiente a los datos de XRD confirma que el compuesto "A7" es 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.

La reproducción del Ejemplo 4 del documento PCT/EP2008/005508 (fabricación de compuesto "A7") se repitió por segunda vez: aprox. 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 aprox. 1,12 mL de solución acuosa 1 N de HCl (Nota: en contraste con el Ejemplo 4 del documento PCT/EP2008/005508, no se obtuvo solución límpida. Sin embargo, el residuo de estado sólido remanente se extrajo por filtración para dar una solución límpida después). La solución límpida obtenida se agitó entonces durante 16 horas, y se obtuvieron los cristales. Los cristales se separaron por filtración, se lavaron con acetona y se secaron en gabinete de secado de vacío.

Otro patrón de difracción de potencia de rayos X del compuesto "A7" mediante técnicas estándar tal como se describe en la Farmacopea europea 6º Edición capítulo 2.9.33 es caracterizado por el siguiente difractograma de polvos por rayos X (radiación Cu–Kα1, λ = 1,5406 Å, Difractómetro Stoe StadiP 611 KL) mostrado en la **Figura 27**.

El compuesto "A7" es caracterizado por los siguientes datos XRD:

Lista de picos del difractograma de polvos por rayos X:

Pico N.º	**d/Å**	**°2θ (radiación Cu–$K\alpha_1$) ± 0,1°**
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

Nuevamente, el patrón de difracción de potencia de rayos X mostrado en la Figura

27 y los correspondientes datos de XRD confirman que el compuesto "A7" es 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.

Ejemplo 13:

Caracterización estructural y fisicoquímica 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 en su modificación cristalina NF6

Se obtuvo un patrón de difracción de potencia de rayos X de la modificación cristalina NF6 mediante técnicas estándar tal como se describe en la Farmacopea europea 6º Edición capítulo 2.9.33 y es caracterizado por el siguiente difractograma de polvos por rayos X (radiación Cu–Kα_1, λ = 1,5406 Å, Difractómetro Stoe StadiP 611 KL) mostrado en la **Figura 28**.

La modificación cristalina NF6 es caracterizada por los siguientes datos XRD:

Lista de picos del difractograma de polvos por rayos X:

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

La modificación cristalina NF6 luego fue caracterizada por espectroscopia IR y Raman. Los espectros FT–Raman y FT–IR se obtuvieron por técnicas estándar tal como se describe en la Farmacopea europea 6º Edición capítulo 2.02.24 y 2.02.48. Para la medición de los espectros FT–IR y FT–Raman se usó un espectrómetro Bruker Vector 22 y Bruker RFS 100. Los espectros FT–IR se corrigieron respecto de la línea de base usando software Bruker OPUS. Los espectros FT–Raman se normalizaron con vector usando el mismo software.

Se obtuvo un espectro FT–IR usando un pellet KBr como técnica de preparación de la muestra. El espectro FT–IR se muestra en la **Figura 29** y las posiciones de banda se dan a continuación.

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

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 $\leq$ 50 %), "m" = media (50 % < transmitancia $\leq$ 70 %), "w" = débil (transmitancia > 70 %)

Se muestra un espectro FT–Raman en la **Figura 30** y las posiciones de banda se dan a continuación.

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

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 relativa Raman $\geq$ 0,04), "m" = media (0,04 > intensidad relativa Raman $\geq$ 0,02), "w" = débil (intensidad relativa Raman < 0,02)

La modificación cristalina NF6 es una forma cristalina anhidra, que es caracterizada luego por las siguientes propiedades físicas:

- El comportamiento térmico muestra procesos de inicio de fusión a aprox. 175 °C, con posterior recristalización a aprox. 195 °C y fusión/descomposición de la fase recristalizada >230 °C. Se observa muy escasa pérdida de masa hasta la temperatura de fusión. El perfil DSC (Mettler–Toledo DSC821, 5 K/min, purgado de gas nitrógeno 50 mL/min) y el perfil TGA (Perkin–Elmer Pyris TGA1, 5 K/min, purgado de gas nitrógeno 50 mL/min) se muestran en las **Figuras 31** y **32**, respectivamente.
- El comportamiento de absorción de vapor de agua muestra una pronunciada captación de agua en la etapa inicial de absorción a 40% de humedad relativa (RH), con posterior deserción total de 30–0%. Luego del segundo ciclo de adsorción, se observa una pronunciada captación de agua hasta aprox. 8 % en peso 70% de RH. La isoterma de absorción de vapor de agua (25 °C) de la modificación cristalina NF6 se muestra en la **Figura 33**.
- La solubilidad termodinámica de la modificación cristalina NF6 en 0,1 N de HCl (pH 1,0) a 37 °C se determinó en >200 µg/mL

Ejemplo 14:

Caracterización estructural y fisicoquímica 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 en su modificación cristalina NF4

Se obtuvo un patrón de difracción de potencia de rayos X de la modificación cristalina NF4 mediante técnicas estándar tal como se describe en la Farmacopea europea 6º Edición capítulo 2.9.33 y es caracterizado por el siguiente difractograma de polvos por rayos X (radiación Cu–Kα_1, λ = 1,5406 Å, Difractómetro Stoe StadiP 611 KL) mostrado en la **Figura 34**.

La modificación cristalina NF4 es caracterizada por los siguientes datos XRD:

Lista de picos del difractograma de polvos por rayos X:

Pico N.°	**d/Å**	**°2θ (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

Ejemplo 15:

Caracterización estructural y fisicoquímica 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 en su modificación cristalina NF2

Se obtuvo un patrón de difracción de potencia de rayos X de la modificación cristalina NF2 mediante técnicas estándar tal como se describe en la Farmacopea europea 6° Edición capítulo 2.9.33 y es caracterizado por el siguiente difractograma de polvos por rayos X

(radiación Cu–Kα_1, λ = 1,5406 Å, Difractómetro Stoe StadiP 611 KL) mostrado en la **Figura 35**.

La modificación cristalina NF2 es caracterizada por los siguientes datos XRD:

Lista de picos del difractograma de polvos por rayos X:

Pico N.º	**d/Å**	**°2θ (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	3,91	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

La modificación cristalina NF2 es una forma cristalina hidrato, que es caracterizada luego por las siguientes propiedades físicas:

- El comportamiento térmico muestra un fuerte y amplio evento endotérmico en el DSC, junto con una pronunciada pérdida de peso ~9–10 % en peso en el TGA, a temperaturas ~30–50 °C. El calentamiento ulterior revela fusión a aprox. 135 °C, con inmediata

recristalización a aprox. 155 °C y posterior fusión/descomposición de la fase recristalizada >230 °C. Hasta aprox. 150 °C, se observa más pérdida de peso luego de calentar en el barrido TGA. El perfil DSC (Mettler–Toledo DSC821, 5 K/min, purgado de gas nitrógeno 50 mL/min) y el perfil TGA (Perkin–Elmer Pyris TGA1, 5 K/min, purgado de gas nitrógeno 50 mL/min) se muestran en las **Figuras 36** y **37**, respectivamente.

- El comportamiento de absorción de vapor de agua muestra una pronunciada pérdida de peso en la etapa inicial de absorción de 40% de RH de ~10 % en peso, seguido de procesos reversibles de desorción/adsorción en el rango de humedad relativa (RH) 40–0–70%. Se observa un comportamiento fuertemente higroscópico a niveles de humedad relativa (RH) >70%. La isoterma de absorción de vapor de agua (25 °C) de la modificación cristalina NF6 se muestra en la **Figura 38**.

REIVINDICACIONES

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–Kα_1 ± 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.°	**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. 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–Kα_1 ± 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**	**°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
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 °2θ usando radiación Cu–$K\alpha_1$, ± 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.°	**d/Å**	**°2θ (radiación Cu–$K\alpha_1$) ± 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
13	3,45	25,8
14	3,35	26,6
15	3,22	27,7

11. 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–$K\alpha_1$, ± 0,1°).

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

Forma NF6:

Pico N.°	**d/Å**	**°2□ (radiación Cu–$K\alpha_1$) ± 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

13. 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–Kα_1, ± 0,1°).

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

Forma NF4:

Pico N.°	**d/Å**	**°2θ (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

15. 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 °2θ usando radiación Cu–Kα_1 ± 0,1°).

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

Forma NF2:

Pico N.°	**d/Å**	**°2θ (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	3,91	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

17. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

18. 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.

19. 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.

20. 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 te inhibición de tirosina quinasas, con preferencia Met–quinasa.

21. 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".

22. 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.

23. 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.

24. 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 reivindica-

ciones 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.

25. 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,

(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 etérica de ácido clorhídrico, opcionalmente con agitación,

(c) 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,

(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 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.

26. 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,

NO

(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,

(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.

27. 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.

28. 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.

29. 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.

30. 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,

(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, 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,

(c) 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,

(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 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.

31. 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 agita-

ción,

(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, 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,

(c) 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,

(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 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.

32. 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".

33. 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) recristalizar 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.

34. 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.

RESUMEN

La presente invención se refiere a solvatos 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 sus modificaciones cristalinas. La presente invención también se refiere a procesos de preparación de estas modificaciones cristalinas así como a su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de condiciones fisiológicas y/o patofisiológicas, las cuales son causadas, mediadas y/o propagadas por la inhibición, regulación y/o modulación de señales de transducción de quinasas, en particular por la inhibición de tirosina quinasas, por ejemplo condiciones patofisiológicas tales como cáncer.

Figura 1

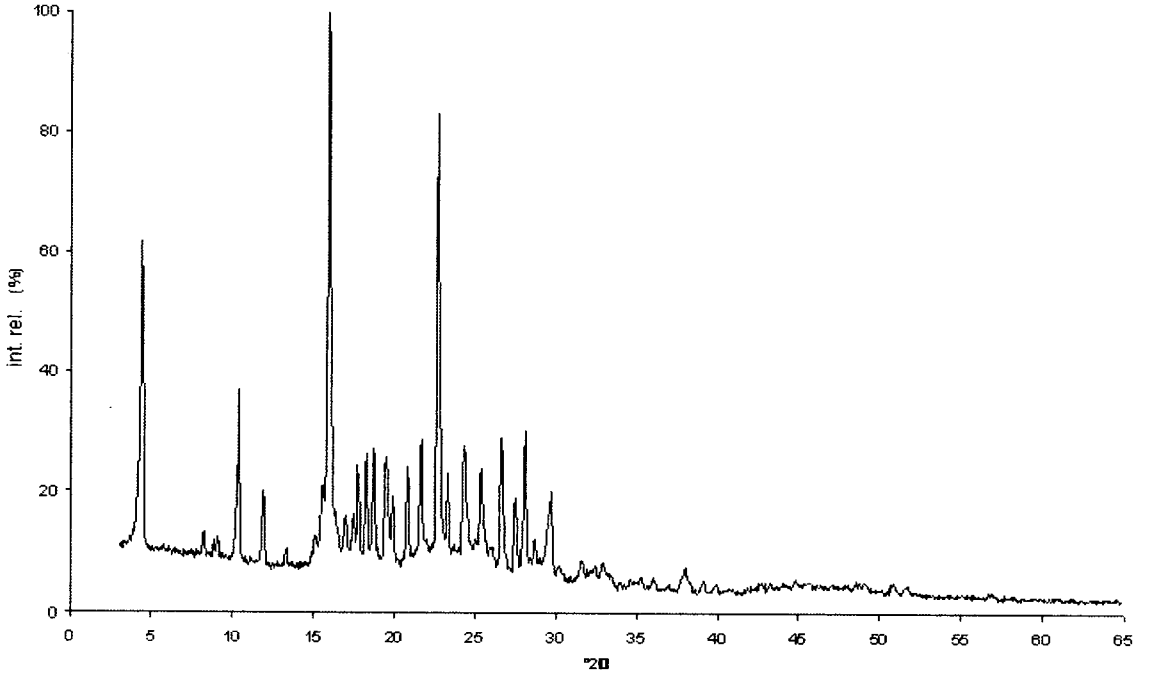


Figura 2

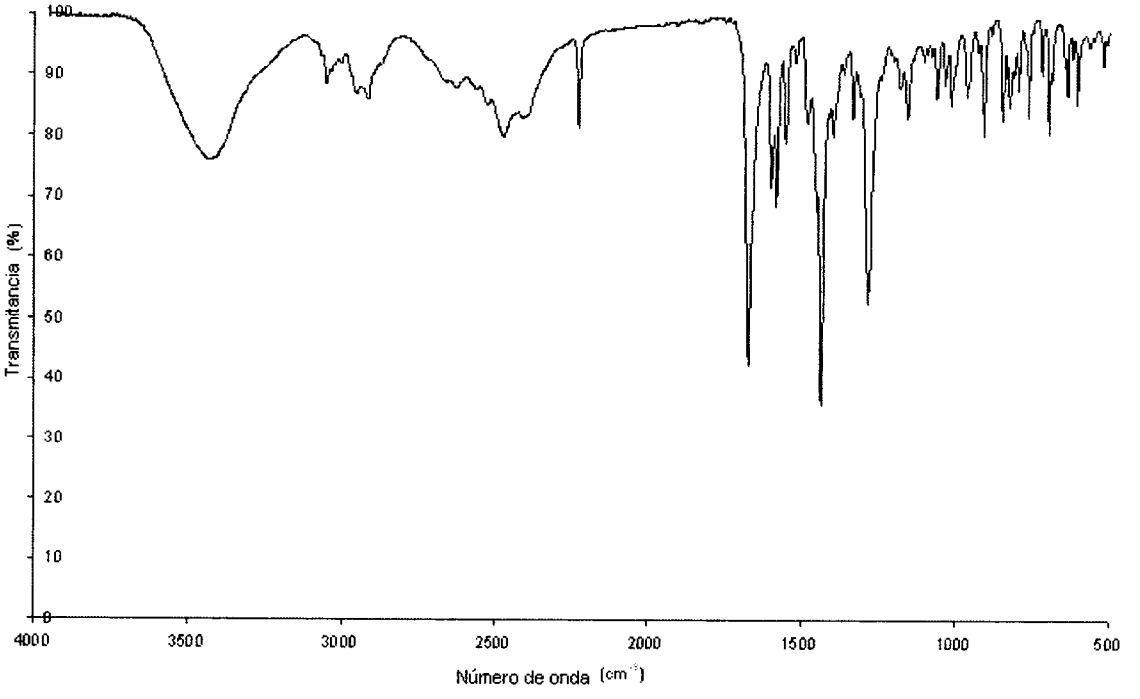

100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
Transmitancia (%)
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Número de onda (cm⁻¹)

Figura 3

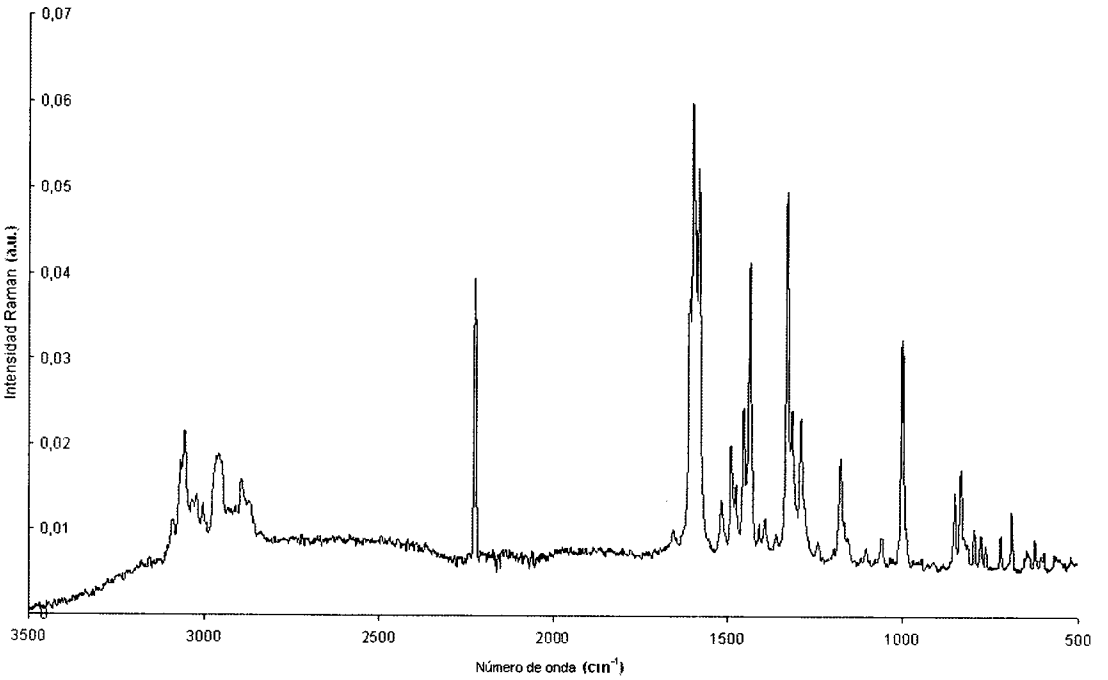

0,07
0,06
0,05
0,04
0,03
0,02
0,01
0
Intensidad Raman (a.u.)
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Número de onda (cm-1)

Figura 5

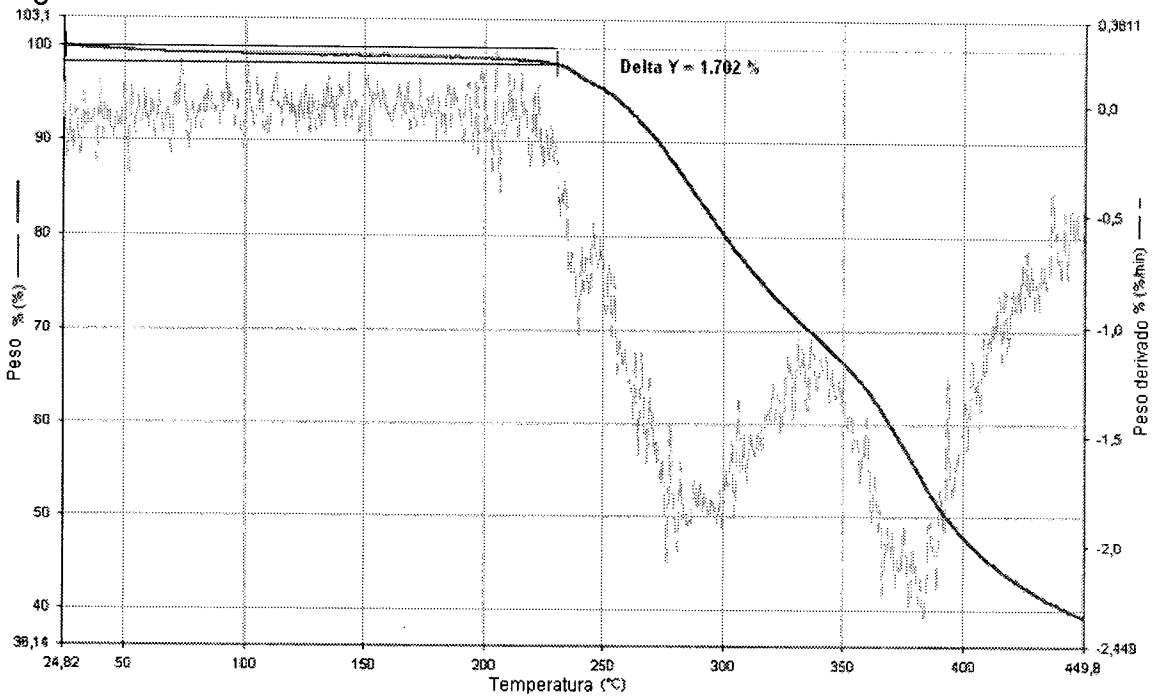

Delta Y = 1.702 %
Peso % (%) ——
Peso derivado % (%/min) — —
Temperatura (°C)
103,1
100
90
80
70
60
50
40
38,14
0,3811
0,0
-0,5
-1,0
-1,5
-2,0
-2,449
24,82
50
100
150
200
250
300
350
400
449,8

Figura 6

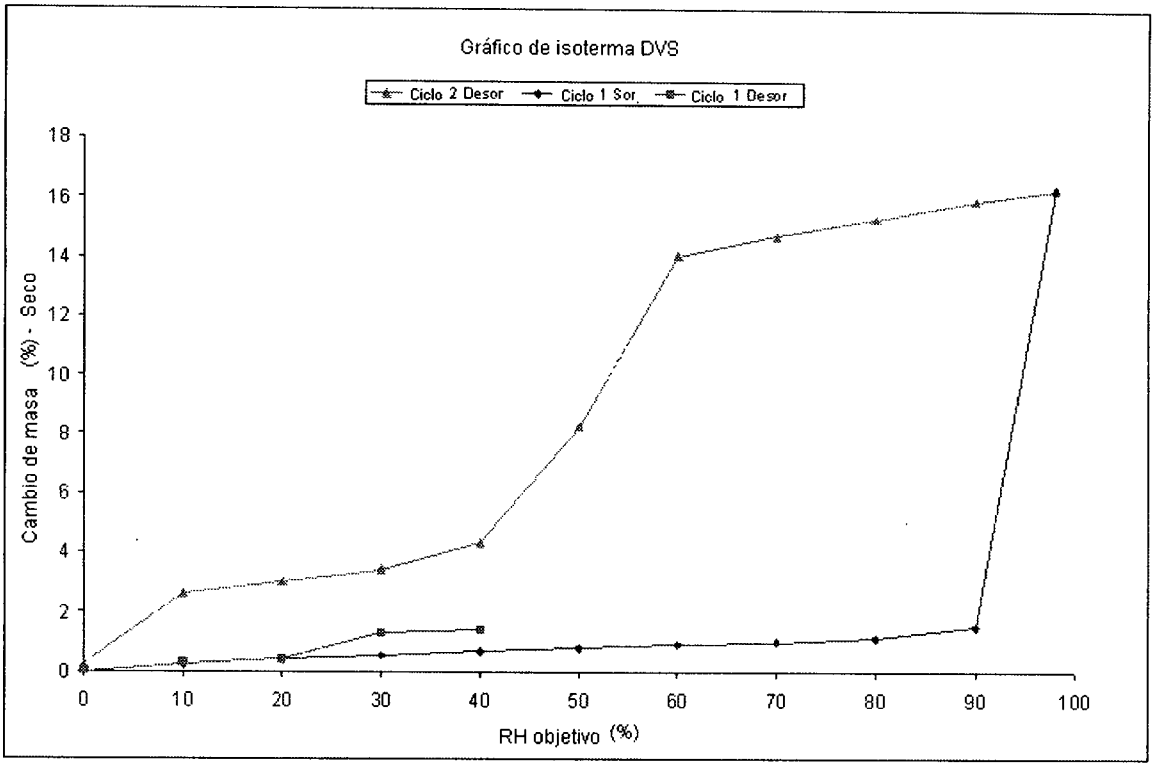

Gráfico de isoterma DVS
Ciclo 2 Desor
Ciclo 1 Sor
Ciclo 1 Desor
Cambio de masa (%) - Seco
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
RH objetivo (%)

Figura 7

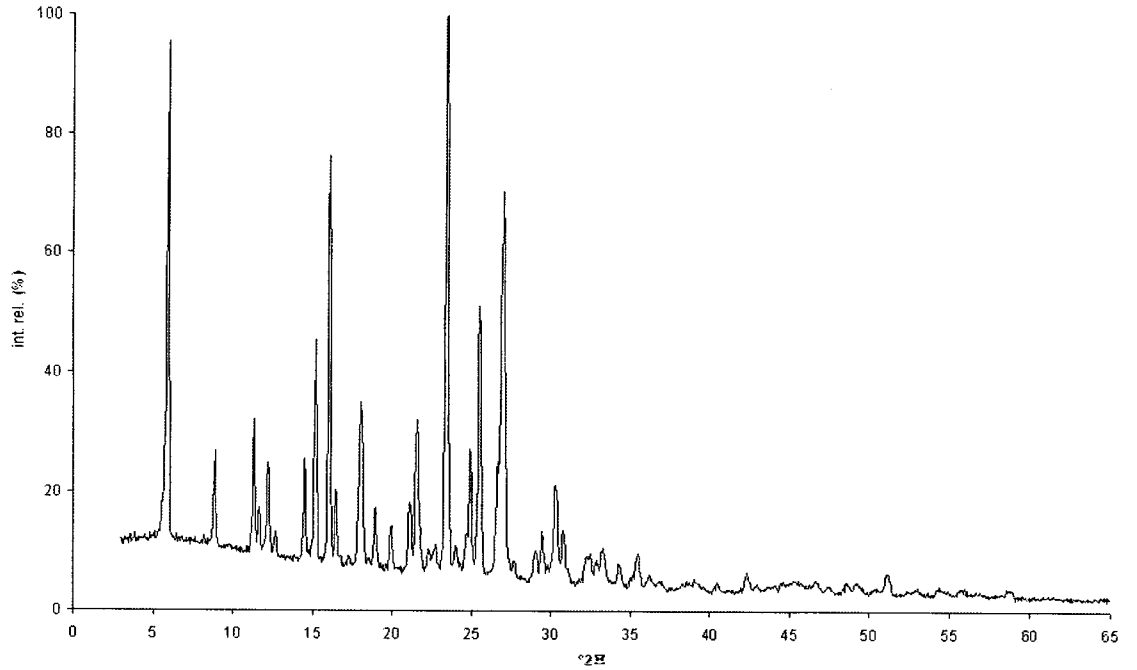


Figura 8

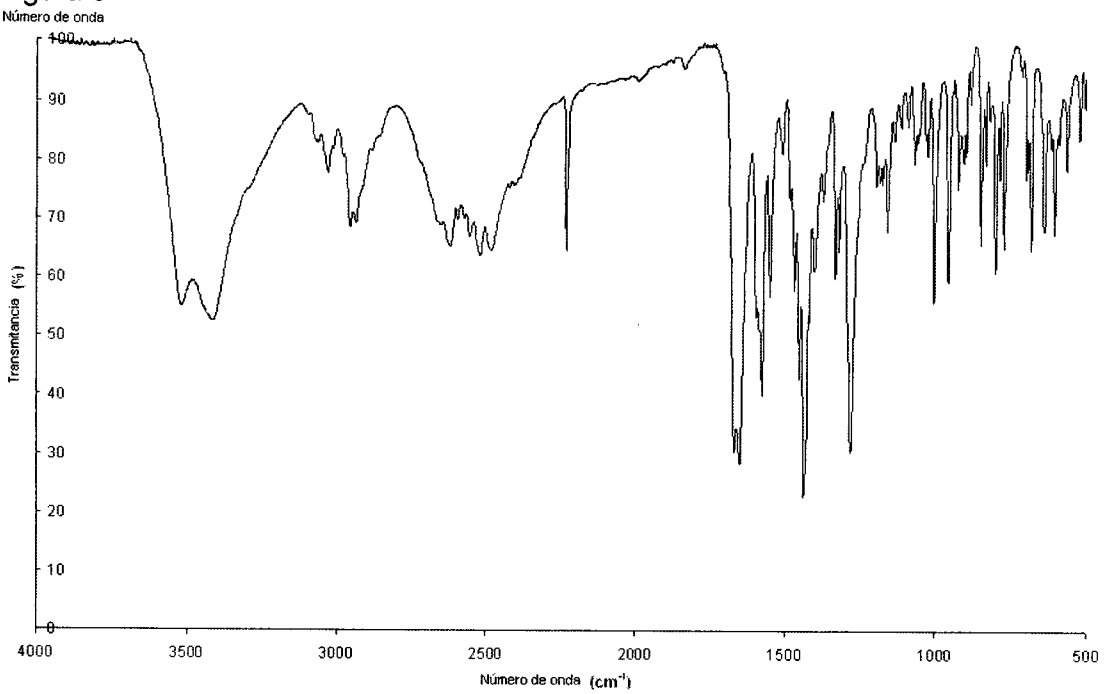
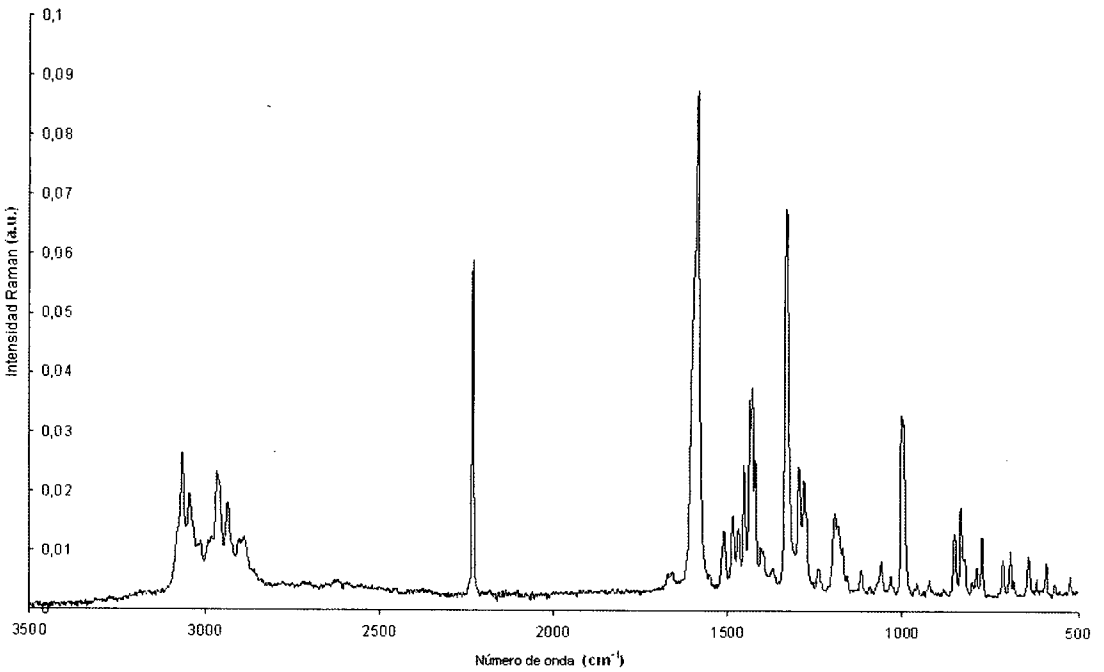

Número de onda
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
Transmitancia (%)
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Número de onda (cm-1)

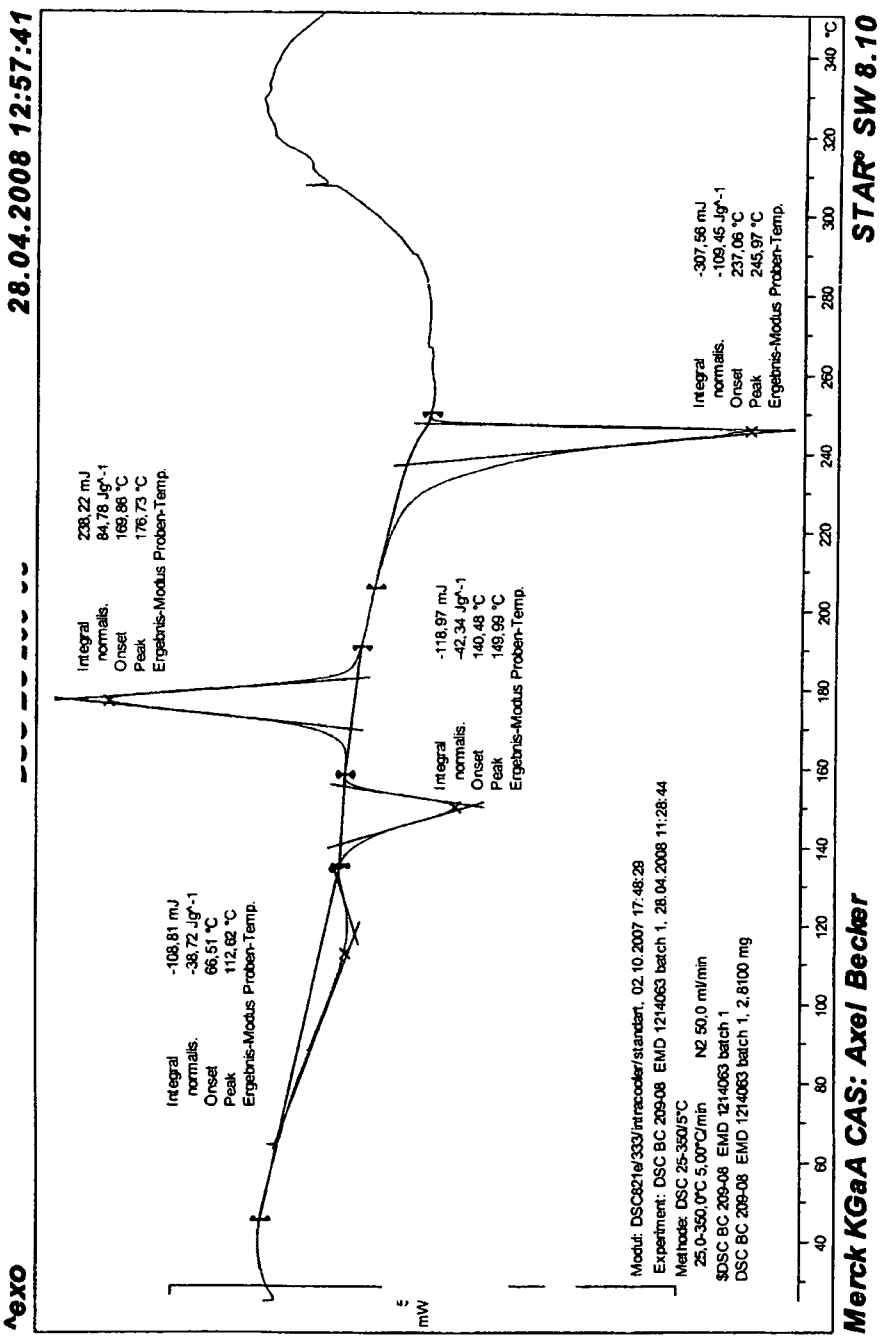
Figura 9


0,1
0,09
0,08
0,07
0,06
0,05
0,04
0,03
0,02
0,01
0
Intensidad Raman (a.u.)
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Número de onda (cm-1)

P09004 OB

10 / 38

Figure 10



127

Figura 11

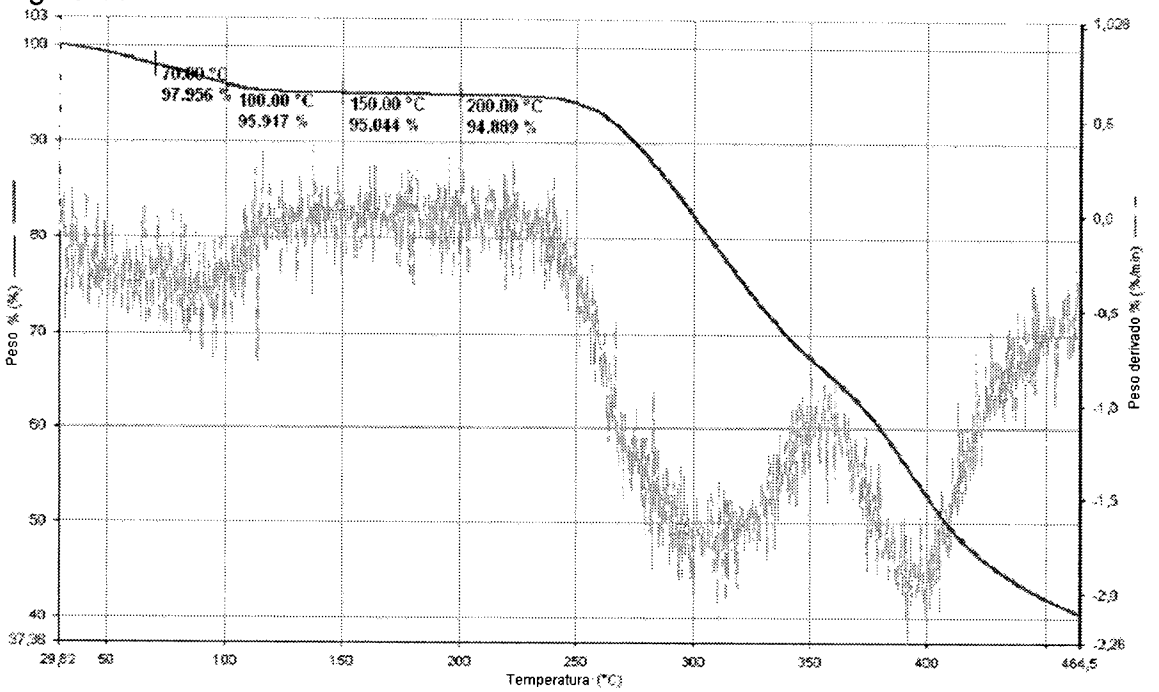

70.00 °C
97.956 %
100.00 °C
95.917 %
150.00 °C
95.044 %
200.00 °C
94.889 %
Peso % (%)
Peso derivado % (%/min)
Temperatura (°C)
103
100
90
80
70
60
50
40
37,38
29,82
50
100
150
200
250
300
350
400
464,5
1,028
0,5
0,0
-0,5
-1,0
-1,5
-2,0
-2,26

Figura 12

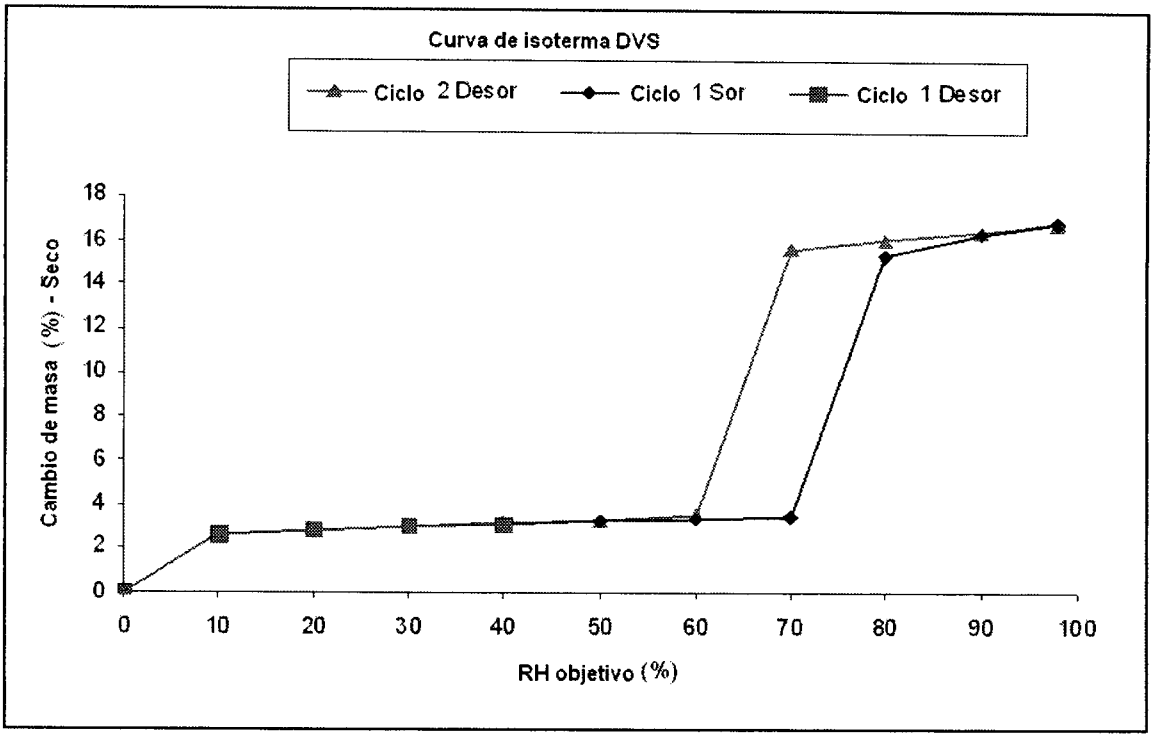

Curva de isoterma DVS
Ciclo 2 Desor
Ciclo 1 Sor
Ciclo 1 Desor
Cambio de masa (%) - Seco
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
RH objetivo (%)

Figura 14

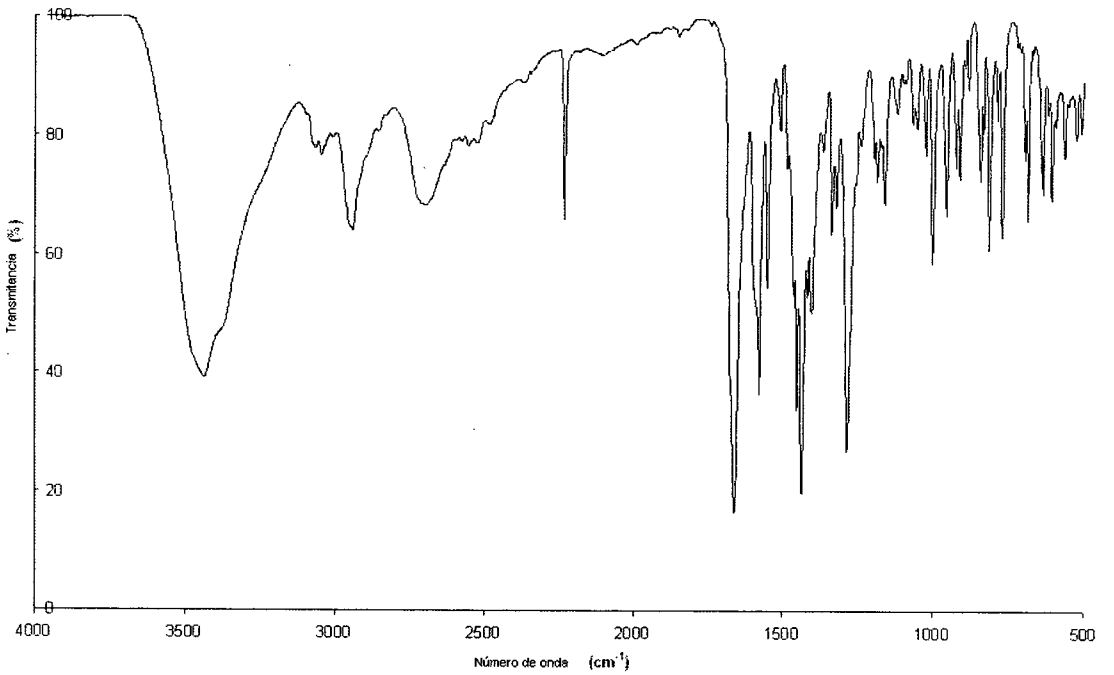
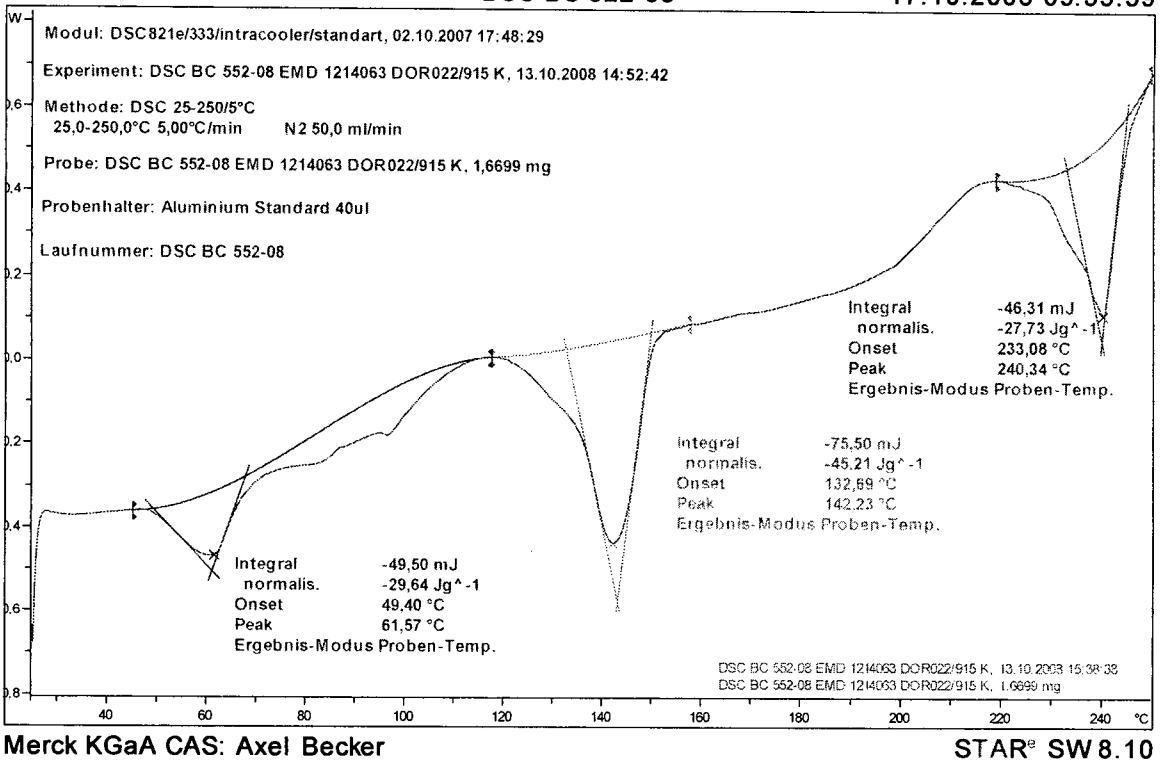

100
80
60
40
20
0
Transmitancia (%)
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Número de onda (cm-1)

Figura 16



Merck KGaA CAS: Axel Becker

STAR^e SW 8.10

Figura 17

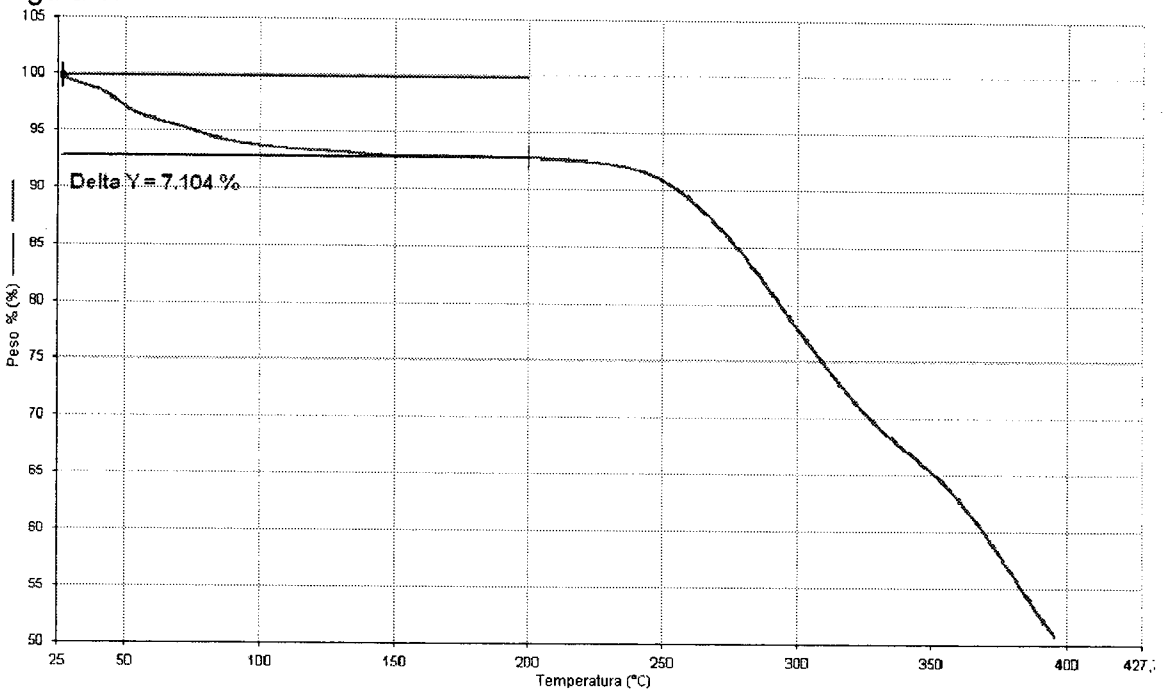

Delta Y = 7.104 %
Peso % (%)
Temperatura (°C)
105
100
95
90
85
80
75
70
65
60
55
50
25
50
100
150
200
250
300
350
400
427

Figura 18

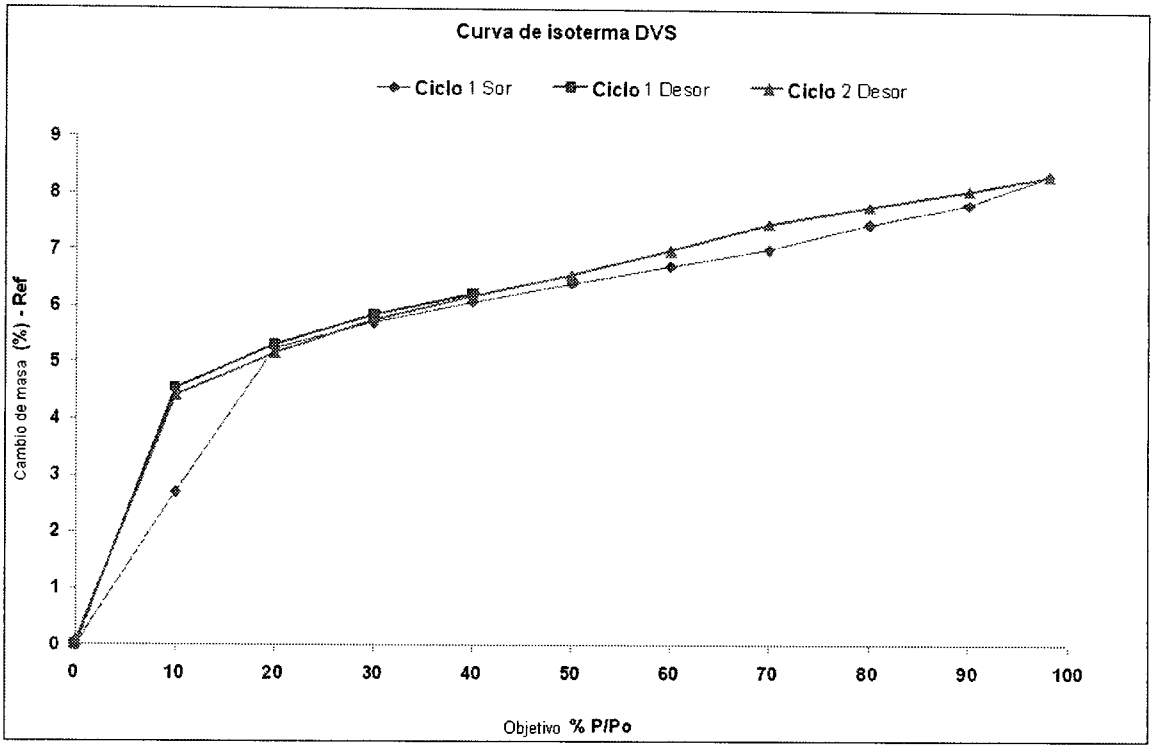

Curva de isoterma DVS
Ciclo 1 Sor
Ciclo 1 Desor
Ciclo 2 Desor
Cambio de masa (%) - Ref
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
Objetivo % P/Po

Figura 19

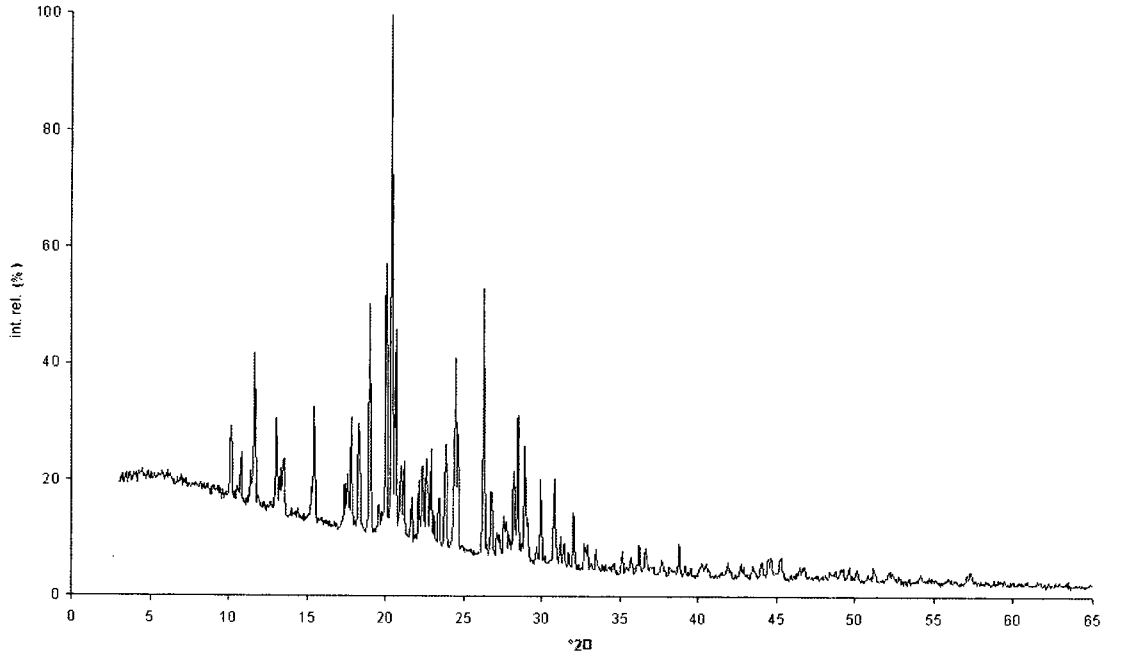


Figura 20

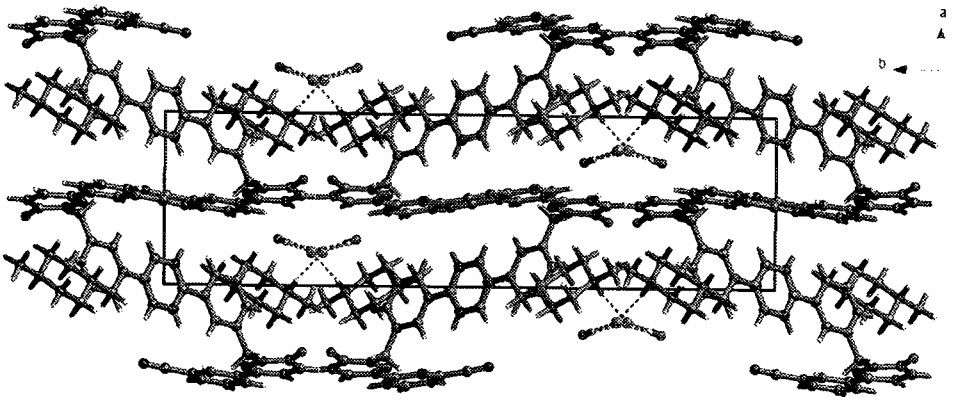


Figura 21

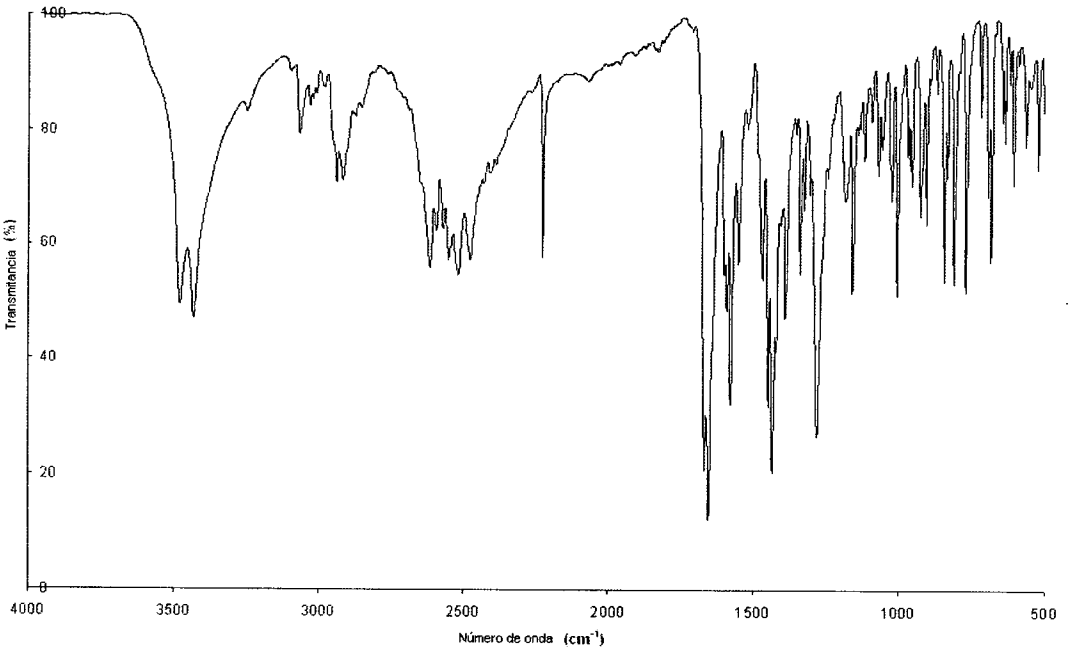

100
80
60
40
20
0
Transmitancia (%)
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Número de onda (cm⁻¹)

Figura 22

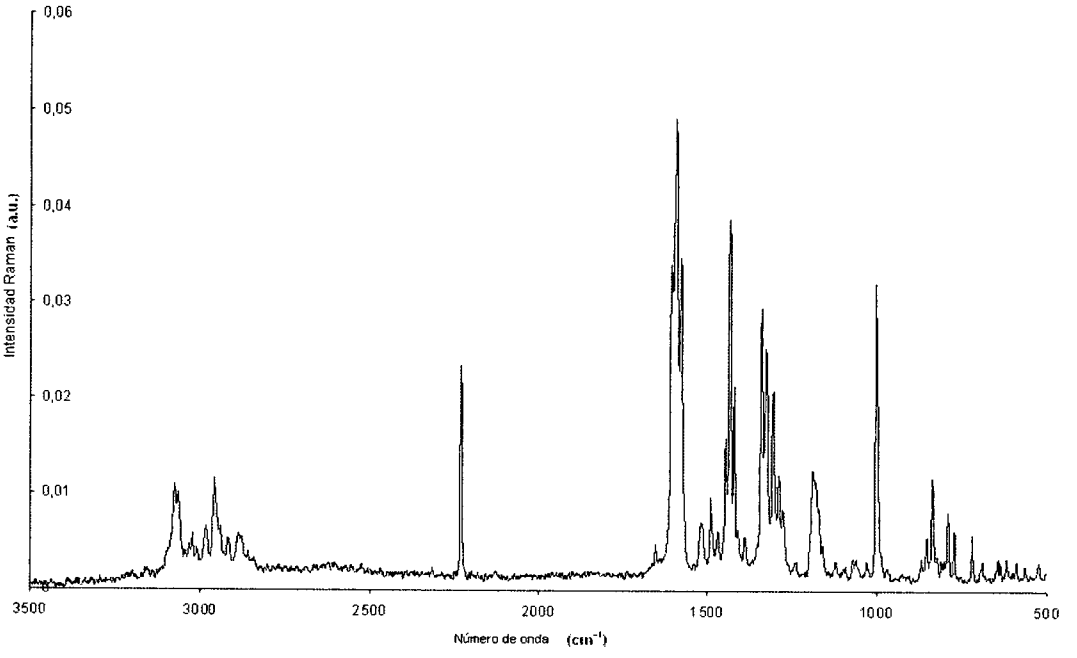

0,06
0,05
0,04
0,03
0,02
0,01
Intensidad Raman (a.u.)
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Número de onda (cm⁻¹)

Figura 23

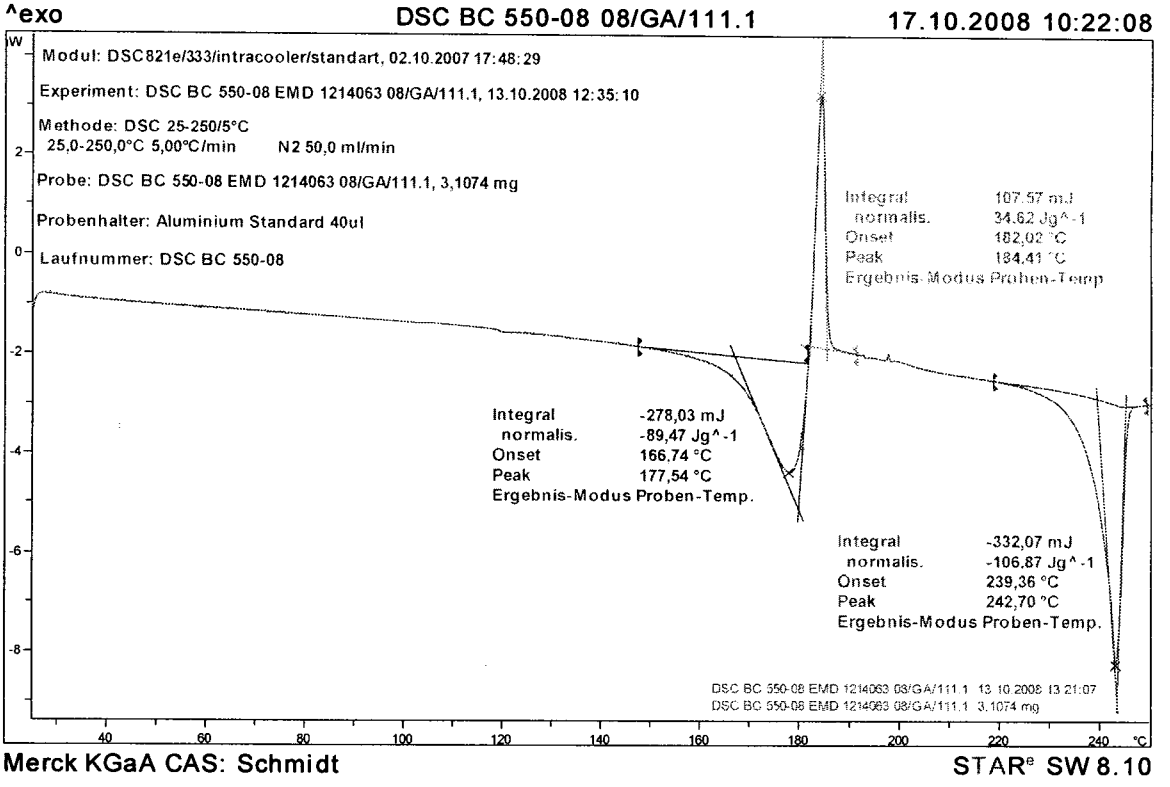
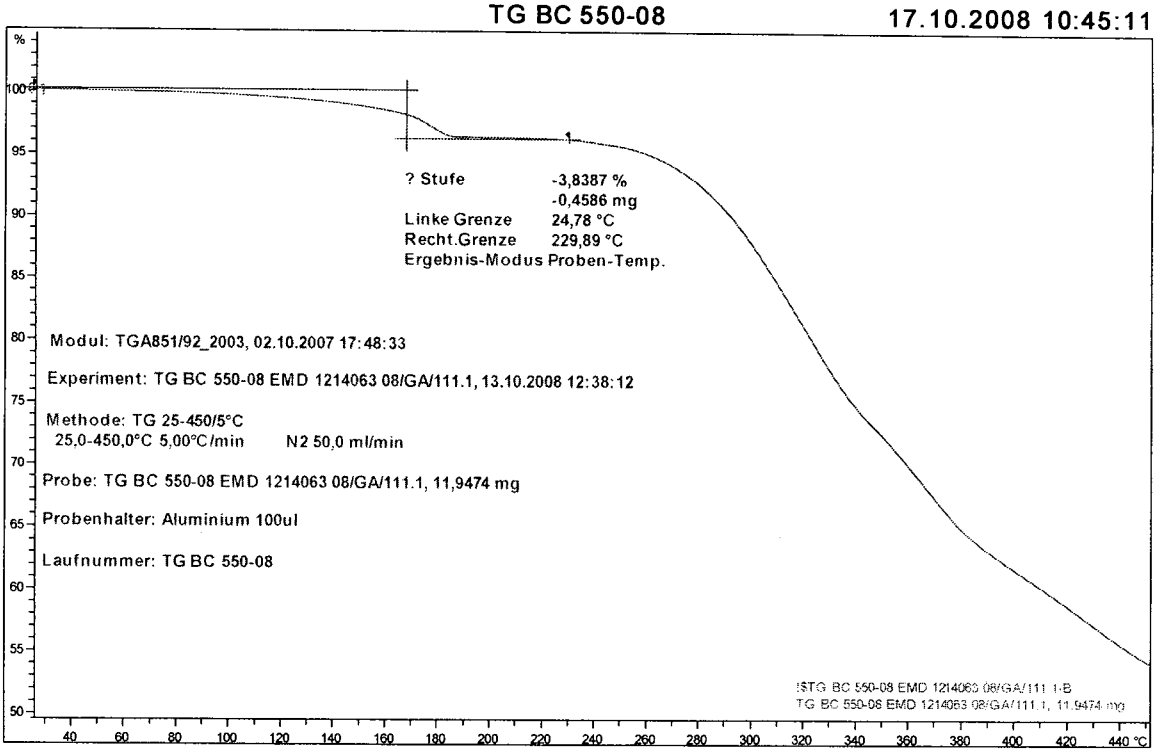

^exo
DSC BC 550-08 08/GA/111.1
17.10.2008 10:22:08
W
Modul: DSC821e/333/intracooler/standart, 02.10.2007 17:48:29
Experiment: DSC BC 550-08 EMD 1214063 08/GA/111.1, 13.10.2008 12:35:10
Methode: DSC 25-250/5°C
25,0-250,0°C 5,00°C/min N2 50,0 ml/min
Probe: DSC BC 550-08 EMD 1214063 08/GA/111.1, 3,1074 mg
Probenhalter: Aluminium Standard 40ul
Laufnummer: DSC BC 550-08
Integral 107,57 mJ
normalis. 34,62 Jg^-1
Onset 182,02 °C
Peak 184,41 °C
Ergebnis-Modus Proben-Temp
Integral -278,03 mJ
normalis. -89,47 Jg^-1
Onset 166,74 °C
Peak 177,54 °C
Ergebnis-Modus Proben-Temp.
Integral -332,07 mJ
normalis. -106,87 Jg^-1
Onset 239,36 °C
Peak 242,70 °C
Ergebnis-Modus Proben-Temp.
DSC BC 550-08 EMD 1214063 08/GA/111.1 13.10.2008 13:21:07
DSC BC 550-08 EMD 1214063 08/GA/111.1 3,1074 mg
2
0
-2
-4
-6
-8
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
°C
Merck KGaA CAS: Schmidt
STARe SW 8.10

Figura 24



Merck KGaA CAS: Schmidt

STAR^{e} SW 8.10

141

Figura 25

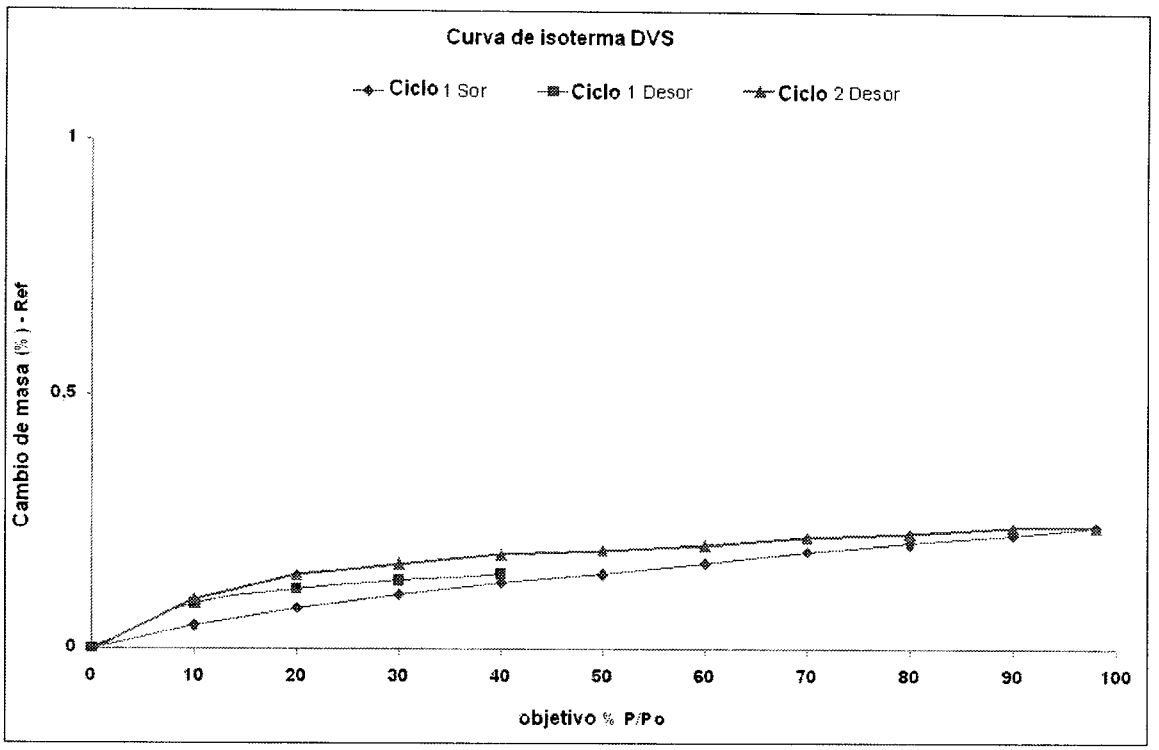

Curva de isoterma DVS
Ciclo 1 Sor
Ciclo 1 Desor
Ciclo 2 Desor
Cambio de masa (%) - Ref
1
0,5
0
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
objetivo % P/Po

Figura 26

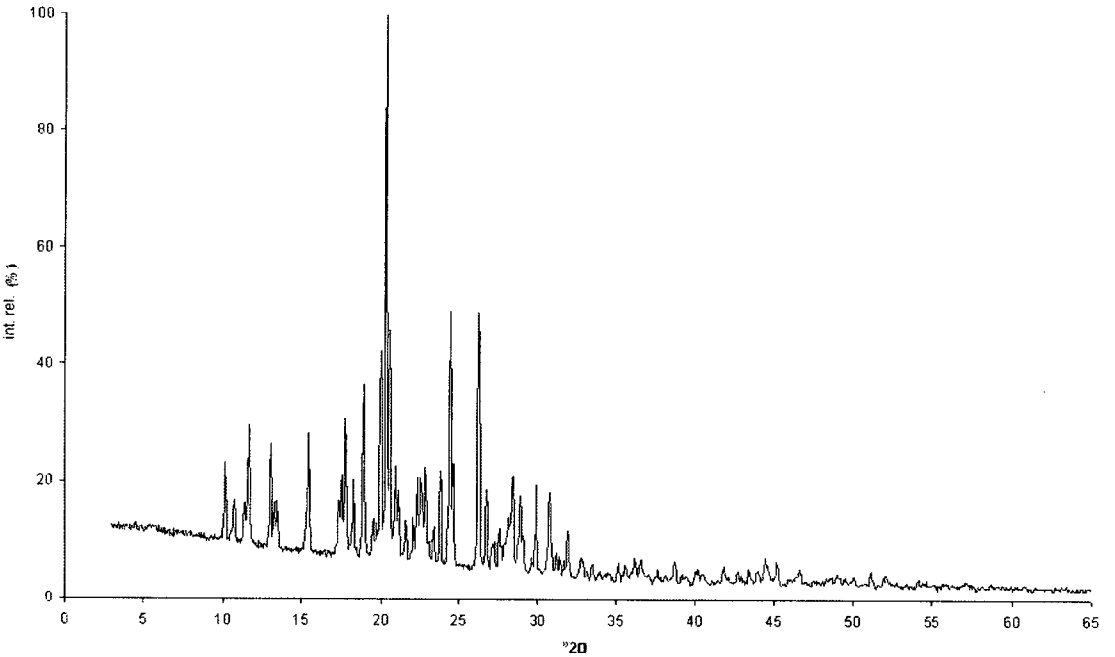


Figura 27

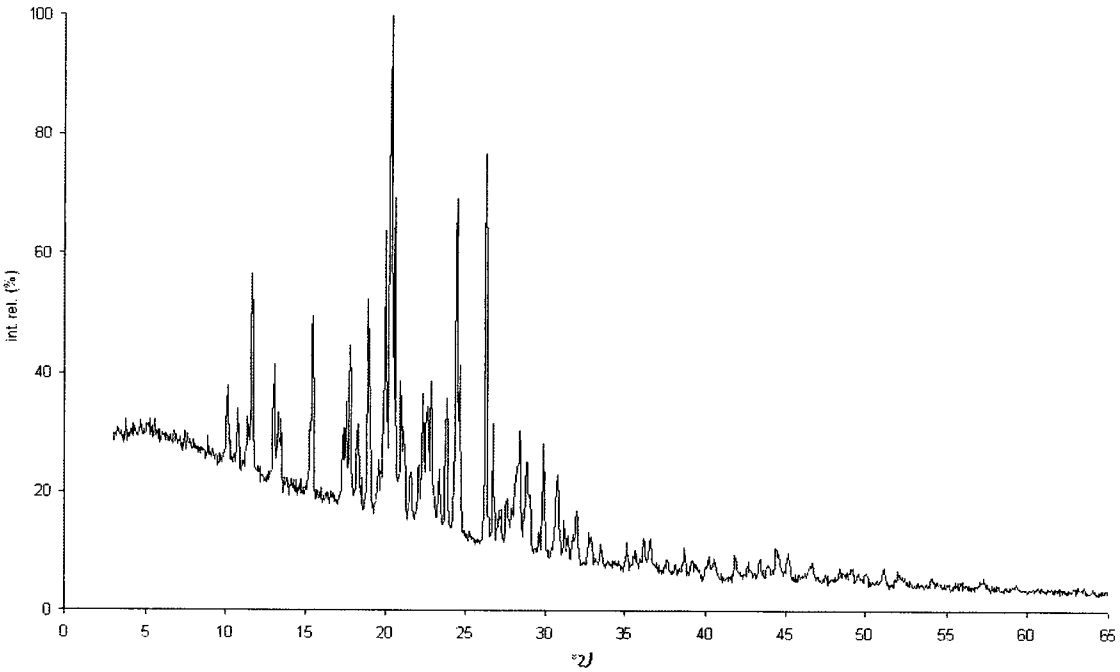


Figura 28

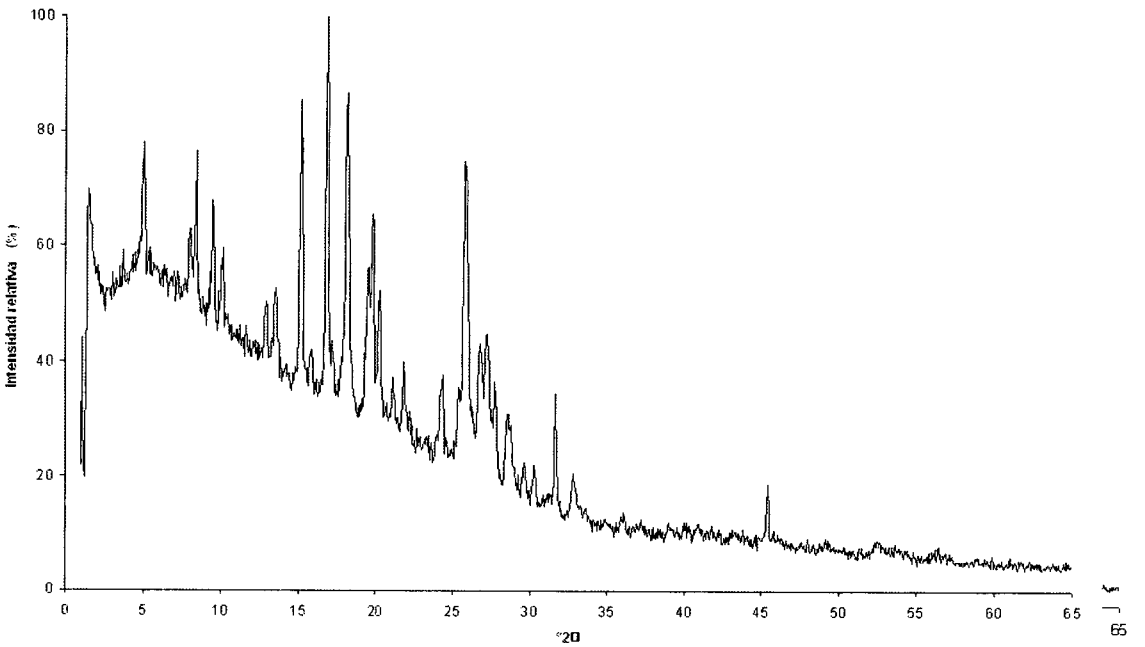

100
80
60
40
20
0
Intensidad relativa (%)
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
°2θ
65

Figura 29

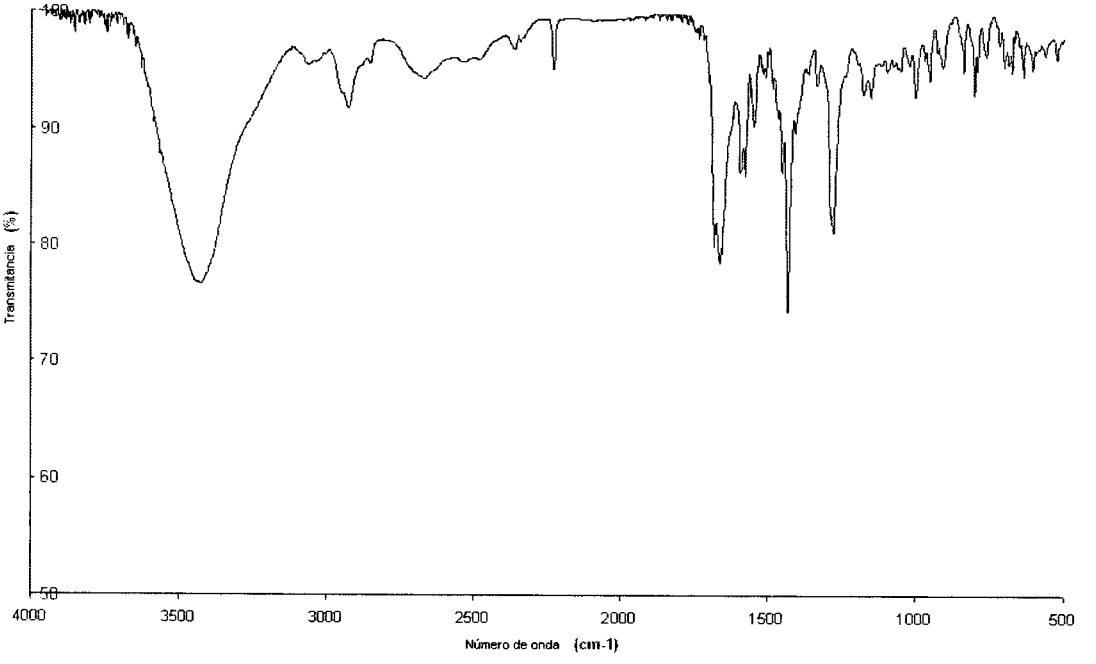

100
90
80
70
60
50
Transmitancia (%)
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Número de onda (cm-1)

Figura 30

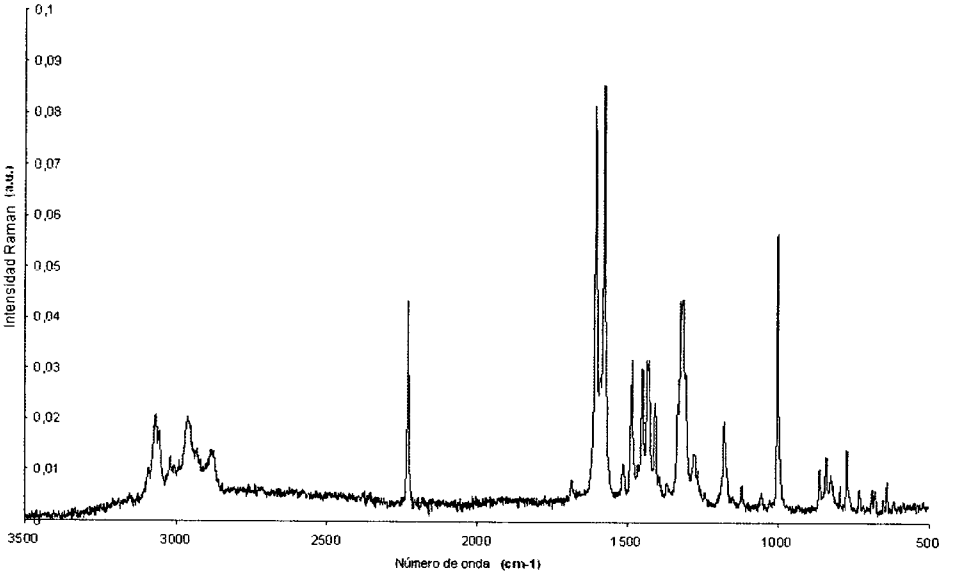

0,1
0,09
0,08
0,07
0,06
0,05
0,04
0,03
0,02
0,01
0
Intensidad Raman (u.a.)
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Número de onda (cm-1)

Figura 31

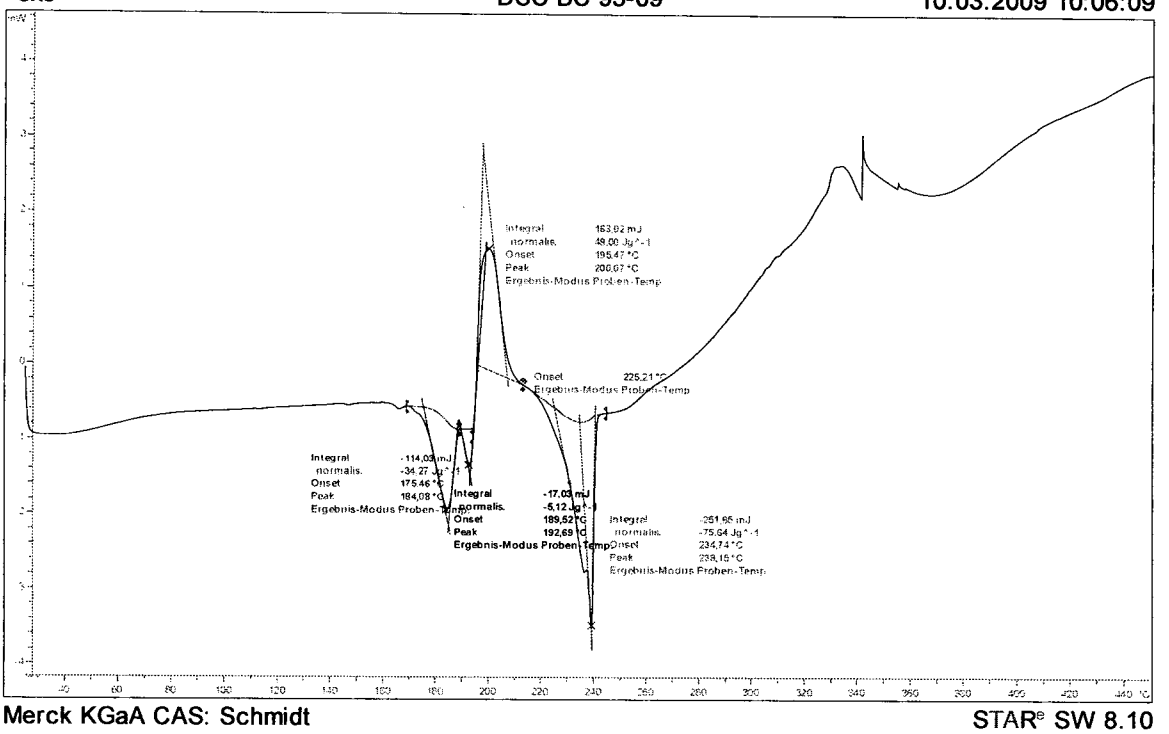

^exo
DSC BC 95-09
10.03.2009 10:06:09
Integral 163,82 mJ
normalis. 49,00 Jg^-1
Onset 195,47 °C
Peak 200,67 °C
Ergebnis-Modus Proben-Temp
Onset 225,21 °C
Ergebnis-Modus Proben-Temp
Integral -114,03 mJ
normalis. -34,27 Jg^-1
Onset 175,46 °C
Peak 184,08 °C
Ergebnis-Modus Proben-Temp
Integral -17,03 mJ
normalis. -5,12 Jg^-1
Onset 189,52 °C
Peak 192,69 °C
Ergebnis-Modus Proben-Temp
Integral -251,65 mJ
normalis. -75,64 Jg^-1
Onset 234,74 °C
Peak 238,15 °C
Ergebnis-Modus Proben-Temp
Merck KGaA CAS: Schmidt
STARe SW 8.10

Figura 32

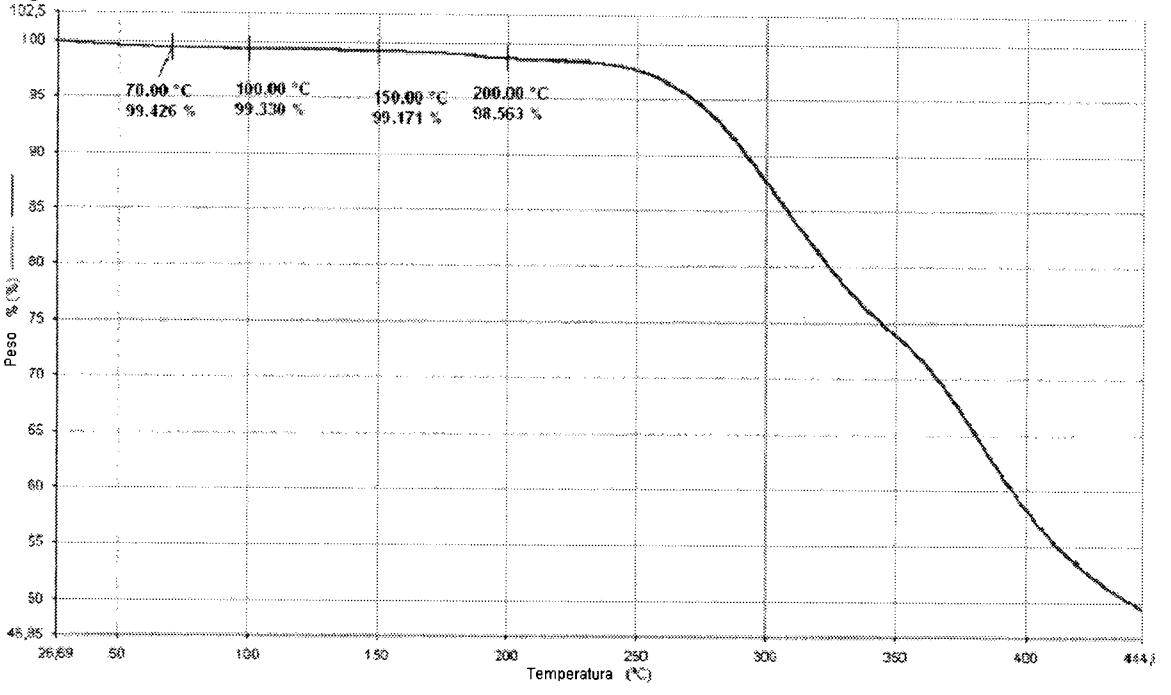

70.00 °C
99.426 %
100.00 °C
99.330 %
150.00 °C
99.171 %
200.00 °C
98.563 %
Peso %(%)
Temperatura (°C)

Figura 33

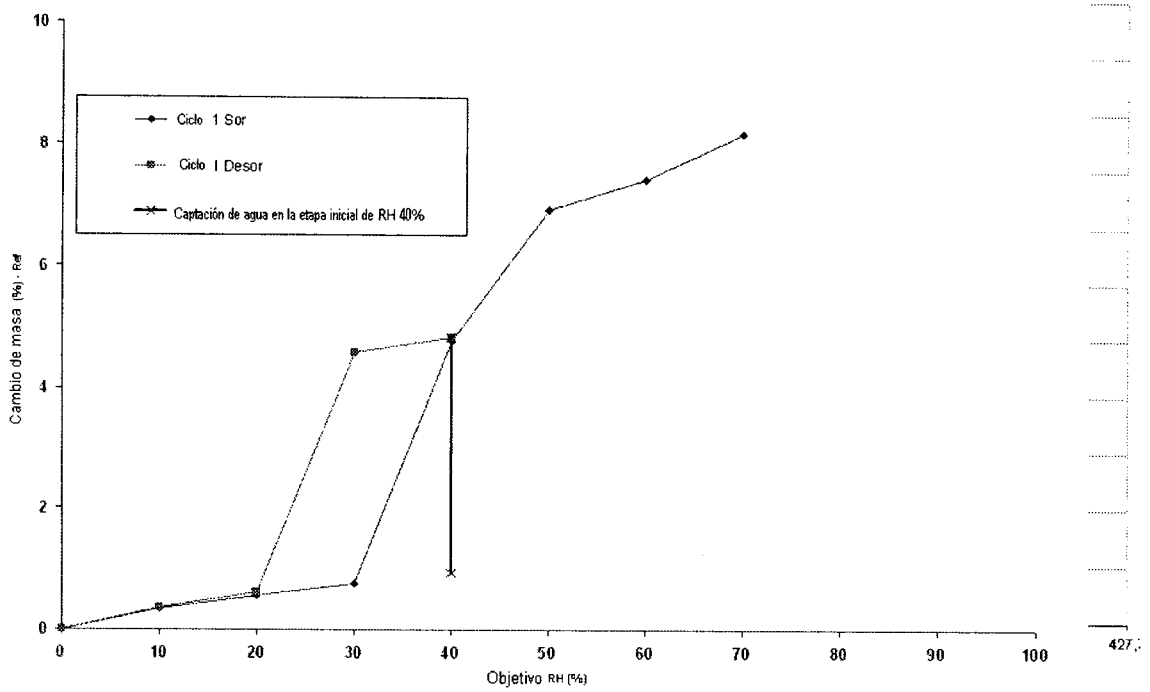

Ciclo 1 Sor
Ciclo I Desor
Captación de agua en la etapa inicial de RH 40%
Cambio de masa (%) - Ref
Objetivo RH (%)
0
2
4
6
8
10
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

Figura 34

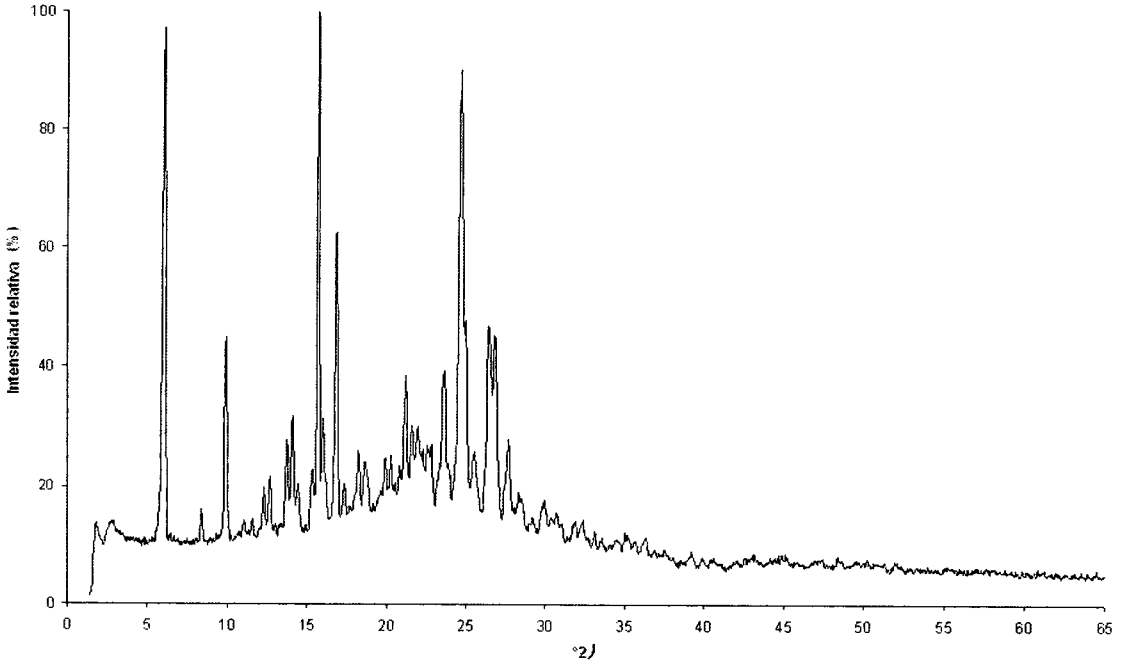

100
80
60
40
20
0
Intensidad relativa (%)
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
°2θ

Figura 35

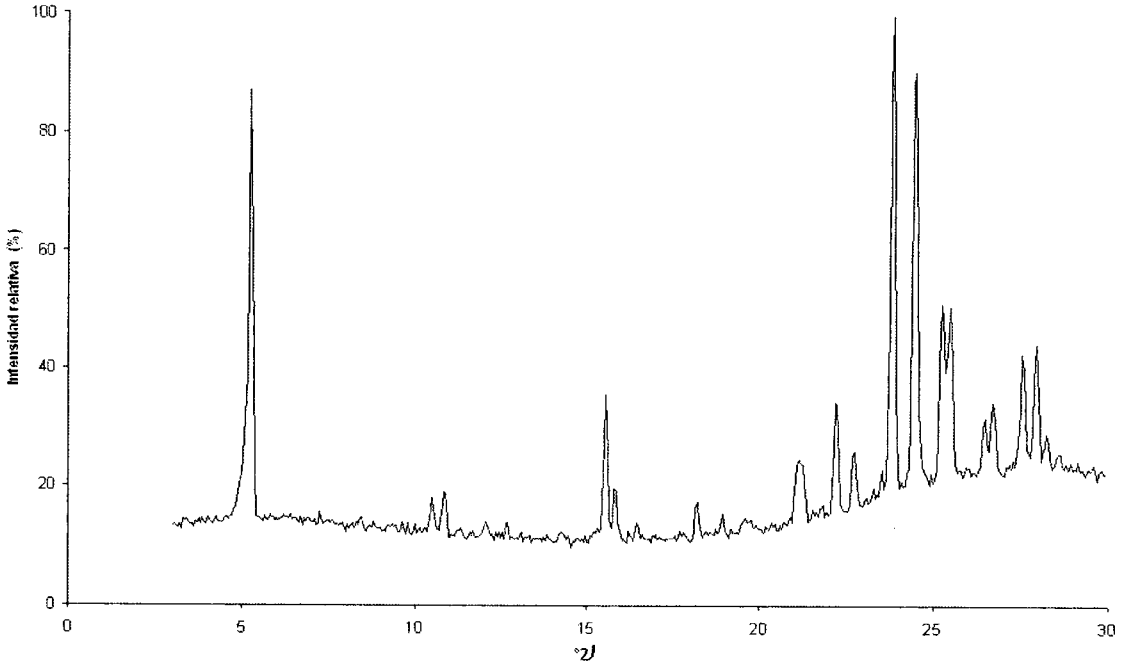


Figura 36

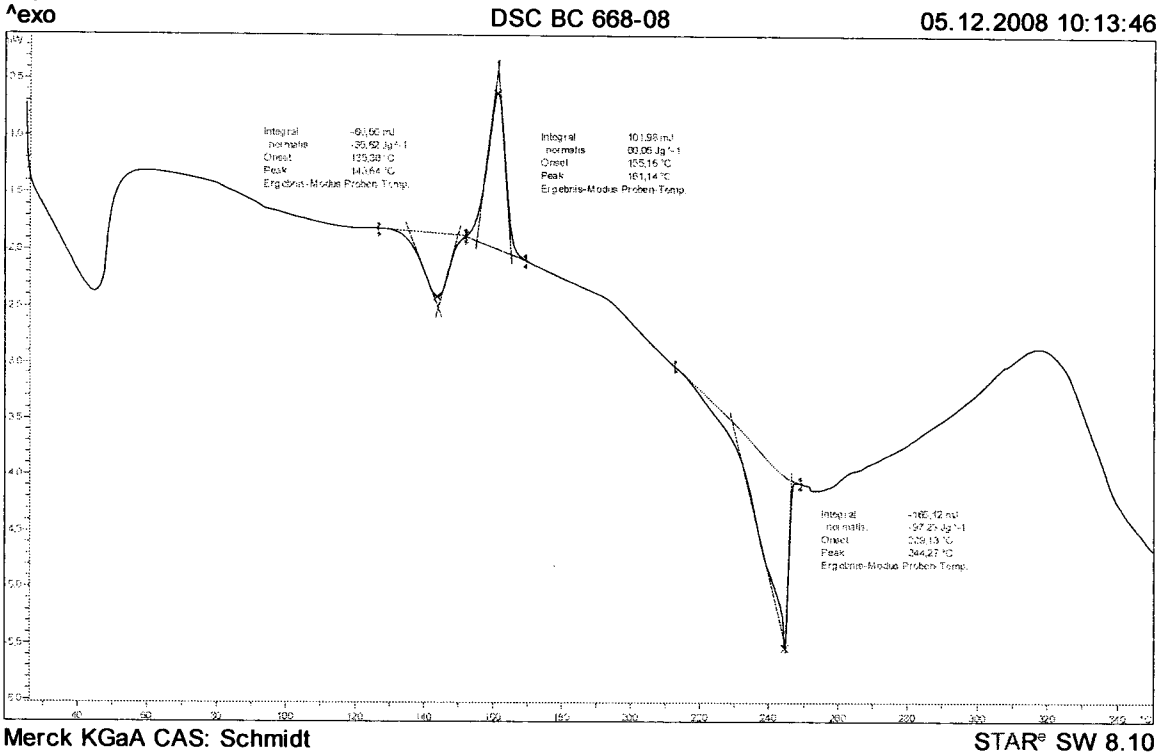
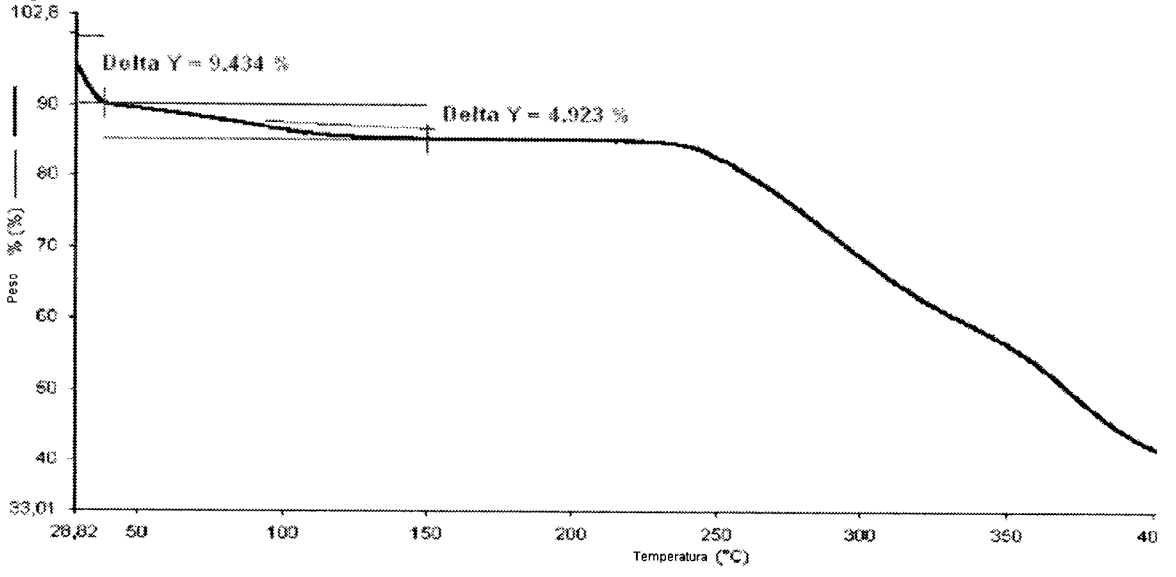
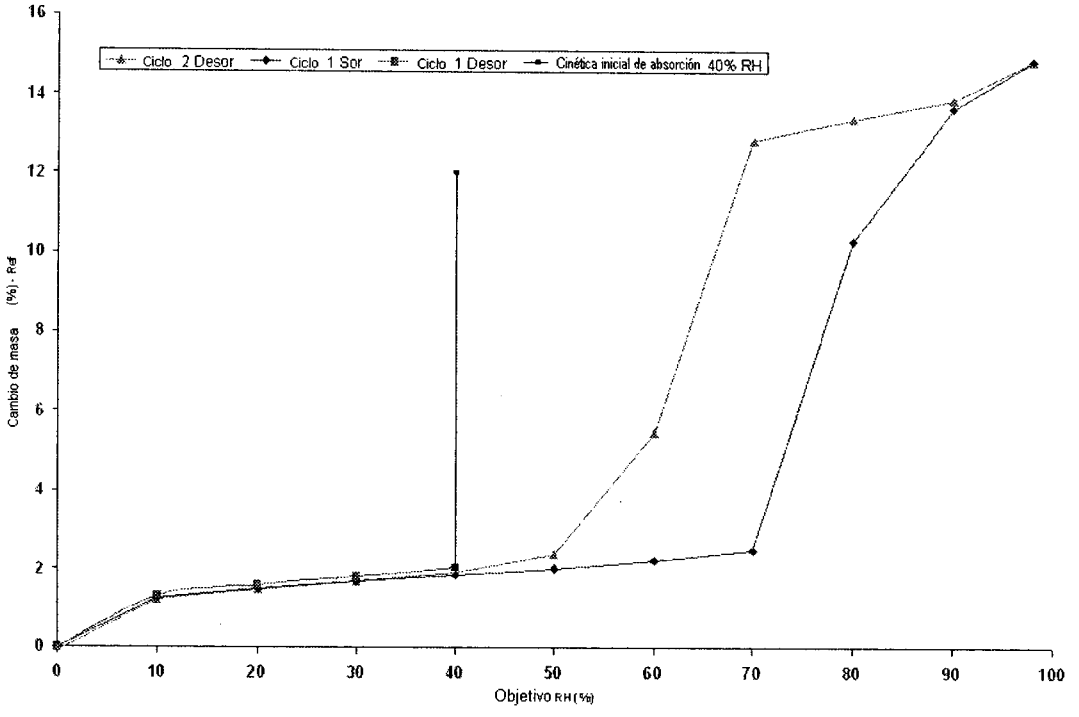

^exo
DSC BC 668-08
05.12.2008 10:13:46
Integral -9,50 mJ
normalis -35,52 Jg^-1
Onset 125,38 °C
Peak 140,64 °C
Ergebnis-Modus Proben-Temp.
Integral 101,98 mJ
normalis 80,05 Jg^-1
Onset 155,16 °C
Peak 161,14 °C
Ergebnis-Modus Proben-Temp.
Integral -165,12 mJ
normalis -97,27 Jg^-1
Onset 229,13 °C
Peak 244,27 °C
Ergebnis-Modus Proben-Temp.
Merck KGaA CAS: Schmidt
STARe SW 8.10

Figura 37


102,6
Delta Y = 9,434 %
Delta Y = 4,923 %
90
80
70
60
50
40
33,01
Peso % (%)
28,82
50
100
150
200
250
300
350
40
Temperatura (°C)

38 / 38

Figura 38



Novel Polymorphic Forms of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile Hydrochloride Salt and Processes of Manufacturing thereof

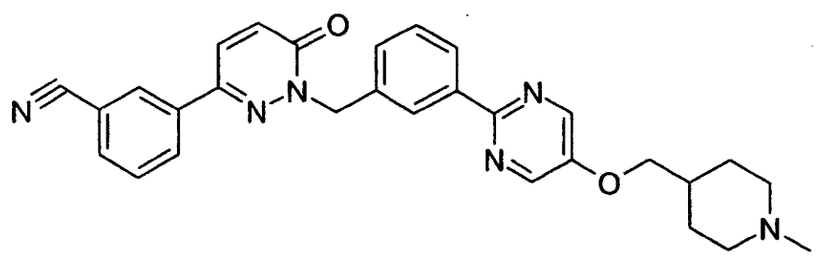
Description

Technical field

The present invention relates to 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride, its solvates and crystalline modifications thereof as well as their medical uses and processes of manufacturing.

Prior art

3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (I)



(I)

was first described in international patent applications PCT/EP2008/003473, filed on 29 April 2008, and PCT/EP2008/005508, filed on 04 July 2008.

In PCT/EP2008/003473 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile is referred to as compound "A257". Example 40 of PCT/EP2008/003473 describes a first way of synthesizing 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile. Hemisulfate, citrate, tartrate, sulfate, succinate and hydrochloride are mentioned as possible salt forms. Besides, example 43 of PCT/EP2008/003473 describes an alternative way of synthesizing 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile. Example 3 of PCT/EP2008/005508 describes the same first way of syn-

thesizing 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile and also mentions hemisulfate, citrate, tartrate, sulfate, succinate and hydrochloride as possible salt forms. Example 4 of PCT/EP2008/005508 refers to hydrochloride monohydrate (compound "A7"), hydrobromide, mesylate, besylate, malate, fumurate, maleate and p-tosylate salt forms. However, compound "A7" described in example 4 is not any monohydrate or monohydrate mixture, but exclusively crystalline modification H2 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate (please refer to Example 12 described herein).

Both prior art documents are silent about 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride solvate forms other than monohydrate crystalline modification H2.

Certain crystalline, i.e. morphological or polymorphic forms of pharmaceutical compounds may be of interest to those involved in the development of suitable pharmaceutical dosage forms. This is because if a certain polymorphic form is not held constant during clinical and stability studies, the exact dosage used or measured may not be comparable from one batch to the other. Once a pharmaceutical compound is produced for use, it is important to verify the morphological or polymorphic form delivered in each dosage form to assure that the production process delivers the same form and that the same amount of drug is included in each dosage. Therefore, it is imperative to assure that either a single morphological or polymorphic form or a known combination of morphological or polymorphic forms is present. In addition, certain morphological or polymorphic forms may exhibit enhanced thermodynamic stability and may be more suitable than other morphological or polymorphic forms for inclusion in pharmaceutical formulations.

The citation of any reference in this application is not an admission that the reference is relevant prior art to this application.

Description of the invention

The present invention has the object to provide novel solvate forms of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride as well as novel polymorphic forms thereof.

The object of the present invention has surprisingly been solved in one aspect by providing 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride solvate excluding 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate crystalline modification H2.

In another aspect, the object of the present invention has surprisingly been solved by providing 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride solvate excluding 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate.

It has been found that 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride is able to form solvates in crystalline modifications. Examples of such solvates include solvates from water, solvates from alcohols such as methanol, ethanol, propan-1-ol or propan-2-ol; solvates from organic esters such as ethyl acetate; solvates from nitriles such as acetonitrile; solvates from ketones such as acetone and butanone; solvates from ethers such as tetrahydrofuran (THF) and solvates from chlorinated hydrocarbons such as chloroform and solvates of hydrocarbons such as n-heptane or toluene. Preferred solvates are formed with polar solvents, preferably water, alcohols, organic esters, nitriles, ketones and ethers.

Preferably, 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride forms anhydrates and solvates with water, acetone, tetrahydrofuran, methanol, ethyl acetate or n-heptane in crystalline modifications that means the bound solvent together with 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride build the crystal structure. The molar ratio of the solvent to 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride could vary as known to skilled persons in the art. Preferably, the molar ratio is between 0,25:1 to 2,5:1, more preferably between 0,5:1 to 1:1, most preferably 1:1 (n-heptane solvate 1/15:1). It should be understood that the present anhydrates and solvates of the invention may contain unbound water that is to say water which is other than water of crystallization.

Further, the molar ratio of hydrochloride to 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free

base) within 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride can vary for each and all the herein disclosed solvates, anhydrates, hydrates, monohydrates etc. and their crystalline modifications as known to skilled person in the art. Preferably, the molar ratio is between 0,5:1 to 1,5:1, more preferably between 0,8:1 to 1,2:1, most preferably 1:1.

Hence, in a preferred embodiment, 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride solvate excluding 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate crystalline modification H2 is provided in its crystalline modifications.

Hence, in a further preferred embodiment, 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride solvate excluding 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate is provided in its crystalline modifications.

The object of the present invention has surprisingly been solved in another aspect by providing 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate.

In a preferred embodiment, 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate is provided in its crystalline modification A1, which is characterized by XRD peaks comprising 4,4°, 15.9° and 22,7° (in °2θ using Cu-Kα_1 radiation, ± 0.1°).

In a preferred embodiment, 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate is provided in its crystalline modification A1, which is characterized by the following XRD data:

Form A1:

Peak No.	**d/Å**	**°2θ (Cu-Kα_1 radiation) ± 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

In a preferred embodiment, 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate is provided in its crystalline modification NF6, which is characterized by XRD peaks comprising 16,8°, 18.2° and 25,8° (in °2θ using Cu-Kα_1 radiation, ± 0.1°).

In a preferred embodiment, 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate is provided in its crystalline modification NF6, which is characterized by the following XRD data:

Form NF6:

Peak No.	**d/Å**	**°2θ (Cu-Kα_1 radiation) ± 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

In a preferred embodiment, 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate is provided in its crystalline modification NF4, which is characterized by XRD peaks comprising 6,0°, 15.7° and 24,7° (in °2θ using Cu-$K\alpha_1$ radiation, ± 0.1°).

In a preferred embodiment, 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate is provided in its crystalline modification NF4, which is characterized by the following XRD data:

Form NF4:

Peak No.	**d/Å**	**°2θ (Cu-$K\alpha_1$ radiation) ± 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

The object of the present invention has surprisingly been solved in another aspect by providing 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate excluding 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate crystalline modification H2.

The object of the present invention has surprisingly been solved in another aspect by providing 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate excluding 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate.

In a preferred embodiment, 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate is provided in its crystalline modification H1, which is characterized by XRD peaks comprising 5,9°, 16,0° and 23,4° (in °2θ using Cu-$K\alpha_1$ radiation, ± 0.1°).

In a preferred embodiment, 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate is provided in its crystalline modification H1, which is characterized by the following XRD data:

Form H1:

Peak No.	**d/Å**	**°2θ (Cu-$K\alpha_1$ radiation) ± 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

In a preferred embodiment, 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate is provided in its crystalline modification NF3, which is characterized by XRD peaks comprising 9,9°, 15,7° and 24,1° (in °2θ using Cu-$K\alpha_1$ radiation, ± 0.1°).

In a preferred embodiment, 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate is provided in its crystalline modification NF3, which is characterized by the following XRD data:

Form NF3:

Peak No.	d/Å	°2θ (Cu-Kα_1 radiation) ± 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
13	3.45	25.8
14	3.35	26.6
15	3.22	27.7

In a preferred embodiment, 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate is provided in its crystalline modification NF2, which is characterized by XRD peaks comprising 5,2°, 23,8° and 24,5° (in °2θ using Cu-Kα_1 radiation, ± 0.1°).

In a preferred embodiment, 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate is provided in its crystalline modification NF2, which is characterized by the following XRD data:

Form NF2:

Peak No.	d/Å	°2θ (Cu-Kα_1 radiation) ± 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	3.91	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

In a further preferred embodiment, 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate is provided in its crystalline modification H2, which is characterized by the following XRD data:

Form H2:

Peak No.	d/Å	°2θ (Cu-Kα_1 radiation) ± 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)
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)

In the course of the present invention, the term "crystalline modification" is used as a synonym for terms "crystalline form", "polymorphic form", "polymorphic modification", "morphological form" and the like.

The crystalline modifications of the present invention, in particular crystalline modification A1 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate, crystalline modification NF6 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate, crystalline modification NF4 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate, crystalline modification H1 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate, crystalline modification NF3 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-

pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate, crystalline modification NF2 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate, and crystalline modification H2 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate, are surprisingly characterized by, among others, a reduced hygroscopicity, a better compressibility during the tableting process, a prolonged shelf life, a better thermodynamic stability, i.e. stability against heat and humidity, a better resistance to sunlight, i.e. UV-light, an increased bulk density, an improved solubility, bioavailability characteristics which are constant from one batch to the other, better flow and handling properties in the tableting process, an improved colour stability and better filtration properties in the production process. Therefore, by use of the crystalline modifications of the present invention, it is possible to obtain pharmaceutical formulations with improved homogeneity, stability, purity and uniformity from one batch to the other.

Furthermore, crystalline modification A1 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate shows superior properties for drying purposes (no loss of hydrate water can occur) as well as significantly increased solubility in USP Simulated Gastric Juice compared to the thermodynamically stable crystalline modification H2 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate.

Crystalline modification H1 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate shows significantly increased solubility in 0.1 N HCl (pH 1.0) compared to the thermodynamically stable crystalline modification H2 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate.

On the other hand, crystalline modification NF3 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate shows significantly increased solubility in 0.1 N HCl (pH 1.0) compared to the thermodynamically stable crystalline modification H2 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate.

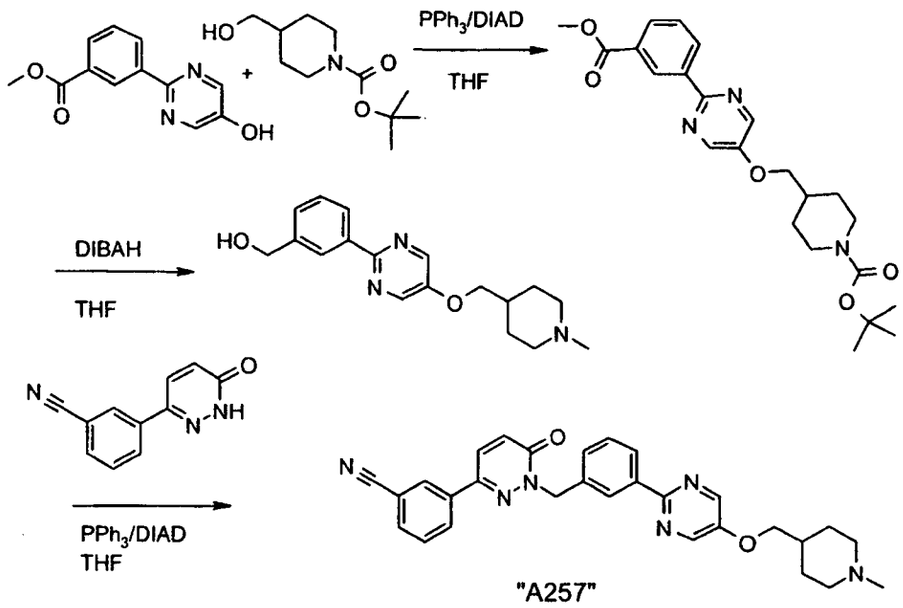
In contrast, crystalline modification H2 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate represents the thermodynamically stable hydrate form and shows superior properties in terms of hygroscopicity behavior compared to 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate crystalline modifications H1 and NF3, as well as to 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate crystalline modification A1, namely physical stability of the crystal form throughout the entire RH range 0-98% with very small water uptake levels.

The crystalline modifications of the present invention can be characterized according to standard methods which can be found e.g. in Rolf Hilfiker, 'Polymorphism in the Pharmaceutical Industry', Wiley-VCH, Weinheim 2006, and references therein, e.g. X-Ray diffraction (XRD; chapter 6), IR and Raman spectroscopy (chapter 5), Differential Scanning Calorimetry (DSC) and Thermogravimetric Analysis (TGA) (chaper 3), Water Vapour Sorption Studies (chapter 9), or which can be found e.g. in H.G. Brittain (editor), Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Vol. 95, Marcel Dekker Inc., New York 1999 (chapter 6: all there mentioned techniques).

3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride solvate excluding 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate crystalline modification H2, 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride solvate excluding 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate, 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride solvate excluding 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate crystalline modification H2 in its crystalline modifications, 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride solvate excluding 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate in its crystalline modifications, 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate, 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-

ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate excluding 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate crystalline modification H2, 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate excluding 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate, 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate in its crystalline modification A1, 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate in its crystalline modification NF6, 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate in its crystalline modification NF4, 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate in its crystalline modification H1, 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate in its crystalline modification NF3, 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate in its crystalline modification NF2, and 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate in its crystalline modification H2 are hereinafter referred to as "product(s) of the (present) invention".

3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free base) can be synthesized as described in PCT/EP2008/003473, example 40, and PCT/EP2008/005508, example 3, as follows:



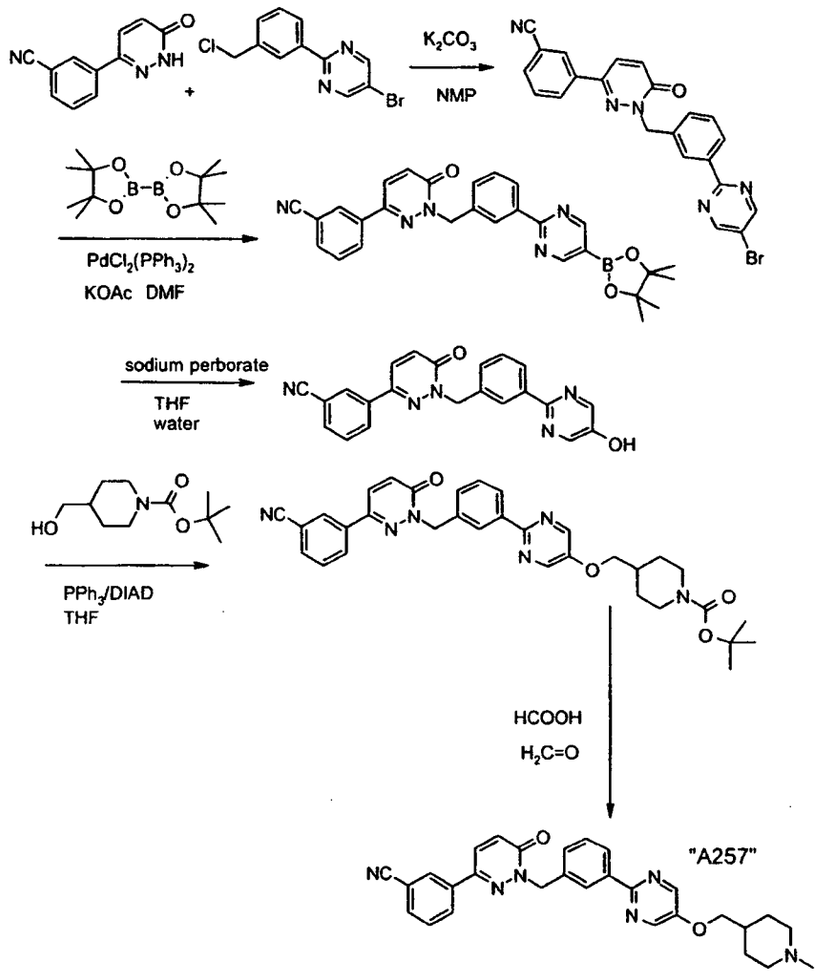
"A257"

To a suspension of 13.0 g (56.5 mmol) of 3-(5-hydroxy-pyrimidin-2-yl)-benzoic acid methylester and 13.4 g (62.1 mmol) of N-Boc-piperidinemethanol in 115 ml THF 17.7 g (67.8 mmol) of triphenyl-phosphine are given. The suspension is cooled down to 5° C. To the suspension kept at this temperature 13.3 ml (67.8 mmol) of diisopropylazodicarboxylate are given dropwise under stirring within 45 minutes. The reaction mixture is stirred at roomtemperature for one hour. Subsequently, further 22.2 g (84.7 mmol) of triphenylphosphine and 16.6 ml (84.7 mmol) of diisopropylazodicarboxylate are added. The reaction mixture is stirred at room temperature for 18 hours and concentrated in vacuo. The resulting solid of 4-[2-(3-methoxycarbonyl-phenyl)-pyrimidin-5-yloxymethyl]-piperidine-1-carbonic acid tert.-butylester is sucked off, washed with diethylether and subjected to chromatography (silica gel column and dichloromethan/methanol as eluent/mobile phase).

To a suspension of 1.71 g (3.99 mmol) of 4-[2-(3-methoxycarbonyl-phenyl)-pyrimidin-5-yloxymethyl]-piperidine-1-carbonic acid tert.-butylester in 20 ml THF 25 ml (25 mmol) of a 1 M solution of diisobutylaluminiumhydride in THF are given dropwise under nitrogen. The reaction mixture is stirred for one hour at room temperature and mixed with a saturated solution of sodium sulfate. The resulting precipitate is sucked off and washed with THF and hot 2-propanol. The filtrate is concentrated and recrystallized from tert.-butylmethylether, resulting in {3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-phenyl}-methanol as beige crystals.

To a solution of 313 mg (1.00 mmol) of {3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-phenyl}-methanol in 2 ml THF 264 mg (1.30 mmol) of 3-(6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile and 397 mg (1.5 mmol) triphenylphosphine are added subsequently. The reaction mixture is cooled in an ice bath and 294 µl (1.5 mmol) of diisopropylazodicarboxylate are added dropwise. The reaction mixture is stirred at room temperature for 18 hours and then concentrated. The residue is subjected to chromatography (silica gel column and dichloromethan/methanol as eluent/mobile phase). The product containing fractions are pooled, concentrated and the residue of 3-(1-{3-[5-(1-Methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile is decocted with tert.-butylmethylether, sucked off and dried in vacuo.

Alternatively, 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free base) can be synthesized as described in PCT/EP2008/003473, example 43, as follows:



To a suspension of 4.15 g (20 mmol) of 3-(6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile in 40 ml of 1-methyl-2-pyrrolidon 6.00 g (21 mmol) of 5-bromo-2-(3-chloromethyl-phenyl)-pyrimidine and 2.76 g (341 mmol) of potassiumcarbonate are given. The reaction mixture is stirred at 80° C for 18 hours. Subsequently, the reaction mixture is given onto 200 ml water. The resulting precipitate of 3-{1-[3-(5-bromopyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl}-benzonitrile is sucked off, washed with water and dried in vacuo.

To a solution of solution of 18.0 g (41.0 mmol) of 3-{1-[3-(5-bromopyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl}-benzonitrile in 85 ml DMF 11.8 g (47 mmol) of bis(pinacolato)diboron and 11.9 g (122 mmol) of potassium acetate are given. The reaction mixture is heated up to 80° C under nitrogen. After 15 minutes of stirring at this temperature 273 mg (1.22 mmol) of palladium(II)-acetate are added and the reaction mixture is stirred for 2 hours at 80°C under nitrogen. Subsequently, the reaction mixture is allowed to cool down to room temperature before the addition of water and di-

chloromethane, filtration over diatomite/kieselguhr and separation of the organic phase. The organic phase is dried over sodium sulphate and concentrated yielding 3-(6-oxo-1-{3-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile as grey solid, which can be used for subsequent reactions without purification.

To a suspension of 5.33 g (10.9 mmol) of 3-(6-oxo-1-{3-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile in 35 ml THF and 35 ml water 4.93 g (49.4 mmol) of sodiumperborate are given in portions under ice cooling before it is stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture is mixed with 300 ml of dichloromethan and 100 ml of saturated ammonium-chloride solution. The organic phase is separated, dried over sodium sulphate and concentrated. The residue of 3-{1-[3-(5-hydroxy-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl}-benzonitrile is re-crystallized from methanol.

To a suspension of 25 g (65.6 mmol) of 3-{1-[3-(5-hydroxy-pyrimidin-2-yl)-benzyl]-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl}-benzonitrile in 250 ml THF 15.6 g (68.8 mmol) of N-Boc-4-piperidine-methanol and 19.1 g (72.1 mmol) of triphenylphosphine are subsequently added. Then, 14.9 ml (72.1 mmol) of diisopropylazodicarboxylate are added dropwise under ice cooling. The resulting solution is stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture is further mixed with 750 ml of 2-propanol and 13.1 ml of a 0.5 M solution of potassiumhydroxid in ethanol. The resulting precipitate of 4-(2-{3-[3-(3-cyano-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-pyrimidin-5-yloxymethyl)-piperidine-1-carbonic acid tert.-butylester is sucked off, washed with diethylether and dried in vacuo.

To a solution of 16.0 g (28.0 mmol) of 4-(2-{3-[3-(3-cyano-phenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-ylmethyl]-phenyl}-pyrimidin-5-yloxymethyl)-piperidine-1-carbonic acid tert.-butylester in 80 ml formic acid 6.60 ml of 35% aqueous formaldehyde solution are given. The reaction mixture is stirred at a temperature of 110° C for 2 hours before 300 ml water are added. The reaction mixture is concentrated in vacuo to a volume of 150 ml and is then extracted with 200 ml of dichloromethane. The organic phase is washed with sodiumbicarbonate solution, dried over sodium sulphate and concentrated. The residue of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile is re-crystallized from 2-propanol.

In another aspect of the invention, a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of at least one product of the invention is provided.

In a preferred embodiment, the pharmaceutical composition further comprises at least one additional compound selected from the group consisting of physiologically acceptable excipients, auxiliaries, adjuvants, diluents, carriers and/or additional pharmaceutically active substances other than the products of the invention.

A further embodiment of the present invention is a process for the manufacture of said pharmaceutical compositions, characterized in that one or more products of the invention and one or more compounds selected from the group consisting of solid, liquid or semiliquid excipients, auxiliaries, adjuvants, diluents, carriers and pharmaceutically active substances other than the products of the invention, are converted in a suitable dosage form.

As used herein, the term "effective amount" refers to any amount of a drug or pharmaceutical agent that will elicit the biological or medical response of a tissue, system, animal or human that is being sought, for instance, by a researcher or clinician. Furthermore, the term "therapeutically effective amount" means any amount which, as compared to a corresponding subject who has not received such amount, results in improved treatment, healing, prevention, or amelioration of a disease, disorder, or side effect, or a decrease in the rate of advancement of a disease or disorder. The term also includes within its scope amounts effective to enhance normal physiological function.

In another aspect of the invention, a medicament comprising at least one product of the invention or a pharmaceutical composition as described herein is provided.

In a further aspect of the invention, a medicament as described herein for use in the treatment and/or prophylaxis of physiological and/or pathophysiological conditions, which are caused, mediated and/or propagated by the inhibition, regulation and/or modulation of signal transduction of kinases, in particular by the inhibition of tyrosine kinases, preferably Met-kinase, is provided. A corresponding use for the preparation of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of the aforementioned conditions is intended to be comprised.

In a further aspect of the invention, a medicament as described herein for use in the treatment and/or prophylaxis of physiological and/or pathophysiological conditions selected from the group consisting of: "cancer, tumour, malignant tumours, benign tumours, solid tumours, sarcomas, carcinomas, hyperproliferative disorders, carcinoids, Ewing sarcomas, Kaposi sarcomas, brain tumours, tumours originating from the brain

and/or the nervous system and/or the meninges, gliomas, glioblastomas, neuroblastomas, stomach cancer, kidney cancer, kidney cell carcinomas, prostate cancer, prostate carcinomas, connective tissue tumours, soft tissue sarcomas, pancreas tumours, liver tumours, head tumours, neck tumours, laryngeal cancer, oesophageal cancer, thyroid cancer, osteosarcomas, retinoblastomas, thymoma, testicular cancer, lung cancer, lung adenocarcinoma, small cell lung carcinoma, bronchial carcinomas, breast cancer, mamma carcinomas, intestinal cancer, colorectal tumours, colon carcinomas, rectum carcinomas, gynaecological tumours, ovary tumours/ovarian tumours, uterine cancer, cervical cancer, cervix carcinomas, cancer of body of uterus, corpus carcinomas, endometrial carcinomas, urinary bladder cancer, urogenital tract cancer, bladder cancer, skin cancer, epithelial tumours, squamous epithelial carcinoma, basaliomas, spinaliomas, melanomas, intraocular melanomas, leukaemias, monocyte leukaemia, chronic leukaemias, chronic myelotic leukaemia, chronic lymphatic leukemia, acute leukaemias, acute myelotic leukaemia, acute lymphatic leukaemia and/or lymphomas" is provided. A corresponding use for the preparation of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of the aforementioned conditions is intended to be comprised.

In another aspect of the invention, a medicament as described herein is provided, wherein in such medicament comprises at least one additional pharmacologically active substance (drug, ingredient).

In a preferred embodiment the at least one pharmacologically active substance is a substance as described herein.

In another aspect of the invention, a medicament as described herein is provided, wherein the medicament is applied before and/or during and/or after treatment with at least one additional pharmacologically active substance.

In a preferred embodiment the at least one pharmacologically active substance is a substance as described herein.

In a further aspect of the invention, a kit comprising a therapeutically effective amount of at least one product of the invention and/or at least one pharmaceutical composition as described herein and a therapeutically effective amount of at least one further pharmacologically active substance other than the products of the invention is provided.

Products of the invention may be used in combination with one or more other pharmacologically active substances (ingredients, drugs) in the treatment, prevention, suppression or amelioration of diseases or conditions for which products of the invention or the other substances have utility. Typically the combination of the drugs is safer or more effective than either drug alone, or the combination is safer or more effective than would it be expected based on the additive properties of the individual drugs. Such other drug(s) may be administered, by a route and in an amount commonly used contemporaneously or sequentially with a product of the invention. When a product of the invention is used contemporaneously with one or more other drugs, a combination product containing such other drug(s) and the product of the invention is preferred. However, combination therapy also includes therapies in which the product of the invention and one or more other drugs are administered on different overlapping schedules. It is contemplated that when used in combination with other active ingredients, the product of the present invention or the other active ingredient or both may be used effectively in lower doses than when each is used alone. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention (pharmaceutical compositions as described herein) include those that contain one or more other active ingredients, in addition to a product of the invention.

Examples of other pharmacologically active substances (ingredients, drugs) that may be administered in combination with a product of the invention, and either administered separately or in the same pharmaceutical composition, include, but are not limited to the compounds classes and specific compounds listed in Table 1:

Table 1

Alkylating agents	Cyclophosphamide	Lomustine
	Busulfane	Procarbazine
	Ifosfamide	Altretamine
	Melphalane	Estramustinphosphate
	Hexamethylmelamine	Mechlorethamine
	Thiotepa	Streptozocine
	Chlorambucil	Temozolomide
	Dacarbazine	Semustine
	Carmustine	

Platinum agents	Cisplatin	Carboplatin
	Oxaliplatin	ZD-0473 (AnorMED)
	Spiroplatin	Lobaplatin (AeternaZentaris)
	Carboxyphthalatoplatinum	Satraplatin (Johnson Mat-
	Tetraplatin	they)
	Ormiplatin	BBR-3464 (Hoffrnann-La
	Iproplatin	Roche)
		SM-11355 (Sumitomo)
		AP-5280 (Access)
Antimetabolites	Azacytidine	Tomudex
	Gemcitabine	Trimetrexate
	Capecitabine	Deoxycoformycine
	5-Fluoruracil	Fludarabine
	Floxuridine	Pentostatine
	2-Chlordesoxyadenosine	Raltitrexede
	6-Mercaptopurine	Hydroxyurea
	6-Thioguanine	Decitabine (SuperGen)
	Cytarabine	Clofarabine (Bioenvision)
	2-Fluordesoxycytidine	Irofulven (MGI Pharma)
	Methotrexate	DMDC (Hoffmann-La Roche)
	Idatrexate	Ethinylcytidine (Taiho)
Topoisomerase inhibitors	Amsacrine	Rubitecane (SuperGen)
	Epirubicine	Exatecanmesylate (Daiichi)
	Etoposide	Quinamed (ChemGenex)
	Teniposide or Mitoxantrone	Gimatecane (Sigma- Tau)
	Irinotecane (CPT-11)	Diflomotecane (Beaufour-
	7-Ethyl-10-	Ipsen)
	hydroxycamptothecine	TAS-103 (Taiho)
	Topotecane	Elsamitrucine (Spectrum)
	Dexrazoxanet (TopoTarget)	J-107088 (Merck & Co)
	Pixantrone (Novuspharrna)	BNP-1350 (BioNumerik)
	Rebeccamycin-Analogue	CKD-602 (Chong Kun Dang)
	(Exelixis)	KW-2170 (Kyowa Hakko)

	BBR-3576 (Novuspharrna)	
Antitumor antibiotics	Dactinomycin (Actinomycin D) Doxorubicin (Adriamycin) Deoxyrubicin Valrubicin Daunorubicin (Daunomycin) Epirubicin Therarubicin Idarubicin Rubidazone Plicamycinp Porfiromycin Cyanomorpholinodoxorubicin Mitoxantron (Novantron)	Amonafide Azonafide Anthrapyrazole Oxantrazole Losoxantrone Bleomycinsulfate (Blenoxan) Bleomycinacid Bleomycin A Bleomycin B Mitomycin C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Antimitotic agents	Paclitaxel Docetaxel Colchicin Vinblastine Vincristine Vinorelbine Vindesine Dolastatine 10 (NCI) Rhizoxine (Fujisawa) Mivobuline (Warner-Lambert) Cemadotine (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epothilon B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Cryptophycin 52 (Eli Lilly) Vinflunine (Fabre)	SB 408075 (GlaxoSmith-Kline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatine A4 (BMS) Isohomohalichondrin-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroP-

	Auristatine PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexine (Protarga)	harma) Azaepothilon B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Prodrug (OXiGENE) Dolastatin-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
Aromatase inhibitors	Aminoglutethimide Letrozole Anastrazole Formestane	Exemestane Atamestane (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Thymidylatesynthase inhibitors	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
DNA antagonists	Trabectedine (PharmaMar) Glufosfamide (Baxter International) Albumin + 32P (Isotope Solutions) Thymectacine (NewBiotics) Edotreotide (Novartis)	Mafosfamide (Baxter International) Apaziquone (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Benzylguanine (Paligent)
Farnesyltransferase inhibitors	Arglabine (NuOncology Labs) Ionafarnibe (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnibe (Johnson & Johnson) Perillylalcohol (DOR BioPharma)
Pump inhibitors	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar-Trihydrochloride (Eli Lilly) Biricodar-Dicitrate (Vertex)
Histoneacetyltransferase inhibitors	Tacedinaline (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloyloxymethylbutyrate (Titan) Depsipeptide (Fujisawa)

Metalloproteinase inhibitors / Ribonucleosidere-duktase inhibitors	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Galliummaltolate (Titan) Triapine (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabine (Aventis) Didox (Molecules for Health)
TNF-alpha agonists/ antagonists	Virulizine (Lorus Therapeu-tics) CDC-394 (Celgene)	Revimide (Celgene)
Endotheline-A re-ceptor antagonists	Atrasentane (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Retinoic acid recep-tor agonists	Fenretinide (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)
Immunomodulators	Interferon Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Adenocarzinoma vaccine (Biomira) CTP-37 (AVi BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax vaccine (CTL Immuno) Melanoma vaccine (CTL Im-muno) p21-RAS vaccine (GemVax)	Dexosome therapy (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Cancer vaccine (Intercell) Noreline (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) 13-Alethine (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Hormonal and anti-hormonal agents	Estrogens Conjugated Estrogens Ethinylestradiole	Prednisone Methylprednisolone Prednisolone

	Chlorotrianisen	Aminoglutethimide
	Idenestrole	Leuprolide
	Hydroxyprogesteroncaproate	Goserelin
	Medroxyprogesterone	Leuporelin
	Testosterone	Cetrorelix
	Testosteronpropionate	Bicalutamide
	Fluoxymesterone	Flutamide
	Methyltestosterone	Octreotide
	Diethylstilbestrole	Nilutamide
	Megestrole	Mitotane
	Tamoxifen	P-04 (Novogen)
	Toremofine	2-Methoxyestradiol
	Dexamethasone	(EntreMed)
		Arzoxifen (Eli Lilly)
Photodynamic agents	Talaporfine (Light Sciences)	Pd-Bacteriopheophorbide
	Theralux (Theratechnologies)	(Yeda)
	Motexafin Gadolinium	Lutetium-Texaphyrine
	(Pharmacyclics)	(Pharmacyclics)
		Hypericine
Tyrosinkinase inhibitors	Imatinib (Novartis)	Kahalid F (PharmaMar)
	Leflunomid	CEP- 701 (Cephalon)
	(Sugen/Pharmacia)	CEP-751 (Cephalon)
	ZDI839 (AstraZeneca)	MLN518 (Millenium)
	Erlotinib (Oncogene Science)	PKC412 (Novartis)
	Canertjnib (Pfizer)	Phenoxodiol O
	Squalamin (Genaera)	Trastuzumab (Genentech)
	SU5416 (Pharmacia)	C225 (ImClone)
	SU6668 (Pharmacia)	rhu-Mab (Genentech)
	ZD4190 (AstraZeneca)	MDX-H210 (Medarex)
	ZD6474 (AstraZeneca)	2C4 (Genentech)
	Vatalanib (Novartis)	MDX-447 (Medarex)
	PKI166 (Novartis)	ABX-EGF (Abgenix)
	GW2016 (GlaxoSmithKline)	IMC-1C11 (ImClone)

	EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	
Different agents	SR-27897 (CCK-A inhibitor, Sanofi-Synthelabo) Tocladesine (cyclic-AMP agonist, Ribapharm) Alvocidib (CDK inhibitor, Aventis) CV-247 (COX-2-Inhibitor, Ivy Medical) P54 (COX-2 inhibitor, Phyto-pharm) CapCell™ (CYP450 stimulans, Bavarian Nordic) GCS-IOO (gal3 antagonist, GlycoGenesys) G17DT immunogen (Gastrin inhibitor, Aphton) Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics) PI-88 (Heparanase inhibitor, Progen) Tesmilifen (Histamine antagonist, YM BioSciences) Histamine (Histamine-H2 receptor agonist, Maxim) Tiazofurin (IMPDH inhibitor, Ribapharm) Cilengitide (Integrine antagonist, Merck KGaA) SR-31747 (IL-1 antagonist, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (mTOR kinase inhibitor, Wyeth)	BCX-1777 (PNP inhibitor, BioCryst) Ranpirnase (Ribonuclease stimulans, Alfacell) Galarubicin (RNA synthesis inhibitor, Dong-A) Tirapazamin (reducing agent, SRI International) N-Acetylcystein (reducing agent, Zambon) R-Flurbiprofen (NF-kappaB inhibitor, Encore) 3CPA (NF-kappaB inhibitor, Active Biotech) Seocalcitol (Vitamin-D receptor agonist, Leo) 131-I-TM-601 (DNA antagonist, TransMolecular) Eflornithin (ODC inhibitor, ILEX Oncology) Minodronic acid (Osteoclasts inhibitor, Yamanouchi) Indisulam (p53 stimulans, Eisai) Aplidin (PPT inhibitor, PharmaMar) Rituximab (CD20 antibody, Genentech) Gemtuzumab (CD33 antibody, Wyeth Ayerst) PG2 (Hematopoesis enhancer, Pharmagenesis)

	Exisulind (PDE-V inhibitor, Cell Pathways)	Immunol™ (Triclosan oral irrigation, Endo)
	CP-461 (PDE-V inhibitor, Cell Pathways)	Triacetyluridine (Uridine prodrug, Wellstat)
	AG-2037 (GART inhibitor, Pfizer)	SN-4071 (sarcoma agent, Signature BioScience)
	WX-UK1 (Plasminogen activator inhibitor, Wilex)	TransMID-107™ (Immunotoxine, KS Biomedix)
	PBI-1402 (PMN stimulans, ProMetic LifeSciences)	PCK-3145 (Apoptosis enhancer, Procyon)
	Bortezomib (Proteasome inhibitor, Millennium)	Doranidazole (Apoptosis enhancer, Pola)
	SRL-172 (T-cell stimulans, SR Pharma)	CHS-828 (cytotoxic agent, Leo)
	TLK-286 (Glutathione-S-transferase inhibitor, Telik)	trans-Retinoic acid (Differentiator, NIH)
	PT-100 (Growth factor agonist, Point Therapeutics)	MX6 (Apoptosis enhancer, MAXIA)
	Midostaurin (PKC inhibitor, Novartis)	Apomin (Apoptosis enhancer, ILEX Oncology)
	Bryostatin-1 (PKC stimulans, GPC Biotech)	Urocidine (Apoptosis enhancer, Bioniche)
	CDA-II (Apoptosis enhancer, Everlife)	Ro-31-7453 (Apoptosis enhancer, La Roche)
	SDX-101 (Apoptosis enhancer, Salmedix)	Brostallicin (Apoptosis enhancer, Pharmacia)
	Ceflatonin (Apoptosis enhancer, ChemGenex)	

In a preferred embodiment, a product of the invention is administered in combination with one or more known anti-tumor agents, such as the following: estrogen receptor modulators, androgen receptor modulators, retinoid receptor modulators, cytotoxics, antiproliferative agents, prenyl proteintransferase inhibitors, HMG-CoA-reductase inhibitors, HIV protease inhibitors, reverse transcriptase inhibitors, angiogenesis inhibitors.

The products of the invention are in particular well suited for administration in combination with radiotherapy. The synergistic effects of VEGF inhibition in combination with radiotherapy are known to the skilled artisan (WO 00/61186).

The term "estrogen receptor modulators" in the course of the present invention refers to compounds that interfere with or inhibit the binding of estrogen to estrogen receptor – independently from the mode of action. Non-limiting examples of estrogen receptor modulators are tamoxifen, raloxifen, idoxifen, LY353381, LY 117081, toremifen, fulvestrant, 4-[7-(2,2-Dimethyl-1-oxopropoxy-4-methyl-2-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenyl]-2H-1-benzopyran-3-yl]phenyl-2,2-dimethyl-propanoate, 4,4'-Dihydroxybenzophenon-2,4-dinitrophenylhydrazone and SH646.

The term "androgen receptor modulators" in the course of the present invention refers to compounds that interfere with or inhibit the binding of androgens to androgen receptor – independently from the mode of action. Non-limiting examples of androgen receptor modulators are finasteride and other 5alpha-reductase inhibitors, nilutamide, flutamide, bicalutamide, liarozole and abirateron acetate.

The term "retinoid receptor modulators" in the course of the present invention refers to compounds that interfere with or inhibit the binding of retinoids to retinoid receptor – independently from the mode of action. Non-limiting examples of retinoid receptor modulators are bexaroten, tretinoin, 13-cis-retinoic acid, 9-cis-retinoic acid, alpha-difluoromethylornithine, ILX23-7553, trans-N-(4'-Hydroxyphenyl)retinamide and N-4-carboxyphenylretinamide.

The term "cytotoxics" in the course of the present invention refers to compounds that primarily trigger cell death through direct action on cell function(s) or which interfere with or inhibit cell myosis, such as alkylating agents, tumor necrosis factors, intercalating agents, microtubule inhibitors and topoisomerase inhibitors. Non-limiting examples of cytotoxics are tirapazimin, sertenef, cachectine, ifosfamide, tasonermine, lonidamine, carboplatin, altretamine, prednimustine, dibromodulcit, ranimustine, fotemustine, nedaplatin, oxaliplatin, temozolomide, heptaplatin, estramustin, improsulfan-tosylate, trofosfamide, nimustine, dibrospidium-chloride, pumitepa, lobaplatin, satraplatin, profiromycin, cisplatin, irofulven, dexifosfamide, cis-amindichloro(2-methylpyridine)platin, benzylguanine, glufosfamide, GPX100, (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexane-1,6-diamine)-mu-[diamine-platin(II)]bis-[diamine(chloro)platin(II)]-tetrachloride, diarizidinylspermine, arsenium trioxide, 1-(11-Dodecylamino-10-hydroxyundecyl)-3,7-dimethylxanthine, zorubicin, idarubicin, daunorubicin, bisantren,

mitoxantron, pirarubicin, pinafide, valrubicine, amrubicine, antineoplaston, 3'-desamino-3'-morpholino-13-desoxo-10-hydroxycarminomycin, annamycin, galarubicin, elinafide, MEN10755 and 4-desmethoxy-3-desamino-3-aziridinyl-4-methylsulfonyl-daunorubicin (WO 00/50032).

Non-limiting examples of microtubule inhibitors are paclitaxel, vindesine-sulfate, 3',4'-dideshydro-4'-desoxy-8'-norvincaleukoblastine, docetaxol, rhizoxine, dolastatine, mivobuline-isethionate, auristatine, cemadotine, RPR109881, BMS184476, vinflunine, cryptophycine, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-benzenesulfonamide, anhydrovinblastine, N,N-dimethyl-L-valyl-L-valyl-N-methyl-L-valyl-L-prolyl-L-proline-t-butylamide, TDX258 and BMS188797.

Non-limiting examples of topoisomerase inhibitors are topotecane, hycaptamine, irinotecane, rubitecane, 6-ethoxypropionyl-3',4'-O-exo-benzylidene-chartreusine, 9-methoxy-N,N-dimethyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridine-2-(6H)propanamine, 1-amino-9-ethyl-5-fluoro-2,3-dihydro-9-hydroxy-4-methyl-1H,12H-benzo-[de]-pyrano-[3',4':b,7]indolizino[1,2b]quiinoline-10,13(9H,15H)-dione, lurtotecane, 7-[2-(N-isopropylamino)ethyl]-(20S)camptothecine, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, etoposide-phosphate, teniposide, sobuzoxane, 2'-dimethylamino-2'-desoxy-etoposide, GL331, N-[2-(dimethylamino)ethyl]-9-hydroxy-5,6-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole-1-carboxamide, asulacrine, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methylamino]ethyl]-5-[4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl]-5,5a,6,8,8a,9-hexohydrofuro(3',4':6,7)naphtho(2,3-d)-1,3-dioxol-6-one, 2,3-(methylendioxy)-5-methyl-7-hydroxy-8-methoxybenzo[c]phenanthridinium, 6,9-bis[(2-aminoethyl)amino]-benzo[g]isoquinoline-5,10-dione, 5-(3-aminopropylamino)-7,10-dihydroxy-2-(2-hydroxyethylaminomethyl)-6H-pyrazolo[4,5,1-de]-acridine-6-one, N-[1-[2(diethylamino)ethylamino]-7-methoxy-9-oxo-9H-thioxane-then-4-ylmethyl]formamide, N-(2-(dimethyl-amino)-ethyl)acridine-4-carboxamide, 6-[[2-(dimethylamino)-ethyl]amino]-3-hydroxy-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-one and dimesna.

Non-limiting examples of antiproliferative agents are antisense RNA- and antisense-DNA oligonucleotides, such as G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 and INX3001, as well as antimetabolites scuh as enocitabine, carmofur, tegafur, pentostatine, doxifluridine, trimetrexate, fludarabine, capecitabine, galocitabine, cytarabinocfosfate, fosteabine sodiumhydrate, raltitrexed, paltitrexide, emitefur, tiazofurine, decitabine, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabine, 2'-desoxy-2'-methylidencytidine, 2'-fluoromethylen-2'-desoxycytidine, N-[5-(2,3-dihydrobenzofuryl)sulfonyl]-N'-(3,4-

dichlorophenyl)urea, N6-[4-desoxy-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoyl]glycylamino]-L-glycero-B-L-manno-heptopyranosyl]adenine, aplidine, ecteinascidine, troxacitabine, 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrimidino[5,4-b][1,4]thiazine-6-yl-(S)-ethyl]-2,5-thienoyl-L-glutaminic acid, aminopterine, 5-fluorouracil, alanosine, 11-acetyl-8-(carbamoyloxymethyl)-4-formyl-6-methoxy-14-oxa-1,11-diaza-tetracyclo-(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ylacetic acid ester, swainsonine, lometrexole, dexrazoxane, methioninase, 2'-cyan-2'-desoxy-N4-palmitoyl-1-B-D-arabinofuranosylcytosine and 3-aminopyridine-2-carboxaldehyde-thiosemicarbazone.

"Antiproliferative agents" also comprises monoclonal antibodies against growth factors that have not been listed under "angiogenesis inhibitors", such as trastuzumab, as well as tumor suppressor genes, such as p53.

The pharmaceutical compositions of the present invention (as described herein) may be administered by any means that achieve their intended purpose. For example, administration may be by oral, parenteral, topical, enteral, intravenous, intramuscular, inhalant, nasal, intraarticular, intraspinal, transtracheal, transocular, subcutaneous, intraperitoneal, transdermal, or buccal routes. Alternatively, or concurrently, administration may be by the oral route. The dosage administered will be dependent upon the age, health, and weight of the recipient, kind of concurrent treatment, if any, frequency of treatment, and the nature of the effect desired. Parenteral administration is preferred. Oral administration is especially preferred.

Suitable dosage forms include, but are not limited to capsules, tablets, pellets, dragees, semi-solids, powders, granules, suppositories, ointments, creams, lotions, inhalants, injections, cataplasms, gels, tapes, eye drops, solution, syrups, aerosols, suspension, emulsion, which can be produced according to methods known in the art, for example as described below:

tablets: mixing of active ingredient/s and auxiliaries, compression of said mixture into tablets (direct compression), optionally granulation of part of mixture before compression.

capsules: mixing of active ingredient/s and auxiliaries to obtain a flowable powder, optionally granulating powder, filling powders/granulate into opened capsules, capping of capsules.

semi-solids (ointments, gels, creams): dissolving/dispersing active ingredient/s in an aqueous or fatty carrier; subsequent mixing of aqueous/fatty phase with complementary fatty/ aqueous phase, homogenization (creams only).

suppositories (rectal and vaginal): dissolving/dispersing active ingredient/s in carrier material liquified by heat (rectal: carrier material normally a wax; vaginal: carrier normally a heated solution of a gelling agent), casting said mixture into suppository forms, annealing and withdrawal suppositories from the forms.

aerosols: dispersing/dissolving active agent/s in a propellant, bottling said mixture into an atomizer.

In general, non-chemical routes for the production of pharmaceutical compositions and/or pharmaceutical preparations comprise processing steps on suitable mechanical means known in the art that transfer one or more products of the invention into a dosage form suitable for administration to a patient in need of such a treatment. Usually, the transfer of one or more products of the invention into such a dosage form comprises the addition of one or more compounds, selected from the group consisting of carriers, excipients, auxiliaries and pharmaceutical active ingredients other than the products of the invention. Suitable processing steps include, but are not limited to combining, milling, mixing, granulating, dissolving, dispersing, homogenizing, casting and/or compressing the respective active and non-active ingredients. Mechanical means for performing said processing steps are known in the art, for example from Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5th Edition. In this respect, active ingredients are preferably at least one product of the invention and one or more additional compounds other than the products of the invention, which show valuable pharmaceutical properties, preferably those pharmaceutical active agents other than the products of the invention, which are disclosed herein.

Particularly suitable for oral use are tablets, pills, coated tablets, capsules, powders, granules, syrups, juices or drops, suitable for rectal use are suppositories, suitable for parenteral use are solutions, preferably oil-based or aqueous solutions, furthermore suspensions, emulsions or implants, and suitable for topical use are ointments, creams or powders. The products of the invention may also be lyophilised and the resultant lyophilisates used, for example, for the preparation of injection preparations. The preparations indicated may be sterilised and/or comprise assistants, such as lubricants, preservatives, stabilisers and/or wetting agents, emulsifiers, salts for modify-

ing the osmotic pressure, buffer substances, dyes, flavours and/or a plurality of further active ingredients, for example one or more vitamins.

Suitable excipients are organic or inorganic substances, which are suitable for enteral (for example oral), parenteral or topical administration and do not react with the products of the invention, for example water, vegetable oils, benzyl alcohols, alkylene glycols, polyethylene glycols, glycerol triacetate, gelatine, carbohydrates, such as lactose, sucrose, mannitol, sorbitol or starch (maize starch, wheat starch, rice starch, potato starch), cellulose preparations and/or calcium phosphates, for example tricalcium phosphate or calcium hydrogen phosphate, magnesium stearate, talc, gelatine, tragacanth, methyl cellulose, hydroxypropylmethylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, polyvinyl pyrrolidone and/or vaseline.

If desired, disintegrating agents may be added such as the above-mentioned starches and also carboxymethyl-starch, cross-linked polyvinyl pyrrolidone, agar, or alginic acid or a salt thereof, such as sodium alginate. Auxiliaries include, without limitation, flow-regulating agents and lubricants, for example, silica, talc, stearic acid or salts thereof, such as magnesium stearate or calcium stearate, and/or polyethylene glycol. Dragee cores are provided with suitable coatings, which, if desired, are resistant to gastric juices. For this purpose, concentrated saccharide solutions may be used, which may optionally contain gum arabic, talc, polyvinyl pyrrolidone, polyethylene glycol and/or titanium dioxide, lacquer solutions and suitable organic solvents or solvent mixtures. In order to produce coatings resistant to gastric juices or to provide a dosage form affording the advantage of prolonged action, the tablet, dragee or pill can comprise an inner dosage and an outer dosage component me latter being in the form of an envelope over the former. The two components can be separated by an enteric layer, which serves to resist disintegration in the stomach and permits the inner component to pass intact into the duodenum or to be delayed in release. A variety of materials can be used for such enteric layers or coatings, such materials including a number of polymeric acids and mixtures of polymeric acids with such materials as shellac, acetyl alcohol, solutions of suitable cellulose preparations such as acetyl-cellulose phthalate, cellulose acetate or hydroxypropylmethyl-cellulose phthalate, are used. Dye stuffs or pigments may be added to the tablets or dragee coatings, for example, for identification or in order to characterize combinations of active compound doses.

Suitable carrier substances are organic or inorganic substances which are suitable for enteral (e.g. oral) or parenteral administration or topical application and do not react

with the novel compounds, for example water, vegetable oils, benzyl alcohols, polyethylene glycols, gelatin, carbohydrates such as lactose or starch, magnesium stearate, talc and petroleum jelly. In particular, tablets, coated tablets, capsules, syrups, suspensions, drops or suppositories are used for enteral administration, solutions, preferably oily or aqueous solutions, furthermore suspensions, emulsions or implants, are used for parenteral administration, and ointments, creams or powders are used for topical application. The products of the invention can also be lyophilized and the lyophilizates obtained can be used, for example, for the production of injection preparations.

The preparations indicated can be sterilized and/or can contain excipients such as lubricants, preservatives, stabilizers and/or wetting agents, emulsifiers, salts for affecting the osmotic pressure, buffer substances, colorants, flavourings and/or aromatizers. They can, if desired, also contain one or more further active compounds, e.g. one or more vitamins.

Other pharmaceutical preparations, which can be used orally include push-fit capsules made of gelatine, as well as soft, sealed capsules made of gelatine and a plasticizer such as glycerol or sorbitol. The push-fit capsules can contain the active compounds in the form of granules, which may be mixed with fillers such as lactose, binders such as starches, and/or lubricants such as talc or magnesium stearate and, optionally, stabilizers. In soft capsules, the active compounds are preferably dissolved or suspended in suitable liquids, such as fatty oils, or liquid paraffin. In addition, stabilizers may be added.

The liquid forms in which the novel compositions of the present invention may be incorporated for administration orally include aqueous solutions, suitably flavoured syrups, aqueous or oil suspensions, and flavoured emulsions with edible oils such as cottonseed oil, sesame oil, coconut oil or peanut oil, as well as elixirs and similar pharmaceutical vehicles. Suitable dispersing or suspending agents for aqueous suspensions include synthetic and natural gums such as tragacanth, acacia, alginate, dextran, sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, polyvinyl-pyrrolidone or gelatine.

Suitable formulations for parenteral administration include aqueous solutions of the active compounds in water-soluble form, for example, water-soluble salts and alkaline solutions. In addition, suspensions of the active compounds as appropriate oily injection suspensions may be administered. Suitable lipophilic solvents or vehicles include fatty oils, for example, sesame oil, or synthetic fatty acid esters, for example, ethyl

oleate or triglycerides or polyethylene glycol-400 (the compounds are soluble in PEG-400).

Aqueous injection suspensions may contain substances, which increase the viscosity of the suspension, including, for example, sodium carboxymethyl cellulose, sorbitol, and/or dextran, optionally, the suspension may also contain stabilizers.

For administration as an inhalation spray, it is possible to use sprays in which the active ingredient is either dissolved or suspended in a propellant gas or propellant gas mixture (for example CO_2 or chlorofluorocarbons). The active ingredient is advantageously used here in micronized form, in which case one or more additional physiologically acceptable solvents may be present, for example ethanol. Inhalation solutions can be administered with the aid of conventional inhalers.

Possible pharmaceutical preparations, which can be used rectally include, for example, suppositories, which consist of a combination of one or more of the active compounds with a suppository base. Suitable suppository bases are, for example, natural or synthetic triglycerides, or paraffin hydrocarbons. In addition, it is also possible to use gelatine rectal capsules, which consist of a combination of the active compounds with a base. Possible base materials include, for example, liquid triglycerides, polyethylene glycols, or paraffin hydrocarbons.

For use in medicine, the products of the present invention will be in the form of pharmaceutically acceptable salts. Other salts may, however, be useful in the preparation of the products of the invention or of their pharmaceutically acceptable salts. Suitable pharmaceutically acceptable salts of the products of the invention include acid addition salts which may, for example be formed by mixing a solution of the product of the invention with a solution of a pharmaceutically acceptable acid such as hydrochloric acid, sulphuric acid, methanesulphonic acid, fumaric acid, maleic acid, succinic acid, acetic acid, benzoic acid, oxalic acid, citric acid, tartaric acid, carbonic acid or phosphoric acid. Furthermore, where the products of the invention carry an acidic moiety, suitable pharmaceutically acceptable salts thereof may include alkali metal salts, e.g. sodium or potassium salts; alkaline earth metal salts, e.g. calcium or magnesium salts; and salts formed with suitable organic bases, e.g. quaternary ammonium salts.

The pharmaceutical preparations can be employed as medicaments in human and veterinary medicine. As used herein, the term "effective amount" means that amount of

a drug or pharmaceutical agent that will elicit the biological or medical response of a tissue, system, animal or human that is being sought, for instance, by a researcher or clinician. Furthermore, the term "therapeutically effective amount" means any amount which, as compared to a corresponding subject who has not received such amount, results in improved treatment, healing, prevention, or amelioration of a disease, disorder, or side effect, or a decrease in the rate of advancement of a disease or disorder. The term also includes within its scope amounts effective to enhance normal physiological function. Said therapeutic effective amount of one or more of the products of the invention is known to the skilled artisan or can be easily determined by standard methods known in the art.

The products of the invention and the additional pharmacologically active substances are generally administered analogously to commercial preparations. Usually, suitable doses that are therapeutically effective lie in the range between 0.0005 mg and 1000 mg, preferably between 0.005 mg and 500 mg and especially between 0.5 mg and 100 mg per dose unit. The daily dose is preferably between about 0.001 mg/kg and 10 mg/kg of body weight.

Those of skill will readily appreciate that dose levels can vary as a function of the specific compound, the severity of the symptoms and the susceptibility of the subject to side effects. Some of the specific compounds are more potent than others. Preferred dosages for a given compound are readily determinable by those of skill in the art by a variety of means. A preferred means is to measure the physiological potency of a given compound.

For the purpose of the present invention, all mammalian species are regarded as being comprised. In a preferred embodiment, such mammals are selected from the group consisting of “primate, human, rodent, equine, bovine, canine, feline, domestic animals, cattle, livestock, pets, cow, sheep, pig, goat, horse, pony, donkey, hinny, mule, hare, rabbit, cat, dog, guinea pig, hamster, rat, mouse”. More preferably, such mammals are humans. Animal models are of interest for experimental investigations, providing a model for treatment of human diseases.

The specific dose for the individual patient depends, however, on the multitude of factors, for example on the efficacy of the specific compounds employed, on the age,

body weight, general state of health, the sex, the kind of diet, on the time and route of administration, on the excretion rate, the kind of administration and the dosage form to be administered, the pharmaceutical combination and severity of the particular disorder to which the therapy relates. The specific therapeutic effective dose for the individual patient can readily be determined by routine experimentation, for example by the doctor or physician, which advises or attends the therapeutic treatment.

In the case of many disorders, the susceptibility of a particular cell to treatment with the subject compounds may be determined by in vitro testing. Typically a culture of the cell is combined with a subject compound at varying concentrations for a period of time sufficient to allow the active agents to show a relevant reaction, usually between about one hour and one week. For in vitro testing, cultured cells from a biopsy sample may be used.

The object of the present invention has surprisingly been solved in another aspect by providing a process for manufacturing crystalline modification A1 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate comprising the steps:

(a) dispersing 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free base) or one or more salts thereof in a solvent or a solvent mixture, preferably 2-propanole, optionally under stirring,

(b) converting 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free base) or one or more salts thereof into the corresponding hydrochloride salt by addition of etheric hydrochloric acid solution, optionally under stirring,

(c) heating up the resulting dispersion or solution of step (b) to elevated temperature T1, preferably 30° C to 95° C, more preferably 50° C, optionally under stirring, stirring until crystallization begins and continuing stirring at room temperature until completion of the crystallization process,

(d) isolating precipitated 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate by solid-liquid separation, preferably filtration, optionally subsequent washing with a solvent or a solvent mixture, preferably ether, and optionally subsequent

drying, preferably in vacuo, optionally at elevated temperature T2, preferably 30° C to 95° C, more preferably 70° C.

In the course of the present invention, the terms "elevated temperature" and "elevated temperature T or T_x" (with x = 1, 2, 3 etc.)" refer to an individual specific temperature for a given process step or sub-step that is independent from any other "elevated temperature" and that can be any temperature within the temperature range from "above room temperature" to "boiling temperature" of a given solvent or solvent mixture and/or "melting temperature" of a given solid, educt, intermediate or product or mixture thereof, at standard pressure (approx. 1000 hPa / 1000 mbar), whatever applies, whereby such any temperature should not result in decomposition of the individual process product, intermediates and/or educts.

In the course of the present invention, all general and individual specific temperatures given herein, for instance as part of the various process steps and substeps, refer to temperatures at standard pressure (approx. 1000 hPa / 1000 mbar). It is well-known to the person skilled in the art that reduction or increase of pressure affects the general and individual specific temperatures given herein, i.e. a reduction of pressure will lead to lower respective temperatures whereas an increase will result in higher respective temperatures. It lies within the expert knowledge of the skilled artisan to adopt the herein disclosed process steps and substeps to lower and higher pressures, i.e. adopting the respective temperatures accordingly. Such temperature-adopted processes are within the scope and spirit of the present invention.

In the course of the present invention, the term "one or more salts of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free base)" refers to any and all salts, preferably pharmaceutically acceptable salts, of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free base), which include, but are not limited to, acetate, adipate, alginate, arginate, aspartate, benzoate, benzolsulphonate (besylate), bisulphate, bisulphite, bromide, butyrate, bampforat, campforsulphonate, caprylate, chloride, chlorobenzoate, citrate, cyclopentanpropionate, digluconate, dihydrogenphosphate, dinitrobenzoate, dodecylsulphate, ethansulphonate, fumarate, galacterate, galacturonate, glucoheptanoate, gluconate, glutamate, glycerophosphate, hemisuccinate, hemisulphate, heptanoate, hexanoate, hippurate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, 2-hydroxyethansulphonate, iodide, isothionate, isobutyrate,

lactate, lactobionate, malate, maleate, malonate, mandelate, metaphosphate, methanesulphonate, methylbenzoate, monohydrogenphosphate, 2-naphthalinsulphonate, nicotinate, nitrate, oxalate, oleate, pamoate, pectinate, persulphate, phenylacetate, 3-phenylpropionate, phosphate, phosphonate, phthalate, and toluenesulphonate.

In the course of the present invention, the term "a solvent or a solvent mixture" refers to any and all solvents, preferably organic solvents and water, more preferably pharmaceutically acceptable organic solvents and water, which include, but are not limited to, water, methanol, ethanol, 2-propanol, n-btanol, iso-butanol, acetone, methylethylketone, ethylacetate, 1,4-dioxane, diethylether, MTBE, THF, acetonitrile, dichloromethane, chloroform, DMF, cyclohexane, cyclopentane, n-hexane, n-heptane, n-pentane, toluene, o-xylene, p-xylene, DMSO, pyridine, acetic acid, anisole, butylacetate, cumene, ehylformate, formic acid, iso-butylacetate, iso-propylacetate, methylacetate, 3-methyl-1-butanol, methylisobutylketone, 2-methyl-1-propanol, 1-pentanol, propylacetate, ethylenglycole, and 1-methyl-2-pyrrolidone, as well as any and all mixtures of two or more such solvents, preferably binary mixtures, more preferably binary mixtures of water and a pharmaceutically acceptable organic solvent.

The object of the present invention has surprisingly been solved in another aspect by providing a process for manufacturing crystalline modification NF6 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate comprising the steps:

(a) dispersing 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free base) or one or more salts thereof in a solvent or a solvent mixture, preferably acetone, optionally under stirring,

(b) converting 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free base) or one or more salts thereof into the corresponding hydrochloride salt by addition of aqueous hydrochloric acid solution, optionally under stirring,

(c) isolating precipitated 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate by solid-liquid separation, preferably filtration, optionally subsequent washing

with a solvent or a solvent mixture, and optionally subsequent drying, preferably in vacuo, optionally at elevated temperature T2, preferably 30° C to 95° C, more preferably 65° C.

The object of the present invention has surprisingly been solved in another aspect by providing a process for manufacturing crystalline modification NF4 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate comprising the steps:

(a) spreading crystalline form NF3 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate onto a surface, preferably a bordered surface of a container, more preferably of a Petri dish, and subsequently incubating it in a drying cabinet (ambient pressure) with defined temperature, preferably 50-120% relative humidity (RH), more preferably 60-100 °C, for one or more hours.

The object of the present invention has surprisingly been solved in another aspect by providing a process for manufacturing crystalline modification H1 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate comprising the steps:

(a) dispersing 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free base) or one or more salts thereof in a solvent or a solvent mixture, preferably water, optionally under stirring,

(b) converting 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free base) or one or more salts thereof into the corresponding hydrochloride salt by addition of aqueous hydrochloric acid solution, optionally under stirring,

(c1)heating up the resulting dispersion of step (b) to elevated temperature T1, preferably 30° C to 95° C, more preferably 60° C, optionally under stirring, and (i) cooling down the resulting solution, preferably to 10° C to 40° C, more preferably to 35° C, optionally under stirring, concentrating the solution until crystallization begins and cooling it further down, preferably to 0° C to 25° C, optionally under stirring, or (ii) solid-liquid separating, preferably filtrating it to yield a solu-

tion, incubating the solution at room temperature until crystallization begins and further incubating it at room temperature for one or more hours or days, optionally under stirring, OR

(c2)incubating the resulting dispersion of step (b) in an ultrasonic bath until a clear solution is obtained, solid-liquid separating, preferably filtrating the resulting solution and incubating it for one or more hours or days at room temperature, optionally under stirring,

(d) isolating precipitated 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate by solid-liquid separation, preferably filtration, optionally washing with a solvent or a solvent mixture, preferably water, and optionally subsequent drying, preferably in vacuo, optionally at elevated temperature T2, preferably 30° C to 95° C, more preferably 70° C.

The object of the present invention has surprisingly been solved in another aspect by providing a process for manufacturing crystalline modification H1 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate comprising the steps:

(a) dispersing 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate in a solvent or a solvent mixture, preferably water, optionally under stirring,

(b) incubating the resulting dispersion of step (a) at room temperature for one or more hours or days, optionally under stirring,

(c) isolating precipitated 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate by solid-liquid separation, preferably filtration, optionally washing with a solvent or a solvent mixture, preferably water, and optionally subsequent drying, preferably in vacuo, optionally at elevated temperature T, preferably 30° C to 95° C, more preferably 70° C.

The object of the present invention has surprisingly been solved in another aspect by providing a process for manufacturing crystalline modification NF3 of 3-(1-{3-[5-(1-

methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate comprising the steps:

(a) dispersing 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate in a solvent or a solvent mixture, preferably methanol or ethanol, optionally under stirring,

(b) incubating the resulting dispersion of step (a) at elevated temperature T1, preferably 30° C to 95° C, more preferably 40° C, for one or more hours or days, optionally under stirring, and optionally cooling it down to room temperature, optionally under stirring,

(c) isolating precipitated 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate by solid-liquid separation, preferably filtration, optionally washing with a solvent or a solvent mixture, preferably ethanol, and optionally subsequent drying, preferably in vacuo, optionally at elevated temperature T2, preferably 30° C to 95° C, more preferably 70° C.

The object of the present invention has surprisingly been solved in another aspect by providing a process for manufacturing crystalline modification NF3 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate comprising the steps:

(a) dispersing 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free base) or one or more salts thereof in a solvent or a solvent mixture, preferably water, optionally under stirring,

(b) converting 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free base) or one or more salts thereof into the corresponding hydrochloride salt by addition of aqueous hydrochloric acid solution, optionally under stirring,

(c) heating up the resulting dispersion of step (b) to elevated temperature T1, preferably 30° C to 95° C, more preferably 60° C, optionally under stirring, optionally solid-liquid separating, preferably filtrating it to yield a solution, incubating the solution at room temperature until crystallization begins and further incubat-

ing it at room temperature for one or more hours or days, optionally under stirring,

(d) isolating precipitated 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate by solid-liquid separation, preferably filtration, optionally washing with a solvent or a solvent mixture, preferably water, and optionally subsequent drying, preferably in vacuo, optionally at elevated temperature T2, preferably 30° C to 95° C, more preferably 70° C.

(e) dispersing the resulting dried crystals of step (d) in a solvent or a solvent mixture, preferably methanol or ethanol, and incubating the resulting dispersion at room temperature for one or more hours or days, optionally under stirring,

(f) isolating precipitated 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate by solid-liquid separation, preferably filtration, optionally washing with a solvent or a solvent mixture, preferably ethanol, and optionally subsequent drying, preferably in vacuo, optionally at elevated temperature T3, preferably 30° C to 95° C, more preferably 70° C.

The object of the present invention has surprisingly been solved in another aspect by providing a process for manufacturing crystalline modification NF2 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate comprising the steps:

(a) dispersing 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free base) or one or more salts thereof in a solvent or a solvent mixture, preferably water, optionally under stirring,

(b) converting 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free base) or one or more salts thereof into the corresponding hydrochloride salt by addition of hydrochloric acid solution, optionally under stirring,

(c) heating up the resulting dispersion or solution of step (b) to elevated temperature T1, preferably 30° C to 95° C, more preferably 60° C, optionally under stirring,

(d) cooling the resulting solution or dispersion down to 20-40 °C, preferably 35 °C,

(e) removing solvent via evaporation, preferably in a rotary evaporator, optional under vacuum, until crystallization sets in,

(f) isolating precipitated 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate by solid-liquid separation, preferably filtration, optionally subsequent washing with a solvent, preferably water, without further drying.

The object of the present invention has surprisingly been solved in another aspect by providing a process for manufacturing crystalline modification NF2 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate comprising the steps:

(a) spreading 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate crystalline modification A1 onto a surface, preferably a bordered surface of a container, more preferably of a Petri dish, and subsequently incubating it in a sealed desiccator over water or aqueous salt solutions with defined relative humidity (RH), preferably 80-100% RH, more preferably 94-100% RH, for one or more days or weeks.

The object of the present invention has surprisingly been solved in another aspect by providing a process for manufacturing crystalline modification H2 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate comprising the steps:

(a) dispersing 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free base) or one or more salts thereof in a solvent or a solvent mixture, preferably acetone, optionally under stirring, and optionally heating up the resulting dispersion to elevated temperature T1, preferably 30° C to 95° C, more preferably 60° C, optionally under stirring,

(b) converting 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free base) or one or more salts

thereof into the corresponding hydrochloride salt by addition of aqueous hydrochloric acid solution, optionally under stirring, optionally heating up the resulting dispersion to elevated temperature T2, preferably 30° C to 95° C, more preferably 60° C, for one or more minutes or hours, preferably 30 min, optionally under stirring, and optionally adding further solvent or solvent mixture, preferably water, optionally under stirring,

(c) cooling down the dispersion of step (b) to room temperature, optionally under stirring, and incubating it at room temperature for one or more hours or days, optionally under stirring,

(d) isolating precipitated 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate by solid-liquid separation, preferably filtration, optionally washing with a solvent or a solvent mixture, preferably acetone or THF, and optionally subsequent drying, preferably in vacuo, optionally at elevated temperature T3, preferably 30° C to 95° C, more preferably 50° C.

The object of the present invention has surprisingly been solved in another aspect by providing a process for manufacturing crystalline modification H2 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate comprising the steps:

(a) dispersing 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free base) or one or more salts thereof in a solvent or a solvent mixture, preferably water, optionally under stirring,

(b) converting 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free base) or one or more salts thereof into the corresponding hydrochloride salt by addition of aqueous hydrochloric acid solution, optionally under stirring, heating up the resulting dispersion to elevated temperature T1, preferably 30° C to 100° C, more preferably 80° C to 100° C, optionally under stirring, and optionally solid-liquid separating, preferably filtrating it to obtain a solution,

(c) heating up again the resulting filtrate of step (b) to elevated temperature T2, preferably 30° C to 100° C, more preferably 78° C to 85° C, optionally under

stirring, and subsequently cooling it down, preferably to 0° C to 40° C, more preferably to 0° C to 27° C, over one or more hours or days, optionally under stirring, and optionally cooling it further down, preferably to 0° C to 25° C, more preferably to 20° C, optionally under stirring,

(d) isolating precipitated 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate by solid-liquid separation, preferably filtration, optionally washing with a solvent or a solvent mixture, preferably water, THF or acetone, and optionally subsequent drying, preferably in vacuo, optionally at elevated temperature T3, preferably 30° C to 95° C, more preferably 50° C to 55° C.

In a preferred embodiment, a process for manufacturing crystalline modification H2 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate according to above aspects and embodiments is provided, wherein in step (b) 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free base) or one or more salts thereof is converted into the corresponding hydrochloride salt by addition of one or more chloride salts selected from the group consisting of: "alkaline metal chloride salt, such as NaCl, KCl and LiCl; alkaline earth metal chloride salt, such as $CaCl_2$ and $MgCl_2$; ammonium chloride salt (NH_4Cl), quaternary organic ammonia chloride salt, such as ethanolammonium chloride and diethylammonium chloride; transition metal chloride salt, such as $FeCl_2$ and $CuCl_2$".

The object of the present invention has surprisingly been solved in another aspect by providing a process for manufacturing crystalline modification H2 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate comprising the steps:

(a) re-crystallizing 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate from a solvent or a solvent mixture, optionally under stirring.

The processes for manufacturing the crystalline modifications of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-

benzonitrile hydrochloride anhydrate, hydrate and monohydrate, in particular for crystalline modification H2 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate, are surprisingly characterized by a superior product quality due to crystallization from aqueous solvents or aqueous solvent mixtures, preferably water. Further, these processes are surprisingly characterized by superior yields as well as increased product stability. In particular, crystalline modification H2 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate represents the thermodynamically most stable crystalline modification that does not convert itself into less stable crystalline modifications during storage as pharmaceutical formulation.

Brief description of the drawings

Figure 1 depicts the powder X-ray diffractogram of crystalline modification A1 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate.

Figure 2 depicts the FT-IR spectrum of crystalline modification A1 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate.

Figure 3 depicts the FT-Raman spectrum of crystalline modification A1 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate.

Figure 4 depicts the DSC scan profile (Perkin-Elmer Diamond DSC, 5 K/min, nitrogen purge gas 50 mL/min) of crystalline modification A1 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate.

Figure 5 depicts the TGA scan profile (Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/min, nitrogen purge gas 50 mL/min) of crystalline modification A1 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate.

Figure 6 depicts the Water Vapour Sorption Isotherm (25 °C) (SMS DVS 1) of crystalline modification A1 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate.

Figure 7 depicts the powder X-ray diffractogram of crystalline modification H1 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate.

Figure 8 depicts the FT-IR spectrum of crystalline modification H1 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate.

Figure 9 depicts the FT-Raman spectrum of crystalline modification H1 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate.

Figure 10 depicts the DSC scan profile (Mettler-Toledo DSC 821, 5 K/min, nitrogen purge gas 50 mL/min) of crystalline modification H1 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate.

Figure 11 depicts the TGA scan profile (Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/min, nitrogen purge gas 50 mL/min) of crystalline modification H1 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate.

Figure 12 depicts the Water Vapour Sorption Isotherm (25 °C) (SMS DVS Intrinsic) of crystalline modification H1 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate.

Figure 13 depicts the powder X-ray diffractogram of crystalline modification NF3 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate.

Figure 14 depicts the FT-IR spectrum of crystalline modification NF3 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate.

Figure 15 depicts the FT-Raman spectrum of crystalline modification NF3 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate.

Figure 16 depicts the DSC scan profile (Mettler-Toledo DSC 821, 5 K/min, nitrogen purge gas 50 mL/min) of crystalline modification NF3 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-

4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate.

Figure 17 depicts the TGA scan profile (Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/min, nitrogen purge gas 50 mL/min) of crystalline modification NF3 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate.

Figure 18 depicts the Water Vapour Sorption Isotherm (25 °C) (SMS DVS Advantage) of crystalline modification NF3 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate.

Figure 19 depicts the powder X-ray diffractogram of crystalline modification H2 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate.

Figure 20 depicts single crystal X-Ray Structure data of crystalline modification H2 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate viewed along c-axis.

Figure 21 depicts the FT-IR spectrum of crystalline modification H2 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate.

Figure 22 depicts the FT-Raman spectrum of crystalline modification H2 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate.

Figure 23 depicts the DSC scan profile (Mettler-Toledo DSC 821, 5 K/min, nitrogen purge gas 50 mL/min) of crystalline modification H2 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate.

Figure 24 depicts the TGA scan profile (Mettler-Toledo TGA 851, 5 K/min, nitrogen purge gas 50 mL/min) of crystalline modification H2 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate.

Figure 25 depicts the Water Vapour Sorption Isotherm (25 °C) (SMS DVS Intrinsic) of crystalline modification H2 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate.

Figure 26 depicts a powder X-ray diffractogram of compound "A7" according to Example 4 of PCT/EP2008/005508.

Figure 27 depicts another powder X-ray diffractogram of compound "A7" according to Example 4 of PCT/EP2008/005508.

Figure 28 depicts the powder X-ray diffractogram of crystalline modification NF6 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate.

Figure 29 depicts the FT-IR spectrum of crystalline modification NF6 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate.

Figure 30 depicts the FT-Raman spectrum of crystalline modification NF6 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate.

Figure 31 depicts the DSC scan profile (Mettler-Toledo DSC821, 5 K/min, nitrogen purge gas 50 mL/min) of crystalline modification NF6 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate.

Figure 32 depicts the TGA scan profile (Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/min, nitrogen purge gas 50 mL/min) of crystalline modification NF6 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate.

Figure 33 depicts the Water Vapour Sorption Isotherm (25 °C) (SMS DVS Intrinsic) of crystalline modification NF6 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate.

Figure 34 depicts the powder X-ray diffractogram of crystalline modification NF4 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate.

Figure 35 depicts the powder X-ray diffractogram of crystalline modification NF2 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate.

Figure 36 depicts the DSC scan profile (Mettler-Toledo DSC821, 5 K/min, nitrogen purge gas 50 mL/min) of crystalline modification NF2 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate.

Figure 37 depicts the TGA scan profile (Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/min, nitrogen purge gas 50 mL/min) of crystalline modification NF2 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate.

Figure 38 depicts the Water Vapour Sorption Isotherm (25 °C) (SMS DVS Intrinsic) of crystalline modification NF2 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate.

Even without further details, it is assumed that a person skilled in the art will be able to utilise the above description in the broadest scope. The preferred embodiments should therefore merely be regarded as descriptive disclosure, which is absolutely not limiting in any way.

The contents of all cited references are hereby incorporated by reference in their entirety. The invention is explained in more detail by means of the following examples without, however, being restricted thereto.

Examples

Example 1:

Production of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate in its crystalline modification A1

Method 1

Approx. 200 mg of 3-(1-{3-[5-(1-Methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free base) were dispersed in 5 mL warm 2-propanole. After addition of approx. 0,1 mL etheric HCl solution (10%), a clear solution was formed, which was further agitated at 50 °C until crystallisation set in. Agitation was continued at room temperature until completion of the crystallisation process. The obtained crystals were filtered and washed with ether.

^{1}H-NMR (d_6-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 (bm, 2H), 7.73 (t, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.25 (bm, 2H), 8.38 (m, 2H), 8.67 (s, 2H), 9.90 (bs, 1H).

Ion Chromatography: 6.4 wt% Cl (equivalent to molar acid:base ratio of 0.96)

Method 2

Approx. 2 g of 3-(1-{3-[5-(1-Methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free base) were dispersed in 5 mL warm 2-propanole. After addition of approx. 2 mL etheric HCl solution (10%), a clear solution was formed, which was further agitated at 50 °C until crystallisation set in. Agitation was continued at room temperature until completion of the crystallisation process. The obtained crystals were filtered and washed with ether.

^{1}H-NMR (d_6-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 (bm, 2H), 7.72 (t, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.24 (bm, 2H), 8.39 (m, 2H), 8.66 (s, 2H), 10.05 (bs, 1H).

Ion Chromatography: 5.9 wt% Cl (equivalent to molar acid:base ratio of 0.88 based on the anhydrous HCl salt)

Example 2:

Production of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate in its crystalline modification H1

Method 1

Approx. 44.75 g of 3-(1-{3-[5-(1-Methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free base) were dispersed in 430 mL DI water, and approx. 105 mL 1 N aqueous HCl solution was added. The dispersion was heated to 60 °C, resulting in an opaque solution. The solution was cooled down to 35 °C and concentrated in a rotary evaporator (w/o vaccum) until crystallisation was observed. The dispersion was cooled in ice water, and finally filtered. Crystals were dried under vacuum at 70 °C.

^{1}H-NMR (d_6-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 (bm, 2H), 7.71 (t, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.23 (bm, 2H), 8.38 (m, 2H), 8.66 (s, 2H), 9.98 (bs, 1H).

Ion Chromatography: 6.4 wt% Cl (equivalent to molar acid:base ratio of 1.01 based on HCl salt with observed water content as specified below).

Karl-Fischer-Titration: 5.2 wt% water.

Method 2

Approx. 5.12 g of 3-(1-{3-[5-(1-Methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free base) were dispersed in approx. 44 mL DI water and approx. 11 mL 1 N aqueous HCl solution. The dispersion was put in an ultrasonic bath until a clear solution was obtained, and filtered thereafter. The clear

solution was agitated overnight at room temperature. The resulting crystals were filtered, and dried.

^{1}H-NMR (d_6-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 (bm, 2H), 7.72 (t, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.23 (bm, 2H), 8.37 (m, 2H), 8.65 (s, 2H), 10.05 (bs, 1H).

Ion Chromatography: 6.0 wt% Cl (equivalent to molar acid:base ratio of 0.97 based on HCl salt with observed water content as specified below).

Karl-Fischer-Titration: 7.9 wt% water.

Method 3

Approx. 495 mg of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free base) were dispersed in approx. 3.9 mL DI water and approx. 1.1 mL 1 N aqueous HCl solution. The dispersion was heated and the warm (40-80° C) dispersion filtered to yield a clear solution. The clear solution was left at room temperature until crystallisation started after approx. 4 hours. The resulting dispersion was filtered. Crystals were washed with DI water, and dried under vacuum.

^{1}H-NMR (d_6-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 (bm, 2H), 7.72 (t, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.25 (bm, 2H), 8.37 (m, 2H), 8.65 (s, 2H), 9.78 (bs, 1H).

Ion Chromatography: 6.0 wt% Cl (equivalent to molar acid:base ratio of 0.95 based on HCl salt with observed water content as specified below).

Karl-Fischer-Titration: 6.2 wt% water.

Method 4

Approx. 985 mg of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free base) were dispersed in approx. 8 mL DI water and approx. 2.1 mL 1 N aqueous HCl solution. The dispersion was heated

and the warm dispersion filtered to yield a clear solution. The clear solution was left at room temperature until crystallisation set in. After leaving the experiment over night, the resulting dispersion was filtered. Crystals were washed with DI water, and dried under vacuum.

^{1}H-NMR (d_6-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 (bm, 2H), 7.73 (t, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.24 (bm, 2H), 8.37 (m, 2H), 8.65 (s, 2H), 9.77 (bs, 1H).

Ion Chromatography: 6.0 wt% Cl (equivalent to molar acid:base ratio of 0.97 based on HCl salt with observed water content as specified below).

Karl-Fischer-Titration: 7.9 wt% water.

Method 5

Approx. 700 mg of 3-(1-{3-[5-(1-Methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate crystalline modification H1 were dispersed in approx. 7 mL DI water agitated over several days at room temperature. The resulting dispersion was filtered. Crystals were washed with DI water, and dried under vacuum.

^{1}H-NMR (d_6-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 (bm, 2H), 7.73 (t, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.24 (bm, 2H), 8.37 (m, 2H), 8.66 (s, 2H), 9.68 (bs, 1H).

Ion Chromatography: 5.7 wt% Cl (equivalent to molar acid:base ratio of 0.90 based on HCl salt with observed water content as specified below).

Karl-Fischer-Titration: 6.1 wt% water.

Example 3:

Production of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate in its crystalline modification NF3

Method 1

Approx. 1.1 g of 3-(1-{3-[5-(1-Methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate crystalline modification H1 were dispersed in approx. 20 mL ethanol and agitated as slurry at 40 C for several days. The dispersion was then filtered and resulting crystals washed with ethanol and dried under vacuum.

^{1}H-NMR (d_6-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 (bm, 2H), 7.72 (t, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.24 (bm, 2H), 8.38 (m, 2H), 8.65 (s, 2H), 10.52 (bs, 1H).

Ion Chromatography: 6.0 wt% Cl (equivalent to molar acid:base ratio of 0.96 based on HCl salt with observed water content as specified below).

Karl-Fischer-Titration: 6.6 wt% water.

Method 2

Approx. 495 mg of 3-(1-{3-[5-(1-Methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free base) were dispersed in approx. 3.9 mL DI water and approx. 1.1 mL 1 N aqueous HCl solution. The dispersion was heated and the warm dispersion filtered to yield a clear solution. The clear solution was left at room temperature until crystallisation set in. After approx. 4 hours, the resulting dispersion was filtered. Crystals were washed with DI water, and dried under vacuum. Approx 346 mg of the dried crystals were dispersed in approx. 3 mL ethanol and agitated as slurry at room temperature for several days. The dispersion was then filtered and resulting crystals washed with ethanol and dried under vacuum.

^{1}H-NMR (d_6-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 (bm, 2H), 7.72 (t, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.24 (bm, 2H), 8.39 (m, 2H), 8.67 (s, 2H), 9.80 (bs, 1H).

Ion Chromatography: 5.7 wt% Cl (equivalent to molar acid:base ratio of 0.92 based on HCl salt with observed water content as specified below).

Karl-Fischer-Titration: 7.9 wt% water.

Method 3

Approx. 100 mg of 3-(1-{3-[5-(1-Methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate crystalline modification H2 were dispersed in approx. 0.6 mL methanol and shaken as slurry at room temperature at 1000 rpm for 1 day. The dispersion was then filtered and resulting crystals were dried at ambient conditions on the filter.

^{1}H-NMR (d_6-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 (bm, 2H), 7.73 (t, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.24 (bm, 2H), 8.39 (m, 2H), 8.66 (s, 2H), 9.77 (bs, 1H).

Ion Chromatography: 5.6 wt% Cl (equivalent to molar acid:base ratio of 0.92 based on HCl salt with observed water content as specified below).

Karl-Fischer-Titration: 9.6 wt% water.

Method 4

Approx. 1.1 g of 3-(1-{3-[5-(1-Methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate crystalline modification H1 were dispersed in approx. 20 mL ethanol and agitated as slurry at 40 C for 1 day. The dispersion was then cooled to room temperature and filtered. Resulting crystals were washed with ethanol and dried under vacuum.

^{1}H-NMR (d_6-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 (bm, 2H), 7.73 (t, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.23 (bm, 2H), 8.37 (m, 2H), 8.65 (s, 2H), 9.70 (bs, 1H).

Ion Chromatography: 5.3 wt% Cl (equivalent to molar acid:base ratio of 0.81 based on HCl salt with observed water content as specified below).

Karl-Fischer-Titration: 2.0 wt% water.

Example 4:

Production of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate in its crystalline modification H2

Method 1

Approx. 636 mg of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free base) were dispersed in approx. 7 mL acetone and heated. Approx. 1.4 mL 1 N aqueous HCl solution were added, resulting in a clear solution with subsequent crystallisation setting in. The resulting dispersion was agitated at room temperature for 16 hours, and subsequently filtered. The resulting crystals were dried under vacuum at 70 °C.

^{1}H-NMR (d_6-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 (bm, 2H), 7.72 (t, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.24 (bm, 2H), 8.38 (m, 2H), 8.65 (s, 2H), 9.82 (bs, 1H).

Ion Chromatography: 5.9 wt% Cl (equivalent to molar acid:base ratio of 0.93 based on HCl salt with observed water content as specified below).

Karl-Fischer-Titration: 5.5 wt% water.

Method 2

Approx. 106 g of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free base) were dispersed in approx. 1.1 L acetone and approx. 237 mL 1 N aqueous HCl. The dispersion was heated to 60 °C for 0.5 h, with further addition of approx. 18.5 mL DI water. The dispersion was then cooled to room temperature and agitated over night at room temperature. The dispersion was then filtered, and resulting crystals washed with acetone and dried under vacuum.

^{1}H-NMR (d_6-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 (bm, 2H), 7.72

(t, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.24 (bm, 2H), 8.38 (m, 2H), 8.65 (s, 2H), 10.30 (bs, 1H).

Ion Chromatography: 6.7 wt% Cl (equivalent to molar acid:base ratio of 1.04 based on HCl salt with observed water content as specified below).

Karl-Fischer-Titration: 3.7 wt% water.

Method 3

Approx. 1.04 kg of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free base) were dispersed in approx. 9 L DI water and approx. 2.27 L 1 N aqueous HCl. The dispersion was heated to 80 °C, with subsequent warm filtration to yield a clear solution. The filtrate was heated to 78 °C, and slowly cooled over night down to 27 °C. The resulting dispersion was further cooled down to 20 °C, and filtered. The resulting crystals were dried under vacuum at 55 °C.

^{1}H-NMR (d_6-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 (bm, 2H), 7.73 (t, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.24 (bm, 2H), 8.38 (m, 2H), 8.65 (s, 2H), 9.98 (bs, 1H).

Ion Chromatography: 5.7 wt% Cl (equivalent to molar acid:base ratio of 0.91 based on HCl salt with observed water content as specified below).

Karl-Fischer-Titration: 6.3 wt% water.

Method 4

Approx. 7.5 g of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free base) were dispersed in approx. 65.5 g DI water and approx. 2.25 g aqueous HCl solution (25%). The dispersion was heated to 90 °C, with subsequent warm filtration to yield a clear solution. The filtrate was heated to 85 °C, and slowly cooled down to 20 °C at 0.1 K/min. The resulting dispersion was filtered at room temperature. The resulting crystals were washed with DI water and acetone and dried under vacuum at 50 °C.

^{1}H-NMR (d_6-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 (bm, 2H), 7.72 (t, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.25 (bm, 2H), 8.38 (m, 2H), 8.65 (s, 2H), 9.74 (bs, 1H).

Ion Chromatography: 5.7 wt% Cl (equivalent to molar acid:base ratio of 1.03 based on HCl salt with observed water content as specified below).

Karl-Fischer-Titration: 5.7 wt% water.

Example 5:

Production of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate in its crystalline modification NF6

Method 1

Approx. 511 mg of 3-(1-{3-[5-(1-Methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free base) were dispersed in approx. 75 mL acetone. After addition of approx. 1.1 mL aqueous hydrochloric acid solution, precipitation occurred. The dispersion was then filtered and resulting crystals were dried at under vacuum at 65 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ = 10.28 (s br, 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).

Ion Chromatography: 6.6 wt% Cl (equivalent to molar acid:base ratio of 0.98)

Karl-Fischer-Titration: 0.8 wt% water.

Example 6:

Production of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate in its crystalline modification NF4

Method 1

Approx. 20 mg of 3-(1-{3-[5-(1-Methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate, crystalline modification NF3, were placed in a temperature chamber of an Powder X-Ray Diffraction (PXRD) instrument. The sample was heated from 30 °C to 60 °C in increments of 10 °C, with approx. dwell times of 30 minutes at each temperature.

Method 2

Approx. 20 mg of 3-(1-{3-[5-(1-Methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate, crystalline modification NF3, were spread on a petri dish, and placed in a drying cabinet at 60 °C (ambient pressure) for 4 hours.

Example 7:

Production of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate in its crystalline modification NF2

Method 1

Approx. 44.8 g of 3-(1-{3-[5-(1-Methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free base) were dispersed in approx. 440 mL water. Affter addition of 5 mL aqueous hydrochloric acid (1 N) and further 90 mL water, the resulting dispersion was heated to 60 °C. The resulting solution was cooled to 35 °C. Solvent was evaporated in a rotary evaporator at ambient pressure until crystallisation set-in. The resulting dispersion was then cooled in an ice-batch and filtered, without further drying procedures.

Method 2

Approx. 50 mg of 3-(1-{3-[5-(1-Methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate in its crystalline modification A1 were spread onto a Petri dish and stored in a closed desiccator over pure DI water (100% relative humidity atmosphere) for 3 weeks.

Example 8:

Structural and physico-chemical characterization of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate in its crystalline modification A1

A Powder X-Ray Diffraction pattern of crystalline modification A1 was obtained by standard techniques as described in the European Pharmacopeia 6th Edition chapter 2.9.33, and is characterized by the following X-ray powder diffractogram (Cu-Kα_1 radiation, λ = 1.5406 Å, Stoe StadiP 611 KL diffractometer) depicted in **Figure 1**.

Crystalline modification A1 is characterized by the following XRD data:

Powder X-ray diffractogram peak list:

Peak No.	**d/Å**	**°2θ (Cu-Kα_1 radiation) ± 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

Crystalline modification A1 was further characterized by IR- and Raman-spectroscopy. FT-Raman and FT-IR spectra were obtained by standard techniques as described in the European Pharmacopeia 6th Edition chapter 2.02.24 and 2.02.48. For measurement of the FT-IR and FT-Raman-spectra a Bruker Vector 22 and a Bruker RFS 100 spectrometer were used. FT-IR spectra were base-line corrected using Bruker OPUS software. FT-Raman spectra were vector normalized using the same software.

An FT-IR spectrum was obtained using a KBr pellet as sample preparation technique. The FT-IR spectrum is depicted in **Figure 2** and the band positions are given below.

Crystalline modification A1 IR band positions ± 2 cm^{-1} (relative intensity*)

2951 cm^{-1} (w), 2914 cm^{-1} (w), 2472 cm^{-1} (w), 2224 cm^{-1} (w), 1671 cm^{-1} (s), 1597 cm^{-1} (w), 1579 cm^{-1} (m), 1548 cm^{-1} (w), 1433 cm^{-1} (s), 1281 cm^{-1} (m), 1153 cm^{-1} (w), 1059 cm^{-1} (w), 1012 cm^{-1} (w), 905 cm^{-1} (w), 846 cm^{-1} (w), 822 cm^{-1} (w), 761 cm^{-1} (w), 697 cm^{-1} (w)

*"s" = strong (transmittance $\leq$ 50 %), "m" = medium (50 % < transmittance $\leq$ 70 %), "w" = weak (transmittance > 70 %)

An FT-Raman spectrum is depicted in **Figure 3** and the band positions are given below.

Crystalline modification A1 Raman band positions ± 2 cm^{-1} (relative intensity*):

3057 cm^{-1} (m), 2960 cm^{-1} (w), 2895 cm^{-1} (w), 2224 cm^{-1} (s), 1598 cm^{-1} (s), 1582 cm^{-1} (s), 1489 cm^{-1} (m), 1453 cm^{-1} (m), 1434 cm^{-1} (s), 1328 cm^{-1} (s), 1314 cm^{-1} (m), 1289 cm^{-1} (m), 1175 cm^{-1} (w), 1002 cm^{-1} (m), 996 cm^{-1} (m), 849 cm^{-1} (w), 833 cm^{-1} (w)

*"s" = strong (relative Raman intensity ≥ 0.04), "m" = medium (0.04 > relative Raman intensity ≥ 0.02), "w" = weak (relative Raman intensity < 0.02)

Crystalline modification A1 is a crystalline anhydrous form, which is further characterized by the following physical properties:

- Thermal behavior shows a melting peak at approx. 236 °C, with a very small mass loss up to the melting temperature. DSC profile (Perkin-Elmer Diamond DSC, 5 K/min, nitrogen purge gas 50 mL/min) and TGA profile (Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/min, nitrogen purge gas 50 mL/min) are displayed in **Figure 4** and **5**, respectively.
- Water Vapor Sorption behavior shows very small water uptake levels upon adsorption in the range 0-90% relative humidity (RH), and strongly hygroscopic behavior at 98% RH (water uptake levels > 15 wt%). Water Vapor Sorption isotherm (25 °C) of crystalline modification A1 is displayed in **Figure 6**.
- Solubility of crystalline modification A1 in Simulated Gastric Fluid (acc. to USP) at ambient conditions (approx. 20-25 °C) was determined to be approx. 220 µg/mL.

Example 9:

Structural and physico-chemical characterization of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate in its crystalline modification H1

A Powder X-Ray Diffraction pattern of crystalline modification H1 was obtained by standard techniques as described in the European Pharmacopeia 6th Edition chapter 2.9.33, and is characterized by the following X-ray powder diffractogram (Cu-Kα_1 radiation, λ = 1.5406 Å, Stoe StadiP 611 KL diffractometer) depicted in **Figure 7**.

Crystalline modification H1 is characterized by the following XRD data:

Powder X-ray diffractogram peak list:

Peak No.	d/Å	°2θ (Cu-Kα_1 radiation) ± 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

Crystalline modification H1 was further characterized by IR- and Raman-spectroscopy. FT-Raman and FT-IR spectra were obtained by standard techniques as described in the European Pharmacopeia 6th Edition chapter 2.02.24 and 2.02.48. For measurement of the FT-IR and FT-Raman-spectra a Bruker Vector 22 and a Bruker RFS 100 spectrometer were used. FT-IR spectra were base-line corrected using Bruker OPUS software. FT-Raman spectra were vector normalized using the same software.

An FT-IR spectrum was obtained using a KBr pellet as sample preparation technique. The FT-IR spectrum is depicted in **Figure 8** and the band positions are given below.

Crystalline modification H1 IR band positions ±2 cm^{-1} (relative intensity*)

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

*"s" = strong (transmittance $\leq$ 50 %), "m" = medium (50 % < transmittance $\leq$ 70 %), "w" = weak (transmittance > 70 %)

An FT-Raman spectrum is depicted in **Figure 9** and the band positions are given below.

Crystalline modification H1 Raman band positions $\pm$2 cm^{-1} (relative intensity*):

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

*"s" = strong (relative Raman intensity $\geq$ 0.04), "m" = medium (0.04 > relative Raman intensity $\geq$ 0.02), "w" = weak (relative Raman intensity < 0.02)

Crystalline modification H1 is a crystalline hydrate form, which is further characterized by the following physical properties:

- Thermal behavior shows dehydration of hydrate water from approx. 50-120 °C upon heating with loss of crystallinity and subsequent re-crystallisation of the anhydrous form. At approx. 230 °C melting occurs. DSC profile (Mettler-Toledo DSC 821, 5 K/min, nitrogen purge gas 50 mL/min) and TGA profile (Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/min, nitrogen purge gas 50 mL/min) are displayed in **Figure 10** and **11**, respectively.
- Water Vapor Sorption behavior shows strongly hygroscopic behaviour at relative humidity (RH) levels >70% (with water uptake levels of > 15 wt% at 80% RH). Water Vapor Sorption isotherm (25 °C) of crystalline modification H1 is displayed in **Figure 12**.
- Kinetic Solubility (after 60 minutes) of crystalline modification H1 in 0.1 N HCl (pH 1.0) at room temperature (approx. 20-25 °C) was determined to be approx. 3 µg/mL.

Example 10:

Structural and physico-chemical characterization of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate in its crystalline modification NF3

A Powder X-Ray Diffraction pattern of crystalline modification NF3 was obtained by standard techniques as described in the European Pharmacopeia 6th Edition chapter 2.9.33, and is characterized by the following X-ray powder diffractogram (Cu-$K\alpha_1$ radiation, λ = 1.5406 Å, Stoe StadiP 611 KL diffractometer) depicted in **Figure 13**.

Crystalline modification NF3 is characterized by the following XRD data:

Powder X-ray diffractogram peak list:

Peak No.	d/Å	°2θ (Cu-$K\alpha_1$ radiation) ± 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
13	3.45	25.8
14	3.35	26.6

15	3.22	27.7

Crystalline modification NF3 was further characterized by IR- and Raman-spectroscopy. FT-Raman and FT-IR spectra were obtained by standard techniques as described in the European Pharmacopeia 6th Edition chapter 2.02.24 and 2.02.48. For measurement of the FT-IR and FT-Raman-spectra a Bruker Vector 22 and a Bruker RFS 100 spectrometer were used. FT-IR spectra were base-line corrected using Bruker OPUS software. FT-Raman spectra were vector normalized using the same software.

An FT-IR spectrum was obtained using a KBr pellet as sample preparation technique. The FT-IR spectrum is depicted in **Figure 14** and the band positions are given below.

Crystalline modification NF3 IR band positions $\pm$2 cm^{-1} (relative intensity*)

3437 cm^{-1} (s), 2941 cm^{-1} (m), 2697 cm^{-1} (m), 2232 cm^{-1} (m), 1661 cm^{-1} (s), 1578 cm^{-1} (s), 1551 cm^{-1} (m), 1436 cm^{-1} (s), 1284 cm^{-1} (s), 1160 cm^{-1} (m), 1001 cm^{-1} (m), 954 cm^{-1} (m), 842 cm^{-1} (w), 813 cm^{-1} (m), 770 cm^{-1} (m), 685 cm^{-1} (m)

*"s" = strong (transmittance $\leq$ 50 %), "m" = medium (50 % < transmittance $\leq$ 70 %), "w" = weak (transmittance > 70 %)

An FT-Raman spectrum is depicted in **Figure 15** and the band positions are given below.

Crystalline modification NF3 Raman band positions $\pm$2 cm^{-1} (relative intensity*):

3064 cm^{-1} (m), 2944 cm^{-1} (m), 2891 cm^{-1} (w), 2232 cm^{-1} (s), 1599 cm^{-1} (s), 1585 cm^{-1} (s), 1484 cm^{-1} (w), 1450 cm^{-1} (m), 1432 cm^{-1} (s), 1336 cm^{-1} (m), 1328 cm^{-1} (s), 1280 cm^{-1} (w), 1187 cm^{-1} (w), 1002 cm^{-1} (m), 833 cm^{-1} (w)

*"s" = strong (relative Raman intensity $\geq$ 0.04), "m" = medium (0.04 > relative Raman intensity $\geq$ 0.02), "w" = weak (relative Raman intensity < 0.02).

Crystalline modification NF3 is a crystalline hydrate form, which is further characterized by the following physical properties:

- Thermal behavior shows dehydration of hydrate water from approx. 40-120 °C upon heating with loss of crystallinity and subsequent re-crystallisation of the anhydrous form. At approx. 230 °C melting occurs. DSC profile (Mettler-Toledo DSC 821, 5 K/min, nitrogen purge gas 50 mL/min) and TGA profile (Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/min, nitrogen purge gas 50 mL/min) are displayed in **Figure 16** and **17**, respectively.

- Water Vapor Sorption behavior shows continuous water uptake levels up to approx. 9 wt% at 98% relative humidity (RH). Acc. to Ph. Eur. criteria, Form NF3 can be classified as slightly-hygroscopic. Under dry conditions, dehydration of hydrate water occurs. Water Vapor Sorption isotherm (25 °C) of crystalline modification NF3 is displayed in **Figure 18**.

- Thermodynamic Solubility of crystalline modification NF3 in 0.1 N HCl (pH 1.0) at 37 °C was determined to be approx. 70 µg/mL.

Example 11:

Structural and physico-chemical characterization of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate in its crystalline modification H2

A Powder X-Ray Diffraction pattern of crystalline modification H2 was obtained by standard techniques as described in the European Pharmacopeia 6th Edition chapter 2.9.33, and is characterized by the following X-ray powder diffractogram (Cu-Kα_1 radiation, λ = 1.5406 Å, Stoe StadiP 611 KL diffractometer) depicted in **Figure 19**.

Crystalline modification H2 is characterized by the following XRD data:

Powder X-ray diffractogram peak list:

Peak No.	**d/Å**	**°2θ (Cu-Kα_1 radiation) ± 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

Single crystal X-Ray Structure data were obtained on crystalline modification H2 as well (XCalibur diffractometer from Oxford Diffraction equipped with graphite monochromator and CCD Detector using Mo K_α radiation at 301 K). The single crystal structure of crystalline modification H2 viewed along c-axis is depicted in **Figure 20**.

Crystalline modification H2 crystallizes in the monoclinic space group $P2_1/c$ with the lattice parameters a = 9.8 Å, b = 31.0 Å, c = 10.1 Å, and β = 117.5° (with $\alpha = \gamma = 90°$). From the single crystal structure it is obvious that crystalline modification H2 represents a stoichiometric monohydrate.

Crystalline modification H2 was further characterized by IR- and Raman-spectroscopy. FT-Raman and FT-IR spectra were obtained by standard techniques as described in the European Pharmacopeia 6th Edition chapter 2.02.24 and 2.02.48. For measurement of the FT-IR and FT-Raman-spectra a Bruker Vector 22 and a Bruker RFS 100 spectrometer were used. FT-IR spectra were base-line corrected using Bruker OPUS software. FT-Raman spectra were vector normalized using the same software.

An FT-IR spectrum was obtained using a KBr pellet as sample preparation technique. The FT-IR spectrum is depicted in **Figure 21** and the band positions are given below.

Crystalline modification H2 IR band positions ±2 cm^{-1} (relative intensity*)

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

*"s" = strong (transmittance ≤ 50 %), "m" = medium (50 % < transmittance ≤ 70 %), "w" = weak (transmittance > 70 %)

An FT-Raman spectrum is depicted in **Figure 22** and the band positions are given below.

Crystalline modification H2 Raman band positions ±2 cm^{-1} (relative intensity*):

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

*"s" = strong (relative Raman intensity ≥ 0.04), "m" = medium (0.04 > relative Raman intensity ≥ 0.02), "w" = weak (relative Raman intensity < 0.02)

Crystalline modification H2 is a crystalline monohydrate form, which is further characterized by the following physical properties:

- Thermal behaviour of crystalline modification H2 shows no loss of hydrate water ≤ 80°C. From approx. 80-150 °C dehydration occurs with loss of crystallinity and subsequent re-crystallisation of the anhydrous form. At approx. 230 °C melting occurs. DSC profile (Mettler-Toledo DSC 821, 5 K/min, nitrogen purge gas 50 mL/min) and TGA profile (Mettler-Toledo DSC 851, 5 K/min, nitrogen purge gas 50 mL/min) are displayed in **Figure 23** and **24**, respectively.
- Water Vapor Sorption behavior shows small water uptake levels up to 98% relative humidity (RH), and crystalline modification H2 can be classified as non-hygroscopic acc. to Ph. Eur. criteria. At dry RH conditions, no loss of hydrate water is observed.

Water Vapor Sorption isotherm (25 °C) of crystalline modification H2 is displayed in **Figure 25**.

- Thermodynamic solubility of crystalline modification H2 in 0.1 N HCl (pH 1.0) at 37 °C was determined to be approx. 28 µg/mL. Solubility of crystalline modification H2 in Simulated Gastric Fluid (acc. to USP) at ambient conditions (approx. 20-25 °C) was determined to be approx. 20 µg/mL.
- Kinetic Solubility (after 60 minutes) of crystalline modification H2 in 0.1 N HCl (pH 1.0) at room temperature (approx. 20-25 °C) was determined to be approx. 0.3 µg/mL.
- Assessment of thermodynamic stability compared to other hydrate forms H1 and NF3 by competitive binary slurry conversion experiments in a series of different solvents at 25 °C and 50 °C reveals that crystalline modification H2 is the thermodynamically stable hydrate form.

Example 12:

Reproduction of Example 4 of PCT/EP2008/005508 (manufacture of compound "A7")

Approx. 511 mg of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile were dispersed in 75 mL acetone, and approx. 1.12 mL of 1 N aqueous HCl solution were added (Note: in contrast to Example 4 of PCT/EP2008/005508, no clear solution was obtained. However, the remaining solid-state residue was removed by filtration to yield a clear solution afterwards). The resulting clear solution was then incubated overnight, whereupon crystals were obtained. The crystals were separated by filtration, and dried for 1 h in a vacuum drying cabinet at 65 °C.

A Powder X-Ray Diffraction pattern of compound "A7" was obtained by standard techniques as described in the European Pharmacopeia 6th Edition chapter 2.9.33, and is characterized by the following X-ray powder diffractogram (Cu-Kα_1 radiation, λ = 1.5406 Å, Stoe StadiP 611 KL diffractometer) depicted in **Figure 26**.

Compound "A7" is characterized by the following XRD data:

Powder X-ray diffractogram peak list:

Peak No.	d/Å	°2θ (Cu-Kα_1 radiation) ± 0.1°
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

Powder X-Ray Diffraction pattern depicted in Figure 26 and corresponding XRD data confirm that compound "A7" is crystalline modification H2 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate.

The reproduction of Example 4 of PCT/EP2008/005508 (manufacture of compound "A7") was repeated for a second time: approx. 511 mg of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile were dispersed in 75 mL acetone, and approx. 1.12 mL of 1 N aqueous HCl solution were added (Note: in contrast to Example 4 of PCT/EP2008/005508, no clear solution was obtained. However, the remaining solid-state residue was removed by filtration to yield a clear solution afterwards). The resulting clear solution was then agitated for 16 hours,

whereupon crystals were obtained. The crystals were separated by filtration, washed with acetone, and dried in a vacuum drying cabinet.

Another Powder X-Ray Diffraction pattern of compound "A7" was obtained by standard techniques as described in the European Pharmacopeia 6th Edition chapter 2.9.33, and is characterized by the following X-ray powder diffractogram (Cu-$K\alpha_1$ radiation, λ = 1.5406 Å, Stoe StadiP 611 KL diffractometer) depicted in **Figure 27**.

Compound "A7" is characterized by the following XRD data:

Powder X-ray diffractogram peak list:

Peak No.	**d/Å**	**°2θ (Cu-$K\alpha_1$ radiation) ± 0.1°**
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

Again, Powder X-Ray Diffraction pattern depicted in Figure 27 and corresponding XRD data confirm that compound "A7" is crystalline modification H2 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-

piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate.

Example 13:

Structural and physico-chemical characterization of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate in its crystalline modification NF6

A Powder X-Ray Diffraction pattern of crystalline modification NF6 was obtained by standard techniques as described in the European Pharmacopeia 6th Edition chapter 2.9.33, and is characterized by the following X-ray powder diffractogram (Cu-$K\alpha_1$ radiation, λ = 1.5406 Å, Stoe StadiP 611 KL diffractometer) depicted in **Figure 28**.

Crystalline modification NF6 is characterized by the following XRD data:

Powder X-ray diffractogram peak list:

Peak No.	d/Å	°2θ (Cu-$K\alpha_1$ radiation) ± 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

Crystalline modification NF6 was further characterized by IR- and Raman-spectroscopy. FT-Raman and FT-IR spectra were obtained by standard techniques as described in the European Pharmacopeia 6th Edition chapter 2.02.24 and 2.02.48. For measurement of the FT-IR and FT-Raman-spectra a Bruker Vector 22 and a Bruker RFS 100 spectrometer were used. FT-IR spectra were base-line corrected using Bruker OPUS software. FT-Raman spectra were vector normalized using the same software.

An FT-IR spectrum was obtained using a KBr pellet as sample preparation technique. The FT-IR spectrum is depicted in **Figure 29** and the band positions are given below.

Crystalline modification NF6 IR band positions ± 2 cm^{-1} (relative intensity*)

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" = strong (transmittance $\leq$ 50 %), "m" = medium (50 % < transmittance $\leq$ 70 %), "w" = weak (transmittance > 70 %)

An FT-Raman spectrum is depicted in **Figure 30** and the band positions are given below.

Crystalline modification NF6 Raman band positions ± 2 cm^{-1} (relative intensity*):

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" = strong (relative Raman intensity $\geq$ 0.04), "m" = medium (0.04 > relative Raman intensity $\geq$ 0.02), "w" = weak (relative Raman intensity < 0.02)

Crystalline modification NF6 is a crystalline anhydrous form, which is further characterized by the following physical properties:

- Thermal behavior shows starting melting processes at approx. 175 °C, with subsequent recrystallisation at approx. 195 °C, and melting/decomposition of the recrystallised phase >230 °C. A very small mass loss up to the melting temperature is observed. DSC profile (Mettler-Toledo DSC821, 5 K/min, nitrogen purge gas 50 mL/min) and TGA profile (Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/min, nitrogen purge gas 50 mL/min) are displayed in **Figure 31** and **32**, respectively.
- Water Vapor Sorption behavior shows a pronounced water uptake in the initial sorption stage at 40% relative humidity (RH), with subsequent full re-desorption from 30-0%. Upon 2nd adsorption cycle, a pronounced water uptake up to approx. 8 wt% is observed up to 70% RH. Water Vapor Sorption isotherm (25 °C) of crystalline modification NF6 is displayed in **Figure 33**.
- Thermodynamic Solubility of crystalline modification NF6 in 0.1 N HCl (pH 1.0) at 37 °C was determined to be >200 µg/mL

Example 14:

Structural and physico-chemical characterization of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate in its crystalline modification NF4

A Powder X-Ray Diffraction pattern of crystalline modification NF4 was obtained by standard techniques as described in the European Pharmacopeia 6th Edition chapter 2.9.33, and is characterized by the following X-ray powder diffractogram (Cu-$K\alpha_1$ radiation, λ = 1.5406 Å, Stoe StadiP 611 KL diffractometer) depicted in **Figure 34**.

Crystalline modification NF4 is characterized by the following XRD data:

Powder X-ray diffractogram peak list:

Peak No.	d/Å	°2θ (Cu-Kα$_1$ radiation) ± 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

Example 15:

Structural and physico-chemical characterization of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate in its crystalline modification NF2

A Powder X-Ray Diffraction pattern of crystalline modification NF2 was obtained by standard techniques as described in the European Pharmacopeia 6th Edition chapter 2.9.33, and is characterized by the following X-ray powder diffractogram (Cu-$K\alpha_1$ radiation, λ = 1.5406 Å, Stoe StadiP 611 KL diffractometer) depicted in **Figure 35**.

Crystalline modification NF2 is characterized by the following XRD data:

Powder X-ray diffractogram peak list:

Peak No.	**d/Å**	**°2θ (Cu-$K\alpha_1$ radiation) ± 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	3.91	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

Crystalline modification NF2 is a crystalline hydrate form, which is further characterized by the following physical properties:

- Thermal behavior shows a strong and broad endothermic event in the DSC, going along with pronounced weight loss ~9-10 wt% in the TGA, at temperatures ~30-50 °C. Further heating revelas melting at approx. 135 °C, with immediate recrystallisation at approx. 155 °C, and subsequent melting/decomposition of the recrystallised phase >230 °C. Up to approx. 150 °C, further weigt loss is observed upon heating in the TGA scan. DSC profile (Mettler-Toledo DSC821, 5 K/min, nitrogen purge gas 50 mL/min) and TGA profile (Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/min, nitrogen purge gas 50 mL/min) are displayed in **Figure 36** and **37**, respectively.
- Water Vapor Sorption behavior shows a pronounced weight loss in the initial 40% RH sorption stage of ~10 wt%, followed by reversible desorption/adsorption processes in the relative humidity (RH) range 40-0-70%. A strongly hygroscopic behaviour is observed at relative humidity (RH) levels >70%. Water Vapor Sorption isotherm (25 °C) of crystalline modification NF6 is displayed in **Figure 38**.

Claims

1. 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride solvate excluding 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate crystalline modification H2.

2. The compound of claim 1 in its crystalline modifications.

3. 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate.

4. The compound of claim 3 in its crystalline modification A1, which is characterized by XRD peaks comprising 4,4°, 15.9° and 22,7° (in °2θ using Cu-$K\alpha_1$ radiation, ± 0.1°).

5. The compound according to any of claims 3 to 4, which is characterized by the following XRD data:

Form A1:

Peak No.	**d/Å**	**°2θ (Cu-$K\alpha_1$ radiation) ± 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. 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate excluding 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate crystalline modification H2.

7. The compound of claim 6 in its crystalline modification H1, which is characterized by XRD peaks comprising 5,9°, 16,0° and 23,4° (in °2θ using Cu-$K\alpha_1$ radiation, ± 0.1°).

8. The compound according to any of claims 6 to 7, which is characterized by the following XRD data:

Form H1:

Peak No.	d/Å	°2θ (Cu-$K\alpha_1$ radiation) ± 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. The compound of claim 6 in its crystalline modification NF3, which is characterized by XRD peaks comprising 9,9°, 15,7° and 24,1° (in °2θ using Cu-Kα_1 radiation, ± 0.1°).

10. The compound according to any of claims 6, 9, which is characterized by the following XRD data:

Form NF3:

Peak No.	**d/Å**	**°2θ (Cu-Kα_1 radiation) ± 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
13	3.45	25.8
14	3.35	26.6
15	3.22	27.7

11. The compound of claim 3 in its crystalline modification NF6, which is characterized by XRD peaks comprising 16,8°, 18.2° and 25,8° (in °2θ using Cu-$K\alpha_1$ radiation, ± 0.1°).

5

12. The compound according to any of claims 3, 11, which is characterized by the following XRD data:

Form NF6:

Peak No.	**d/Å**	**°2θ (Cu-$K\alpha_1$ radiation) ± 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

13. The compound of claim 3 in its crystalline modification NF4, which is characterized by XRD peaks comprising 6,0°, 15.7° and 24,7° (in °2θ using Cu-Kα_1 radiation, ± 0.1°).

14. The compound according to any of claims 3, 13, which is characterized by the following XRD data:

Form NF4:

Peak No.	**d/Å**	**°2θ (Cu-Kα_1 radiation) ± 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

15. The compound of claim 6 in its crystalline modification NF2, which is characterized by XRD peaks comprising 5,2°, 23.8° and 24,5° (in °2θ using Cu-$K\alpha_1$ radiation, ± 0.1°).

16. The compound according to any of claims 6, 15, which is characterized by the following XRD data:

Form NF2:

Peak No.	**d/Å**	**°2θ (Cu-$K\alpha_1$ radiation) ± 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	3.91	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

17. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of at least one compound according to any of claims 1 to 16.

18. The pharmaceutical composition as claimed in claim 17 further comprising at least one additional compound selected from the group consisting of physiologically acceptable excipients, auxiliaries, adjuvants, diluents, carriers and/or additional pharmaceutically active substances other than the compounds according to any of claims 1 to 16.

19. Medicament comprising at least one compound according to any of claims 1 to 16 or a pharmaceutical composition according to any of claims 17 to 18.

20. Medicament according to claim 19 for use in the treatment and/or prophylaxis of physiological and/or pathophysiological conditions, which are caused, mediated and/or propagated by the inhibition, regulation and/or modulation of signal transduction of kinases, in particular by the inhibition of tyrosine kinases, preferably Met-kinase.

21. Medicament according to claim 19 for use in the treatment and/or prophylaxis of physiological and/or pathophysiological conditions selected from the group consisting of: "cancer, tumour, malignant tumours, benign tumours, solid tumours, sarcomas, carcinomas, hyperproliferative disorders, carcinoids, Ewing sarcomas, Kaposi sarcomas, brain tumours, tumours originating from the brain and/or the nervous

system and/or the meninges, gliomas, glioblastomas, neuroblastomas, stomach cancer, kidney cancer, kidney cell carcinomas, prostate cancer, prostate carcinomas, connective tissue tumours, soft tissue sarcomas, pancreas tumours, liver tumours, head tumours, neck tumours, laryngeal cancer, oesophageal cancer, thyroid cancer, osteosarcomas, retinoblastomas, thymoma, testicular cancer, lung cancer, lung adenocarcinoma, small cell lung carcinoma, bronchial carcinomas, breast cancer, mamma carcinomas, intestinal cancer, colorectal tumours, colon carcinomas, rectum carcinomas, gynaecological tumours, ovary tumours/ovarian tumours, uterine cancer, cervical cancer, cervix carcinomas, cancer of body of uterus, corpus carcinomas, endometrial carcinomas, urinary bladder cancer, urogenital tract cancer, bladder cancer, skin cancer, epithelial tumours, squamous epithelial carcinoma, basaliomas, spinaliomas, melanomas, intraocular melanomas, leukaemias, monocyte leukaemia, chronic leukaemias, chronic myelotic leukaemia, chronic lymphatic leukemia, acute leukaemias, acute myelotic leukaemia, acute lymphatic leukaemia and/or lymphomas".

22. The medicament as claimed in any of claims 19 to 21, wherein in such medicament comprises at least one additional pharmacologically active substance.

23. The medicament as claimed in any of claims 19 to 21, wherein the medicament is applied before and/or during and/or after treatment with at least one additional pharmacologically active substance.

24. Kit comprising a therapeutically effective amount of at least one compound according to any of claims 1 to 16 and/or at least one pharmaceutical composition as claimed in any of claims 17 to 18 and a therapeutically effective amount of at least one further pharmacologically active substance other than the compounds as claimed in any of claims 1 to 16.

25. Process for manufacturing crystalline modification A1 according to any of claims 4 to 5 comprising the steps:

(a) dispersing 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free base) or one or more salts thereof in a solvent or a solvent mixture, preferably 2-propanole, optionally under stirring,

(b) converting 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free base) or one or more salts thereof into the corresponding hydrochloride salt by addition of etheric hydrochloric acid solution, optionally under stirring,

(c) heating up the resulting dispersion or solution of step (b) to elevated temperature T1, preferably 30° C to 95° C, more preferably 50° C, optionally under stirring, stirring until crystallization begins and continuing stirring at room temperature until completion of the crystallization process,

(d) isolating precipitated 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate by solid-liquid separation, preferably filtration, optionally subsequent washing with a solvent or a solvent mixture, preferably ether, and optionally subsequent drying, preferably in vacuo, optionally at elevated temperature T2, preferably 30° C to 95° C, more preferably 70° C.

26. Process for manufacturing crystalline modification H1 according to any of claims 7 to 8 comprising the steps:

(a) dispersing 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free base) or one or more salts thereof in a solvent or a solvent mixture, preferably water, optionally under stirring,

(b) converting 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free base) or one or more salts thereof into the corresponding hydrochloride salt by addition of aqueous hydrochloric acid solution, optionally under stirring,

(c1)heating up the resulting dispersion of step (b) to elevated temperature T1, preferably 30° C to 95° C, more preferably 60° C, optionally under stirring, and (i) cooling down the resulting solution, preferably to 10° C to 40° C, more preferably to 35° C, optionally under stirring, concentrating the solution until crystalliza-

tion begins and cooling it further down, preferably to 0° C to 25° C, optionally under stirring, or (ii) solid-liquid separating, preferably filtrating it to yield a solution, incubating the solution at room temperature until crystallization begins and further incubating it at room temperature for one or more hours or days, optionally under stirring, OR

(c2)incubating the resulting dispersion of step (b) in an ultrasonic bath until a clear solution is obtained, solid-liquid separating, preferably filtrating the resulting solution and incubating it for one or more hours or days at room temperature, optionally under stirring,

(d) isolating precipitated 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate by solid-liquid separation, preferably filtration, optionally washing with a solvent or a solvent mixture, preferably water, and optionally subsequent drying, preferably in vacuo, optionally at elevated temperature T2, preferably 30° C to 95° C, more preferably 70° C.

27. Process for manufacturing crystalline modification H1 according to any of claims 7 to 8 comprising the steps:

(a) dispersing 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate in a solvent or a solvent mixture, preferably water, optionally under stirring,

(b) incubating the resulting dispersion of step (a) at room temperature for one or more hours or days, optionally under stirring,

(c) isolating precipitated 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate by solid-liquid separation, preferably filtration, optionally washing with a solvent or a solvent mixture, preferably water, and optionally subsequent drying, preferably in vacuo, optionally at elevated temperature T, preferably 30° C to 95° C, more preferably 70° C.

28. Process for manufacturing crystalline modification NF3 according to any of claims 9 to 10 comprising the steps:

(a) dispersing 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate in a solvent or a solvent mixture, preferably methanol or ethanol, optionally under stirring,

(b) incubating the resulting dispersion of step (a) at elevated temperature T1, preferably 30° C to 95° C, more preferably 40° C, for one or more hours or days, optionally under stirring, and optionally cooling it down to room temperature, optionally under stirring,

(c) isolating precipitated 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate by solid-liquid separation, preferably filtration, optionally washing with a solvent or a solvent mixture, preferably ethanol, and optionally subsequent drying, preferably in vacuo, optionally at elevated temperature T2, preferably 30° C to 95° C, more preferably 70° C.

29. Process for manufacturing crystalline modification NF3 according to any of claims 9 to 10 comprising the steps:

(a) dispersing 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free base) or one or more salts thereof in a solvent or a solvent mixture, preferably water, optionally under stirring,

(b) converting 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free base) or one or more salts thereof into the corresponding hydrochloride salt by addition of aqueous hydrochloric acid solution, optionally under stirring,

(c) heating up the resulting dispersion of step (b) to elevated temperature T1, preferably 30° C to 95° C, more preferably 60° C, optionally under stirring, optionally solid-liquid separating, preferably filtrating it to yield a solution, incubating the solution at room temperature until crystallization begins and further incubating it at room temperature for one or more hours or days, optionally under stirring,

(d) isolating precipitated 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate by solid-liquid separation, preferably filtration, optionally washing with a solvent or

a solvent mixture, preferably water, and optionally subsequent drying, preferably in vacuo, optionally at elevated temperature T2, preferably 30° C to 95° C, more preferably 70° C.

(e) dispersing the resulting dried crystals of step (d) in a solvent or a solvent mixture, preferably methanol or ethanol, and incubating the resulting dispersion at room temperature for one or more hours or days, optionally under stirring,

(f) isolating precipitated 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride hydrate by solid-liquid separation, preferably filtration, optionally washing with a solvent or a solvent mixture, preferably ethanol, and optionally subsequent drying, preferably in vacuo, optionally at elevated temperature T3, preferably 30° C to 95° C, more preferably 70° C.

30. Process for manufacturing crystalline modification H2 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate comprising the steps:

(a) dispersing 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free base) or one or more salts thereof in a solvent or a solvent mixture, preferably acetone, optionally under stirring, and optionally heating up the resulting dispersion to elevated temperature T1, preferably 30° C to 95° C, more preferably 60° C, optionally under stirring,

(b) converting 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free base) or one or more salts thereof into the corresponding hydrochloride salt by addition of aqueous hydrochloric acid solution, optionally under stirring, optionally heating up the resulting dispersion to elevated temperature T2, preferably 30° C to 95° C, more preferably 60° C, for one or more minutes or hours, preferably 30 min, optionally under stirring, and optionally adding further solvent or solvent mixture, preferably water, optionally under stirring,

(c) cooling down the dispersion of step (b) to room temperature, optionally under stirring, and incubating it at room temperature for one or more hours or days, optionally under stirring,

(d) isolating precipitated 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate by solid-liquid separation, preferably filtration, optionally washing with a solvent or a solvent mixture, preferably acetone or THF, and optionally subsequent drying, preferably in vacuo, optionally at elevated temperature T3, preferably 30° C to 95° C, more preferably 50° C.

31. Process for manufacturing crystalline modification H2 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate comprising the steps:

(a) dispersing 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free base) or one or more salts thereof in a solvent or a solvent mixture, preferably water, optionally under stirring,

(b) converting 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free base) or one or more salts thereof into the corresponding hydrochloride salt by addition of aqueous hydrochloric acid solution, optionally under stirring, heating up the resulting dispersion to elevated temperature T1, preferably 30° C to 100° C, more preferably 80° C to 100° C, optionally under stirring, and optionally solid-liquid separating, preferably filtrating it to obtain a solution,

(c) heating up again the resulting filtrate of step (b) to elevated temperature T2, preferably 30° C to 100° C, more preferably 78° C to 85° C, optionally under stirring, and subsequently cooling it down, preferably to 0° C to 40° C, more preferably to 0° C to 27° C, over one or more hours or days, optionally under stirring, and optionally cooling it further down, preferably to 0° C to 25° C, more preferably to 20° C, optionally under stirring,

(d) isolating precipitated 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate by solid-liquid separation, preferably filtration, optionally washing with a solvent or a solvent mixture, preferably water, THF or acetone, and optionally subsequent drying, preferably in vacuo, optionally at elevated temperature T3, preferably 30° C to 95° C, more preferably 50° C to 55° C.

32. Process according to any of claims 30 to 31, wherein in step (b) 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free base) or one or more salts thereof is converted into the corresponding hydrochloride salt by addition of one or more chloride salts selected from the group consisting of: "alkaline metal chloride salt, alkaline earth metal chloride salt, ammonium chloride salt, quaternary organic ammonia chloride salt, transition metal chloride salt".

33. Process for manufacturing crystalline modification H2 of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate comprising the steps:

(a) re-crystallizing 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride monohydrate from a solvent or a solvent mixture, optionally under stirring.

34. Process for manufacturing crystalline modification NF6 according to any of claims 11 to 12 comprising the steps:

(a) dispersing 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free base) or one or more salts thereof in a solvent or a solvent mixture, preferably acetone, optionally under stirring,

(b) converting 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile (free base) or one or more salts thereof into the corresponding hydrochloride salt by addition of aqueous hydrochloric acid solution, optionally under stirring,

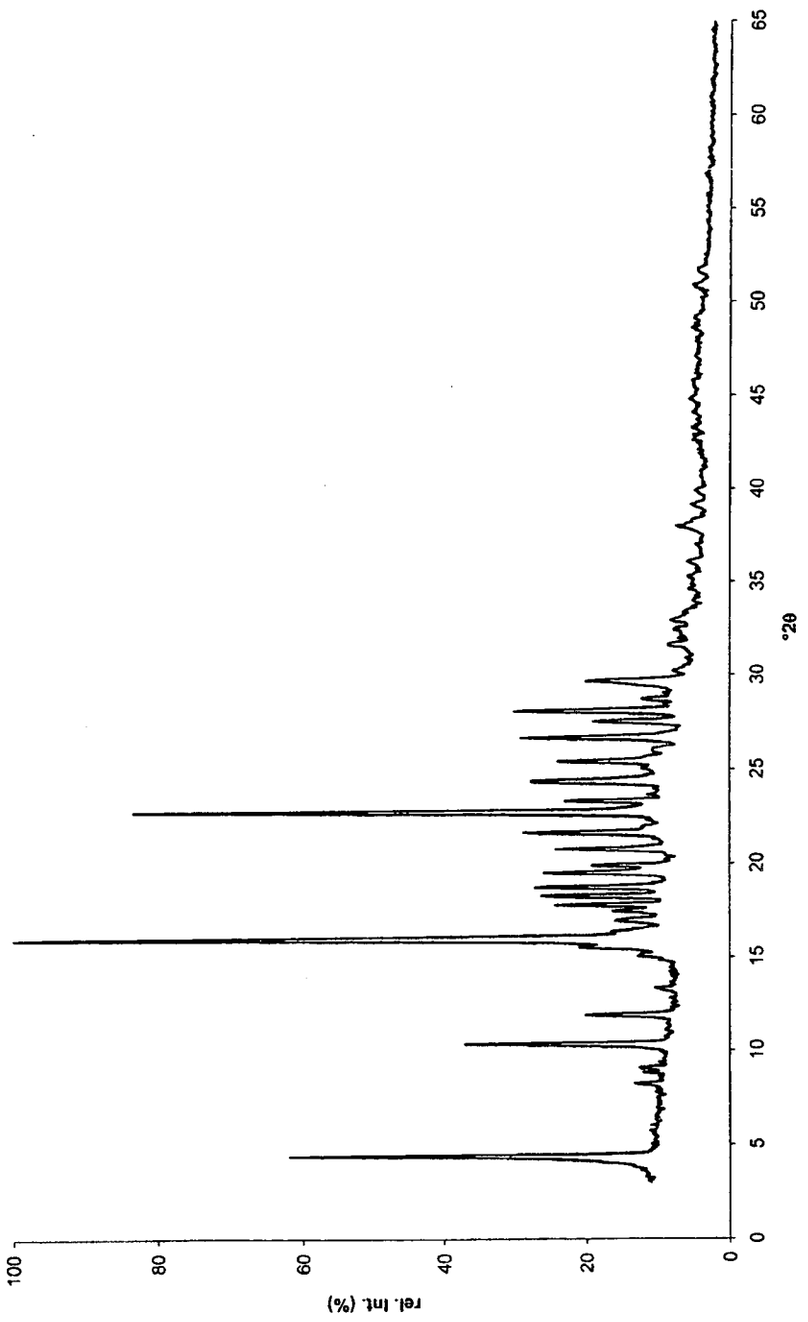
(c) isolating precipitated 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile hydrochloride anhydrate by solid-liquid separation, preferably filtration, optionally subsequent washing with a solvent or a solvent mixture, and optionally subsequent drying, preferably in vacuo, optionally at elevated temperature T2, preferably 30° C to 95° C, more preferably 65° C.

(57) Abstract: The present invention relates to hydrochloride solvates of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile and crystalline modifications thereof. The present invention further relates to processes of manufacturing these crystalline modifications as well as their use in the treatment and/or prophylaxis of physiological and/or pathophysiological conditions, which are caused, mediated and/or propagated by the inhibition, regulation and/or modulation of signal transduction of kinases, in particular by the inhibition of tyrosine kinases, e.g. pathophysiological conditions such as cancer.

P09004 OB

1 / 38

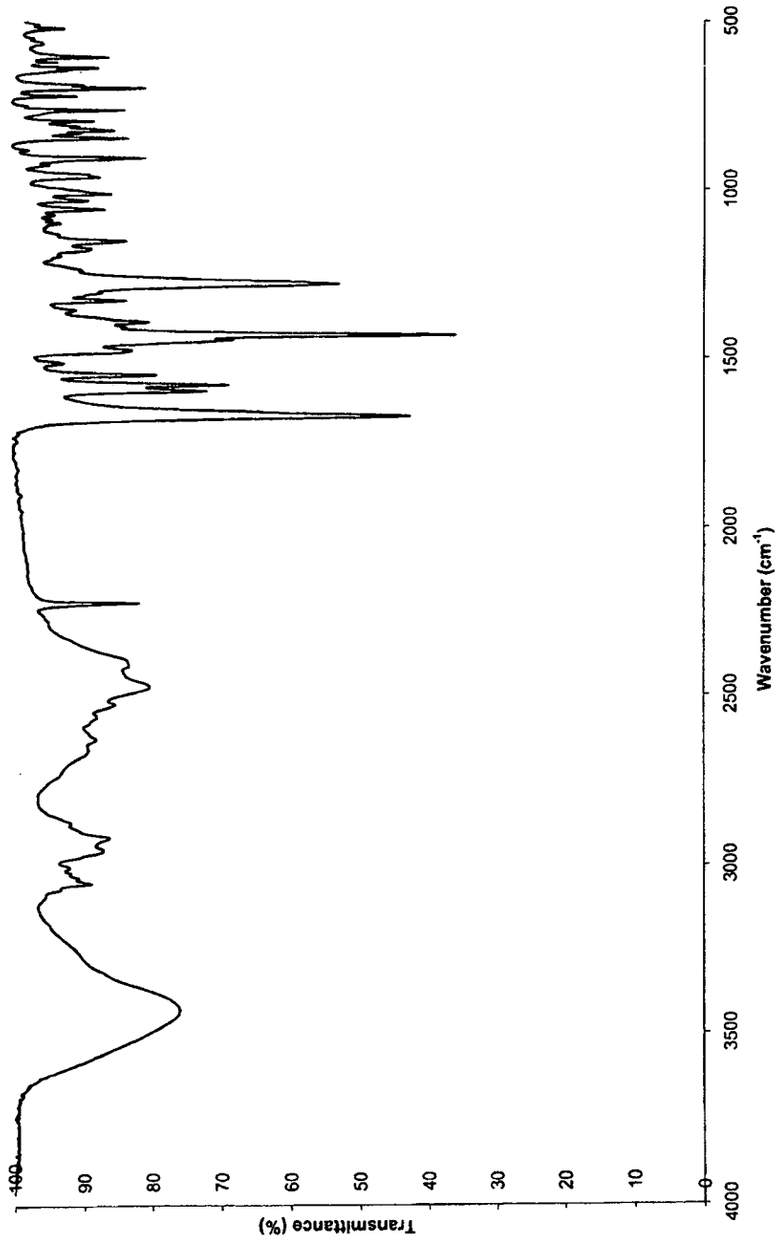
Figure 1



P09004 OB

2 / 38

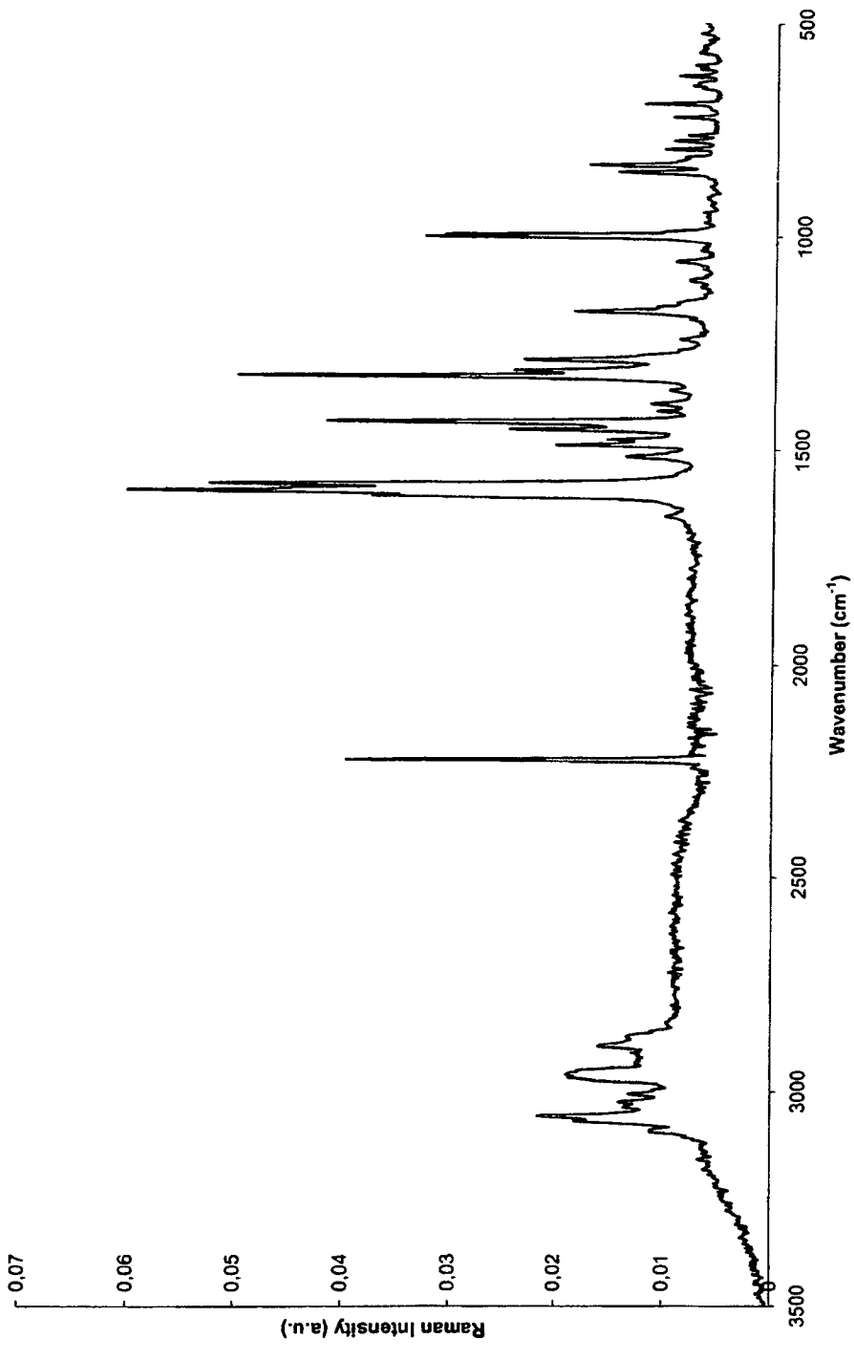
Figure 2



P09004 OB

3 / 38

Figure 3

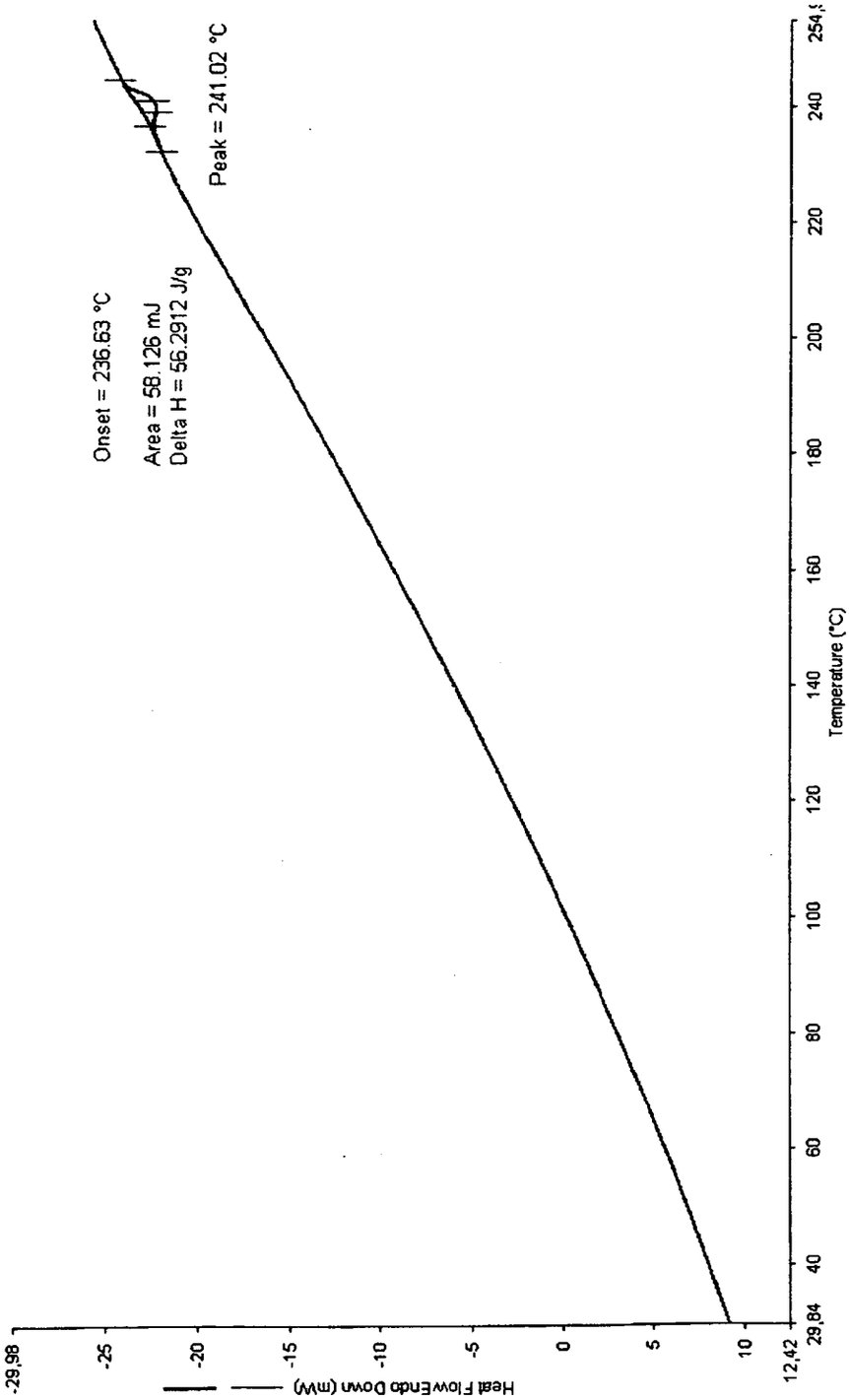


253

P09004 OB

4 / 38

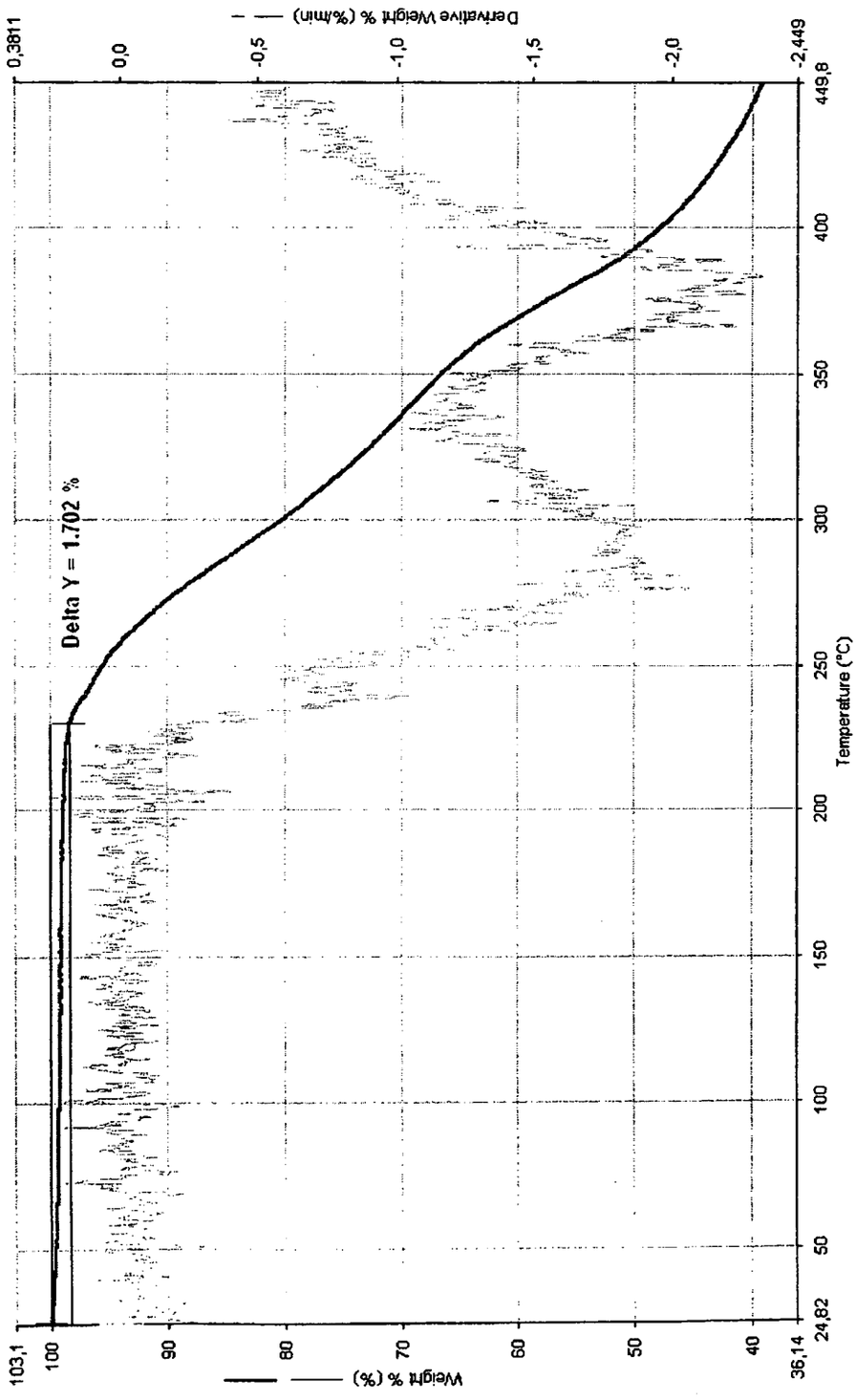
Figure 4



P09004 OB

5 / 38

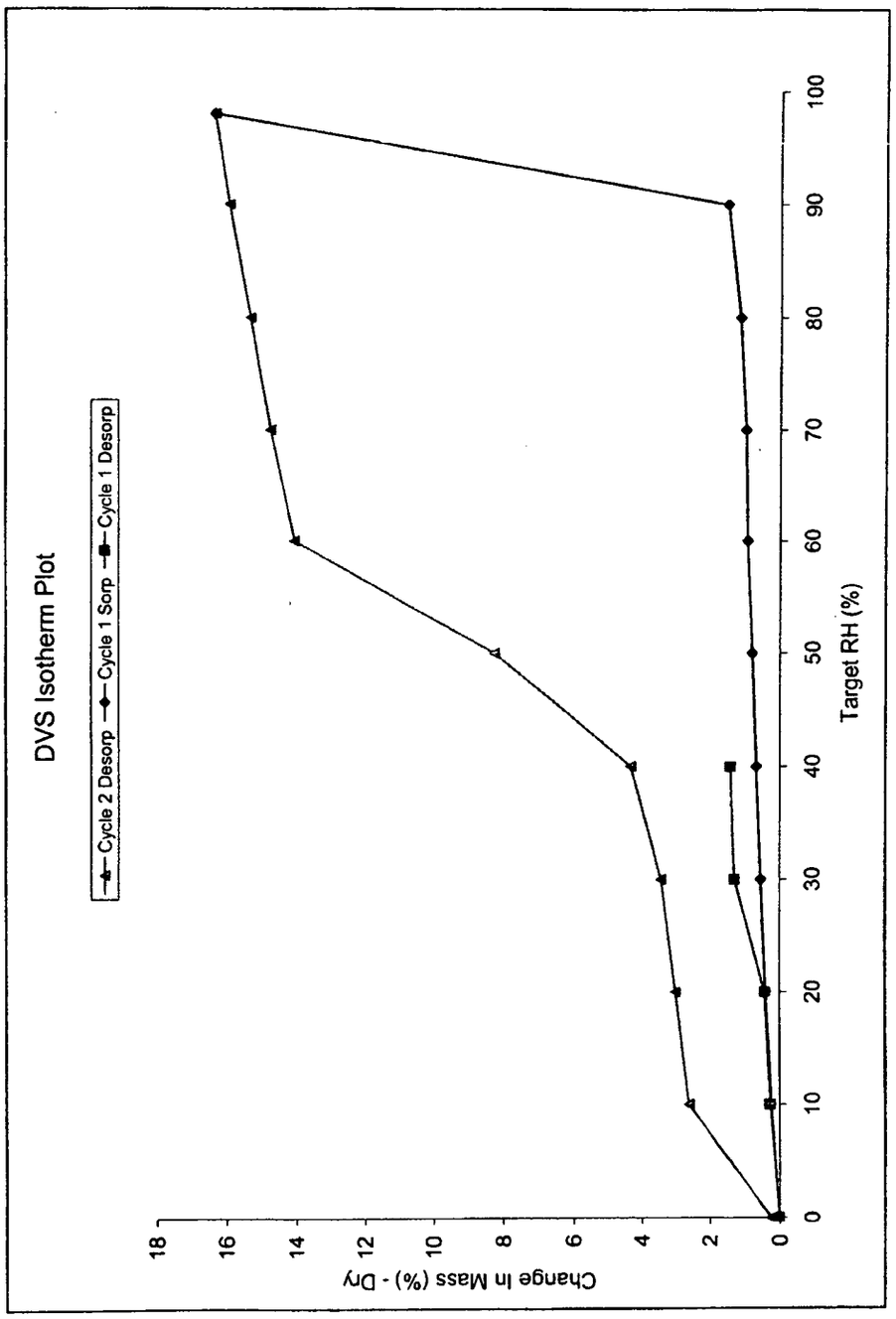
Figure 5



P09004 OB

6 / 38

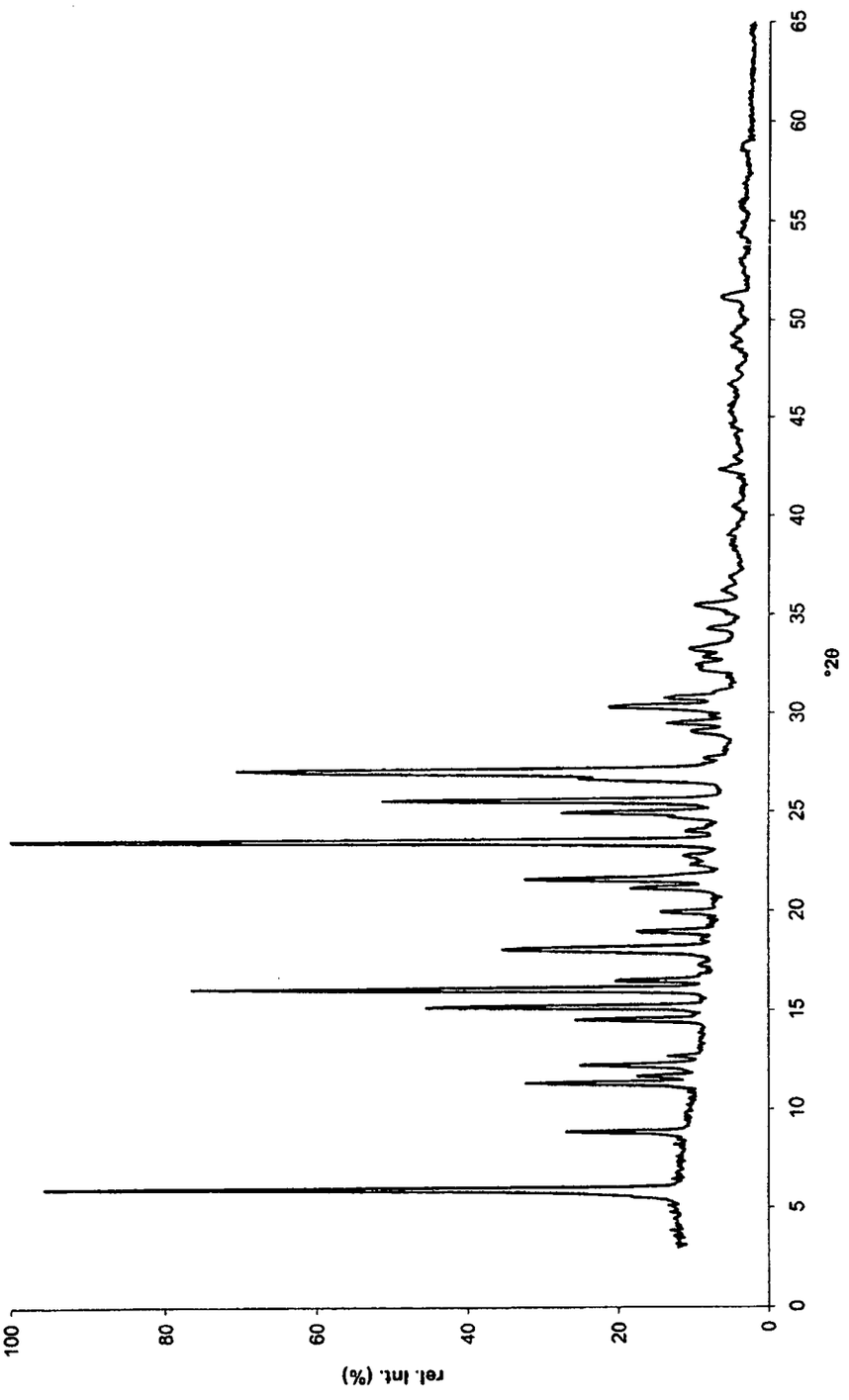
Figure 6



256

P09004 OB

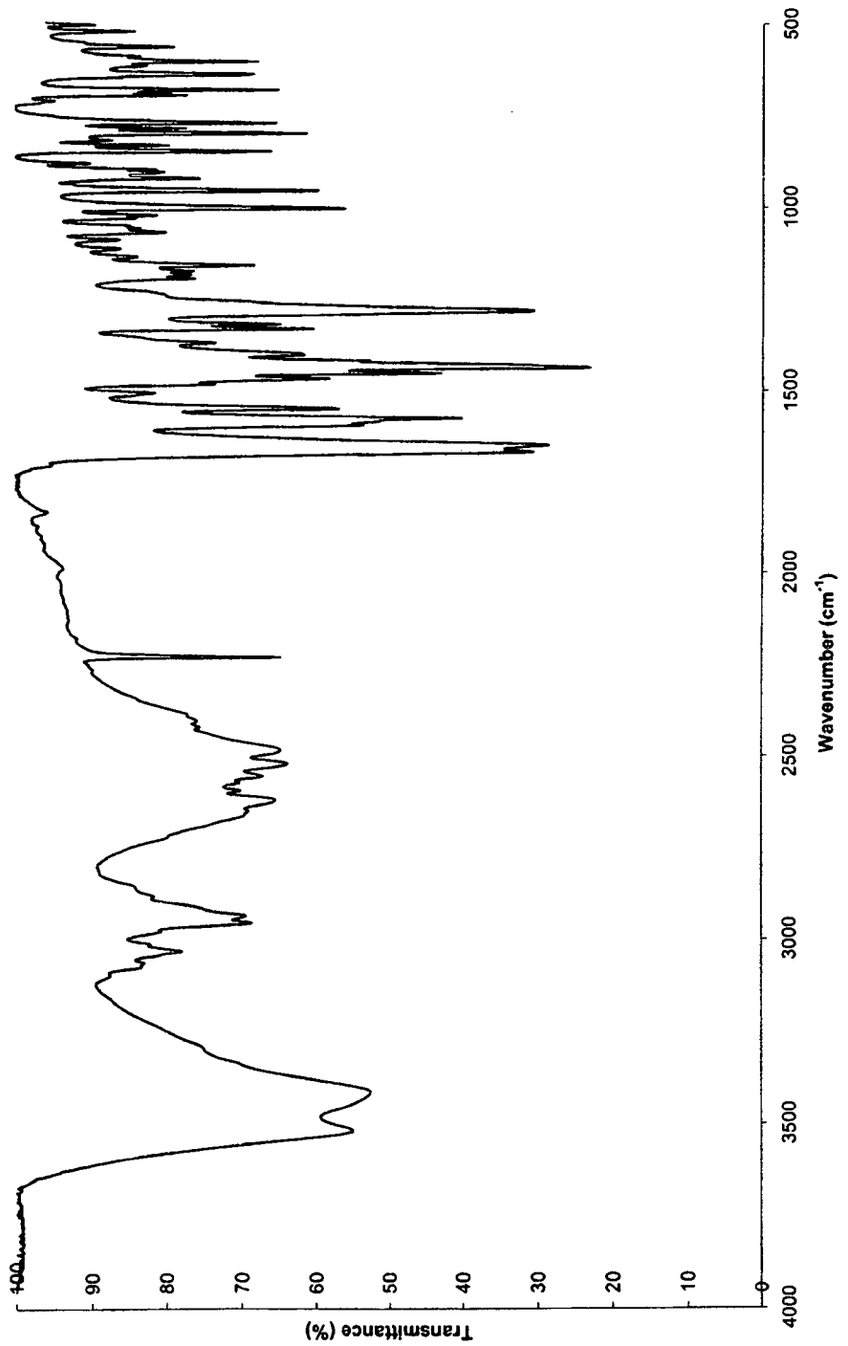
7 / 38
Figure 7



P09004 OB

8 / 38

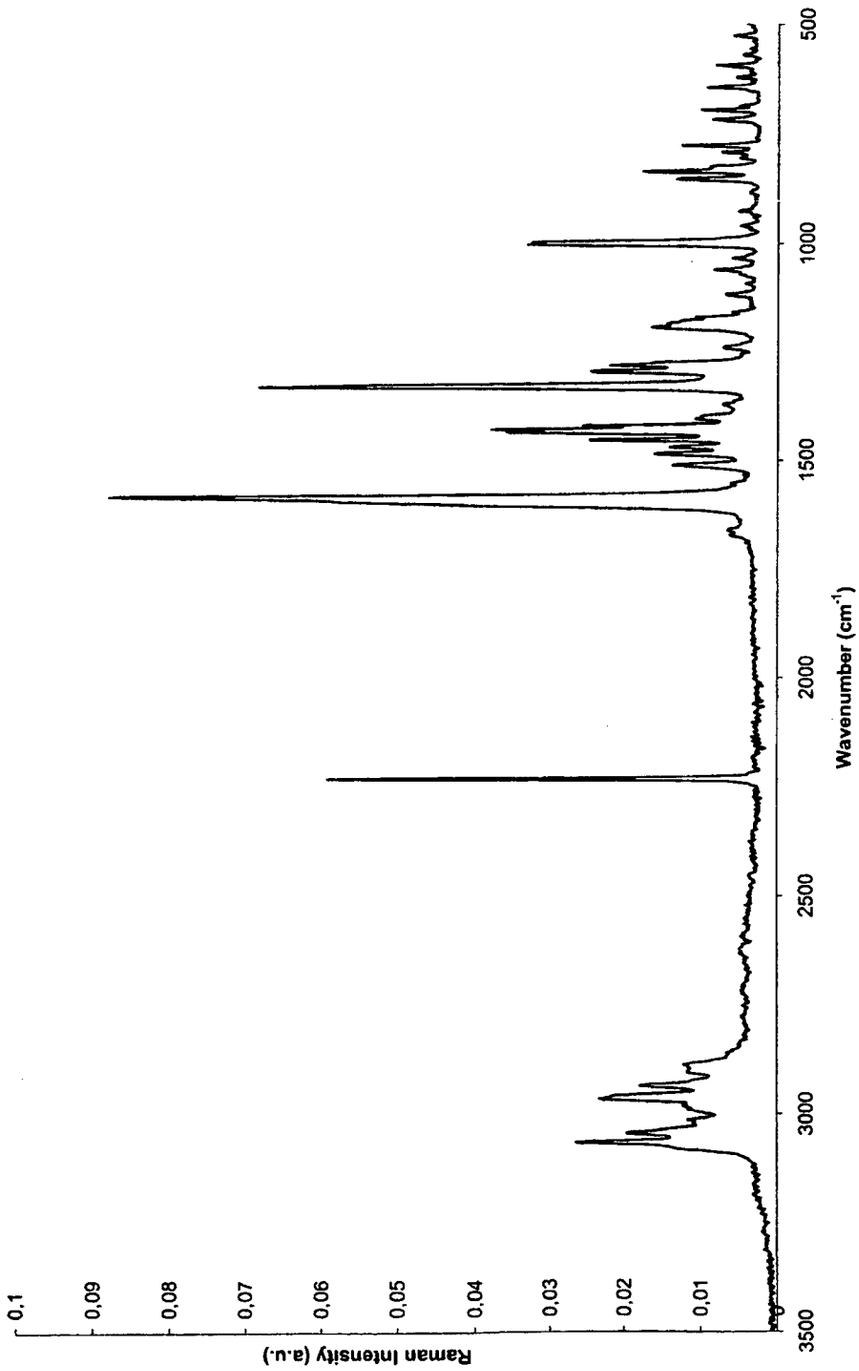
Figure 8



P09004 OB

9 / 38

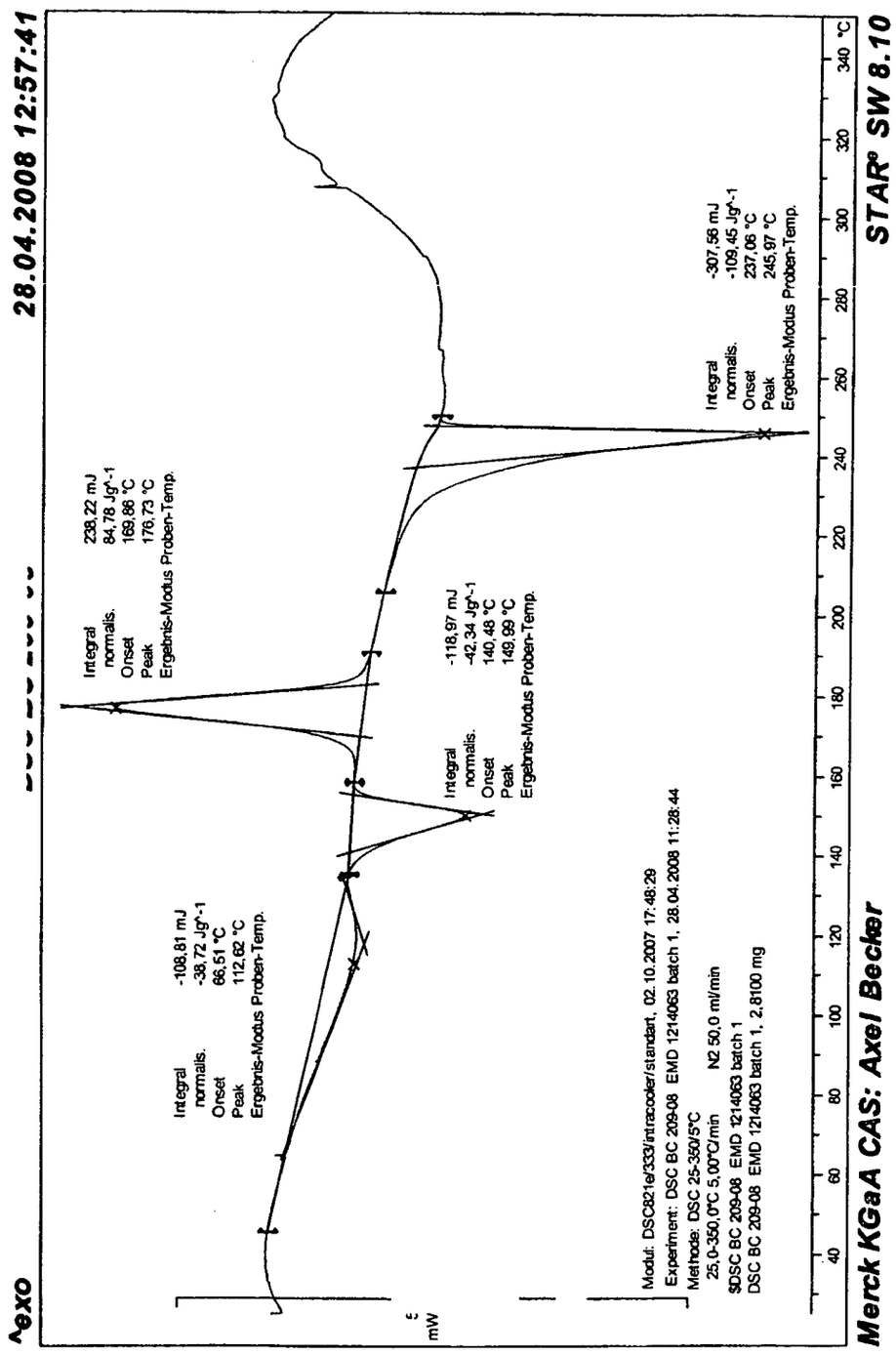
Figure 9



P09004 OB

10 / 38

Figure 10

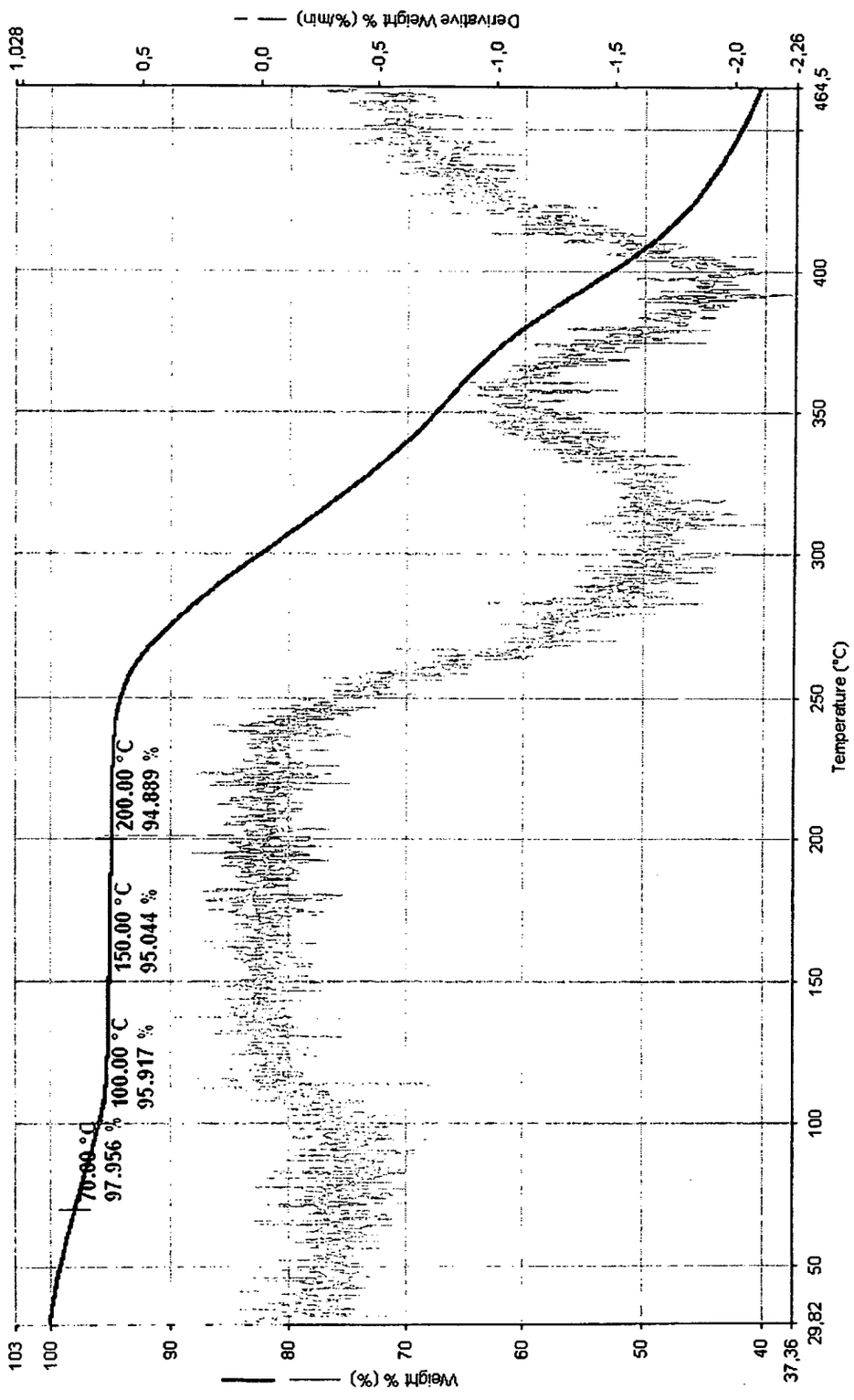


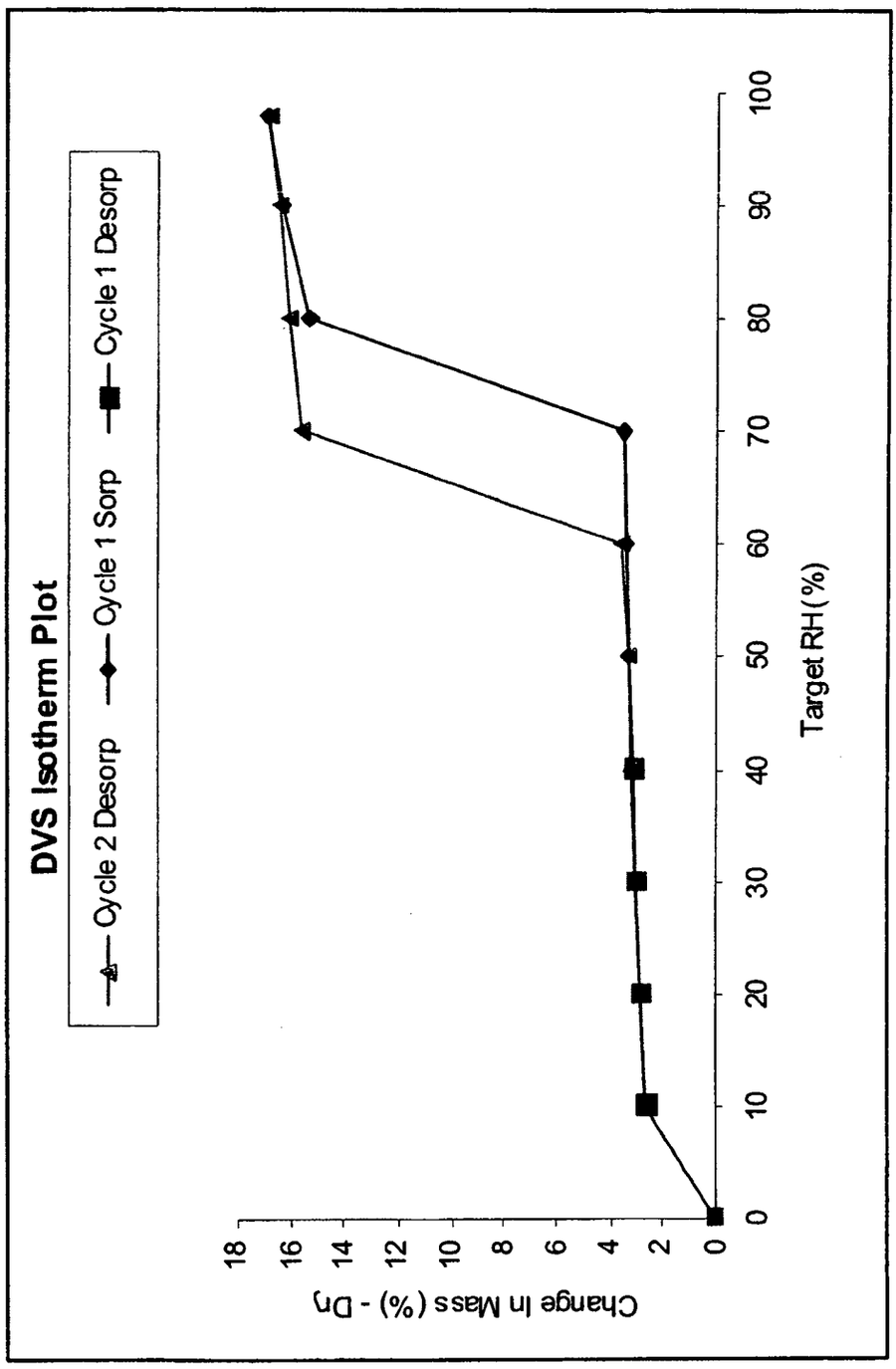
260

P09004 OB

11 / 38

Figure 11





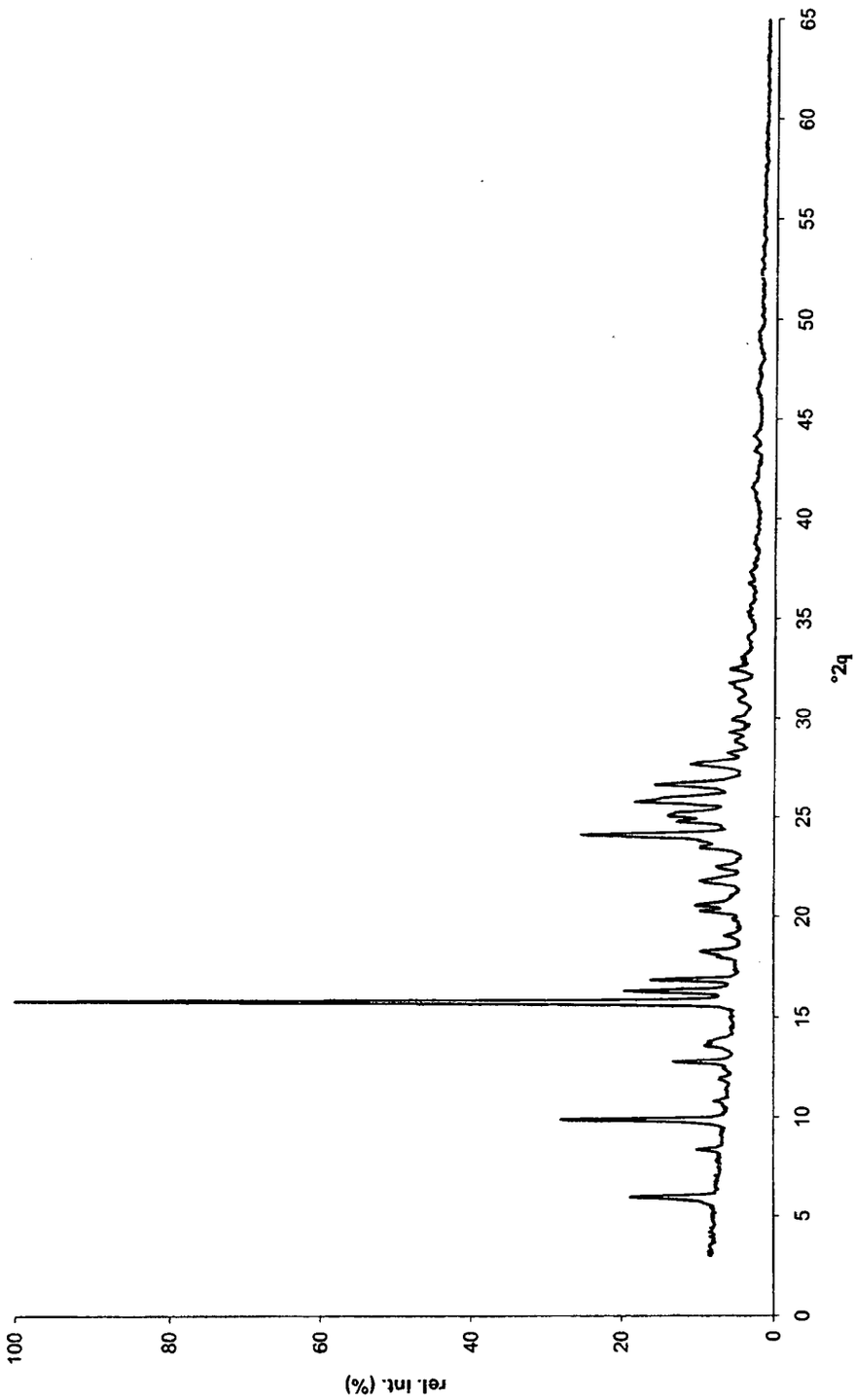
12 / 38

Figure 12

P09004 OB

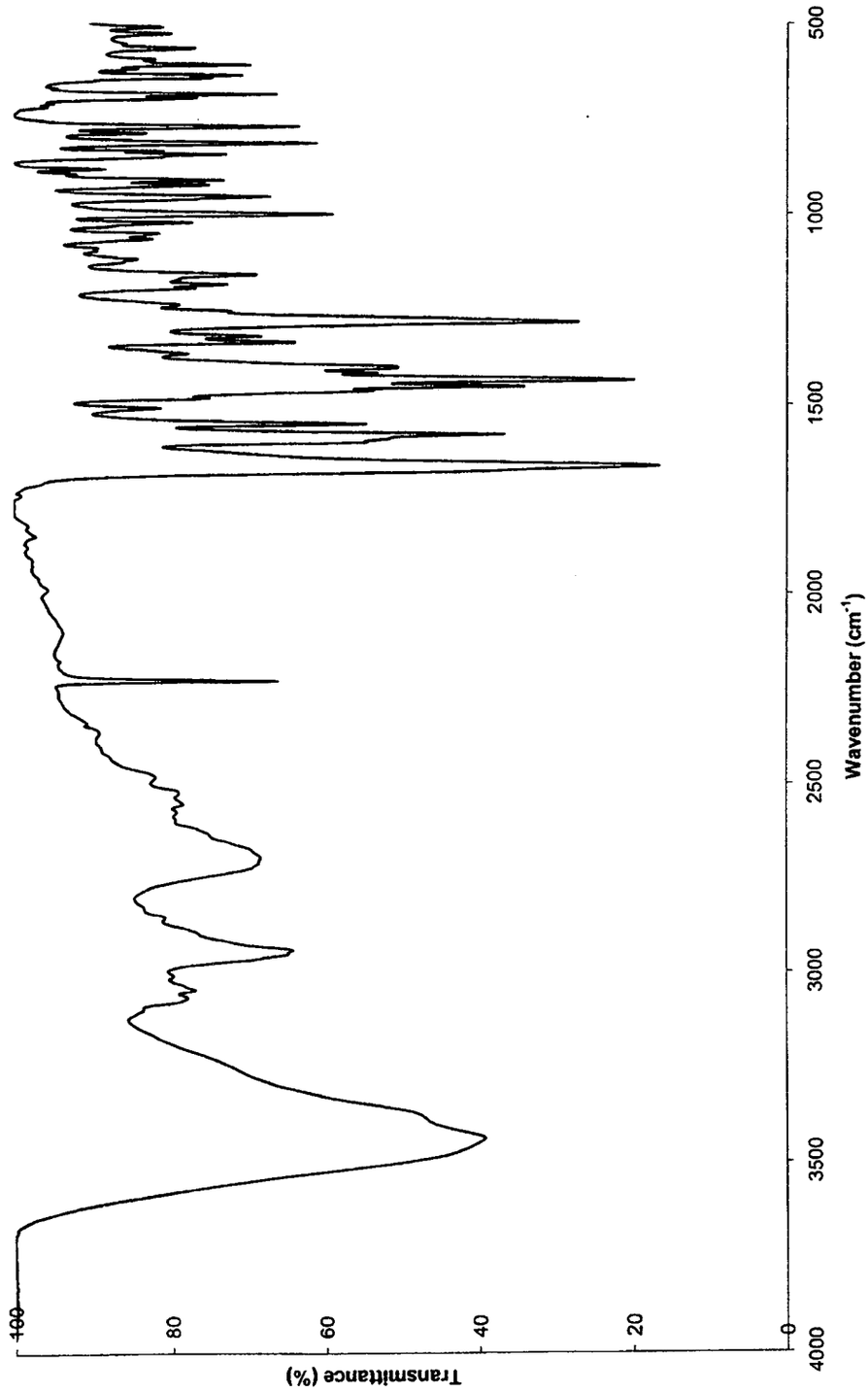
P09004 OB

13 / 38
Figure 13



14 / 38

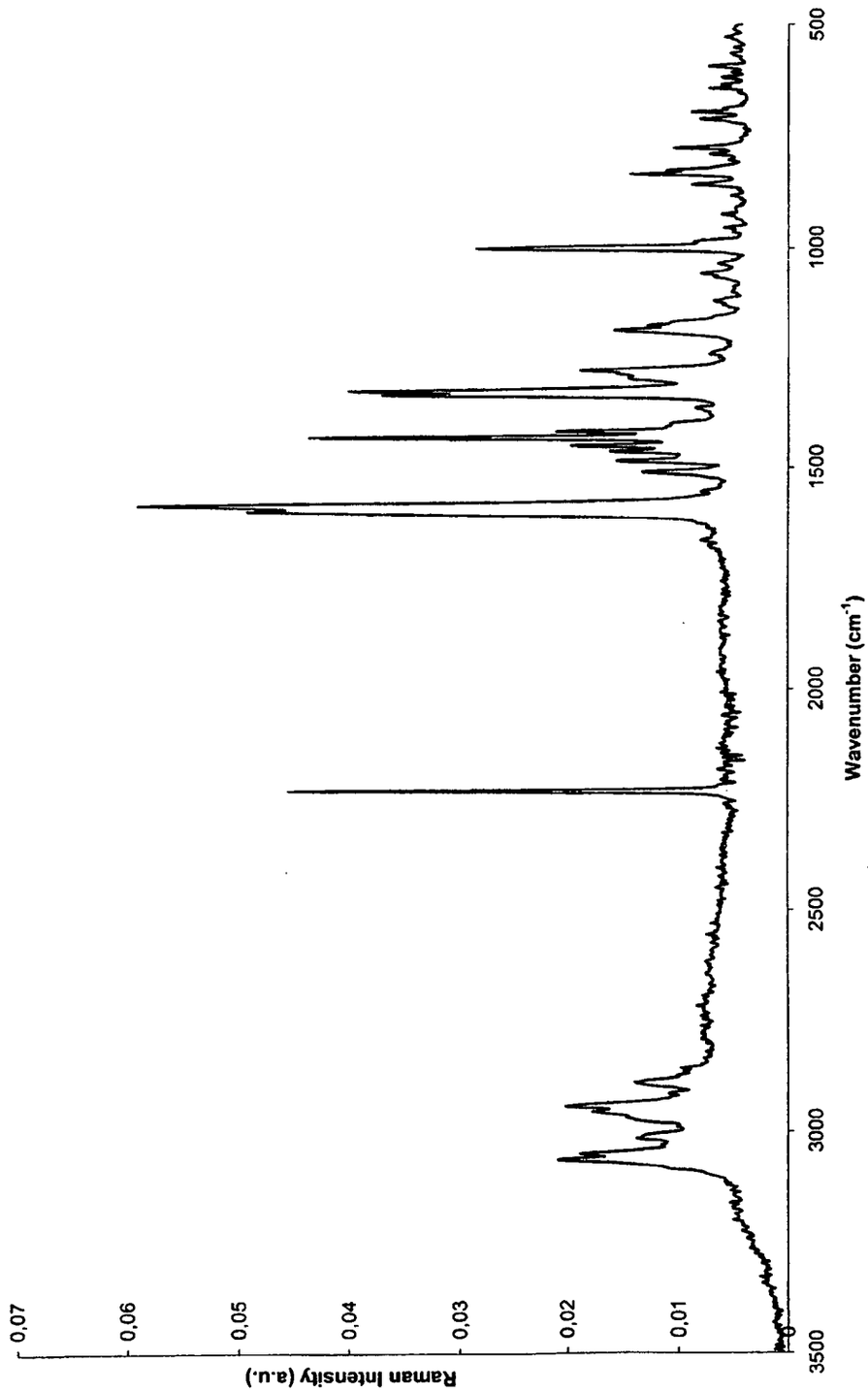
Figure 14



P09004 OB

P09004 OB

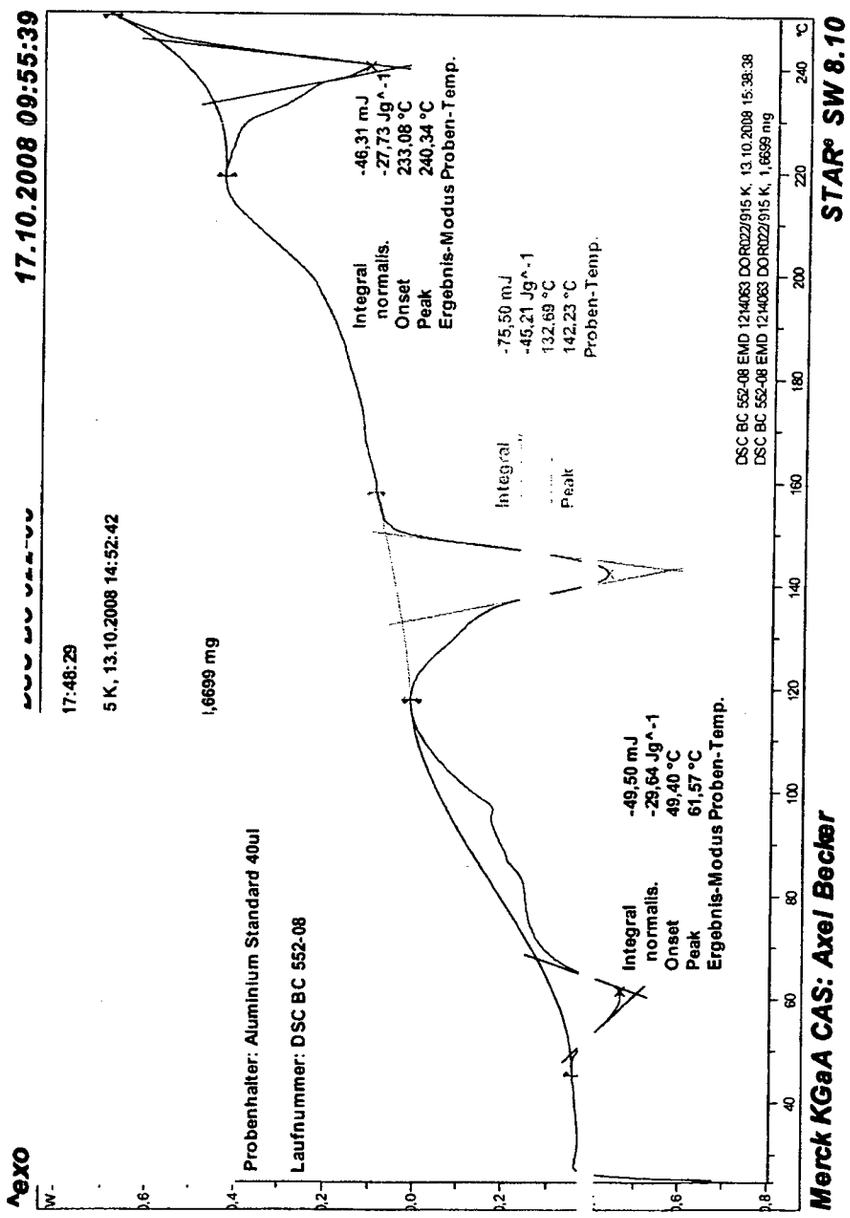
15 / 38
Figure 15



P09004 OB

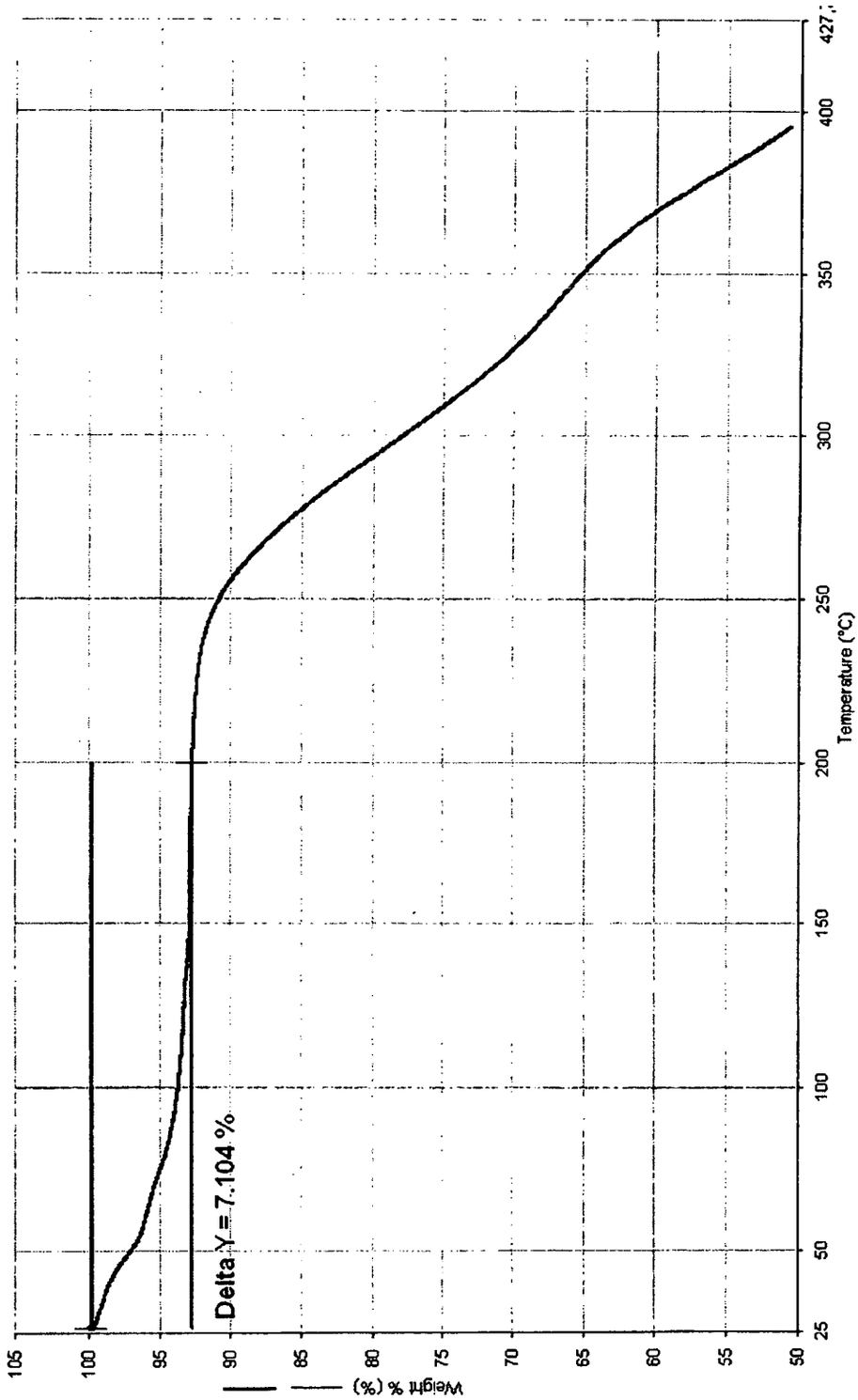
16 / 38

Figure 16



17 / 38

Figure 17

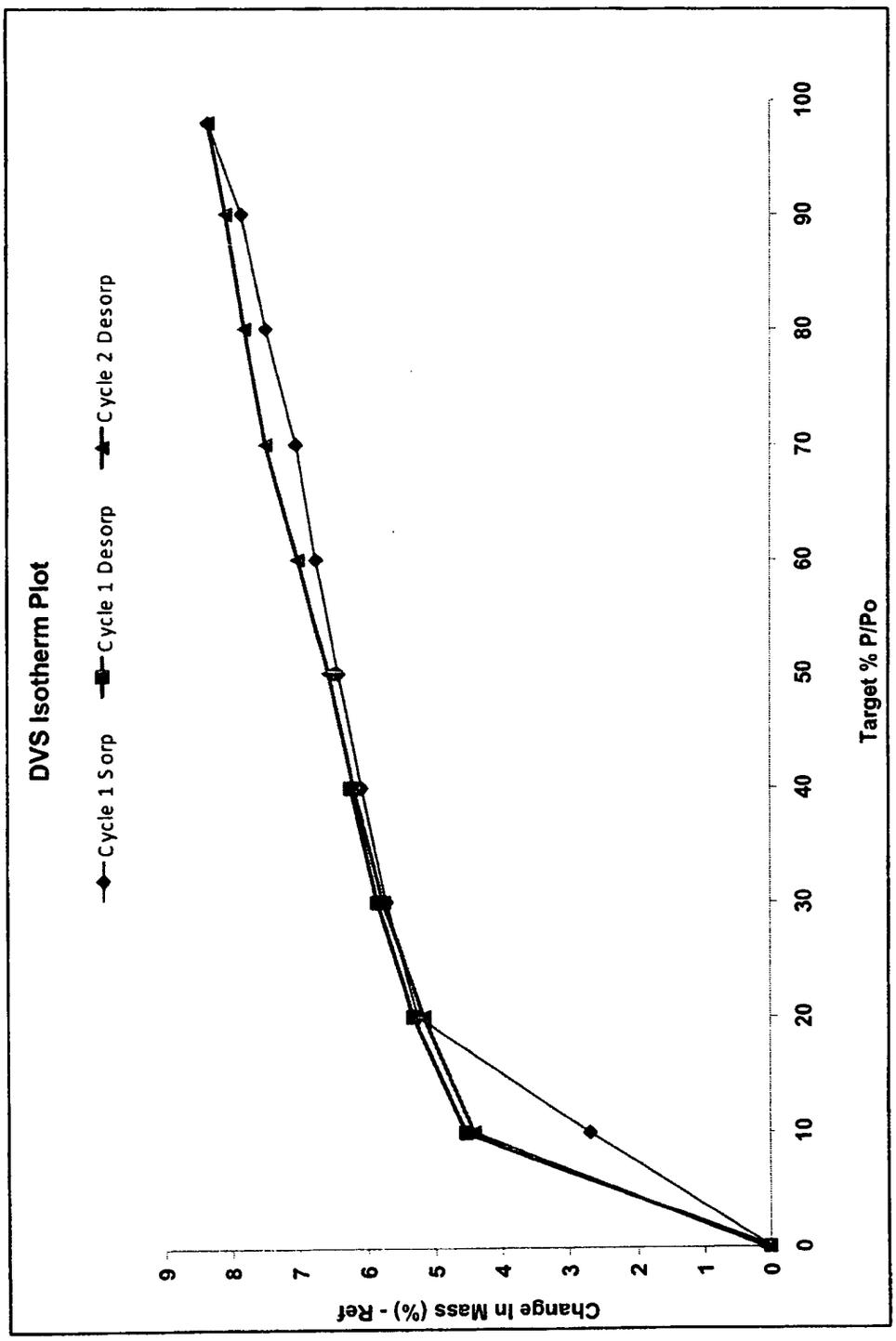


P09004 OB

P09004 OB

18 / 38

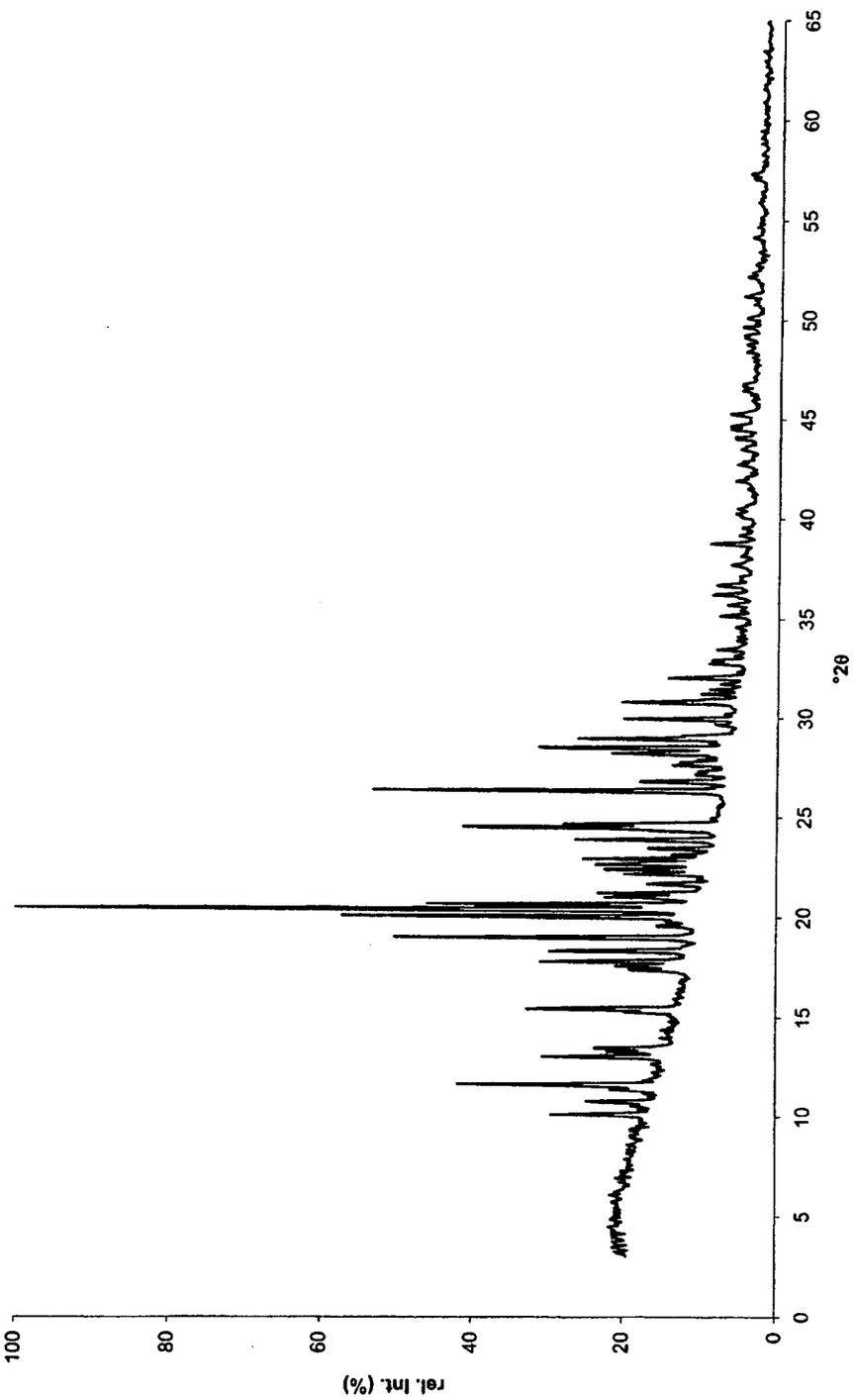
Figure 18

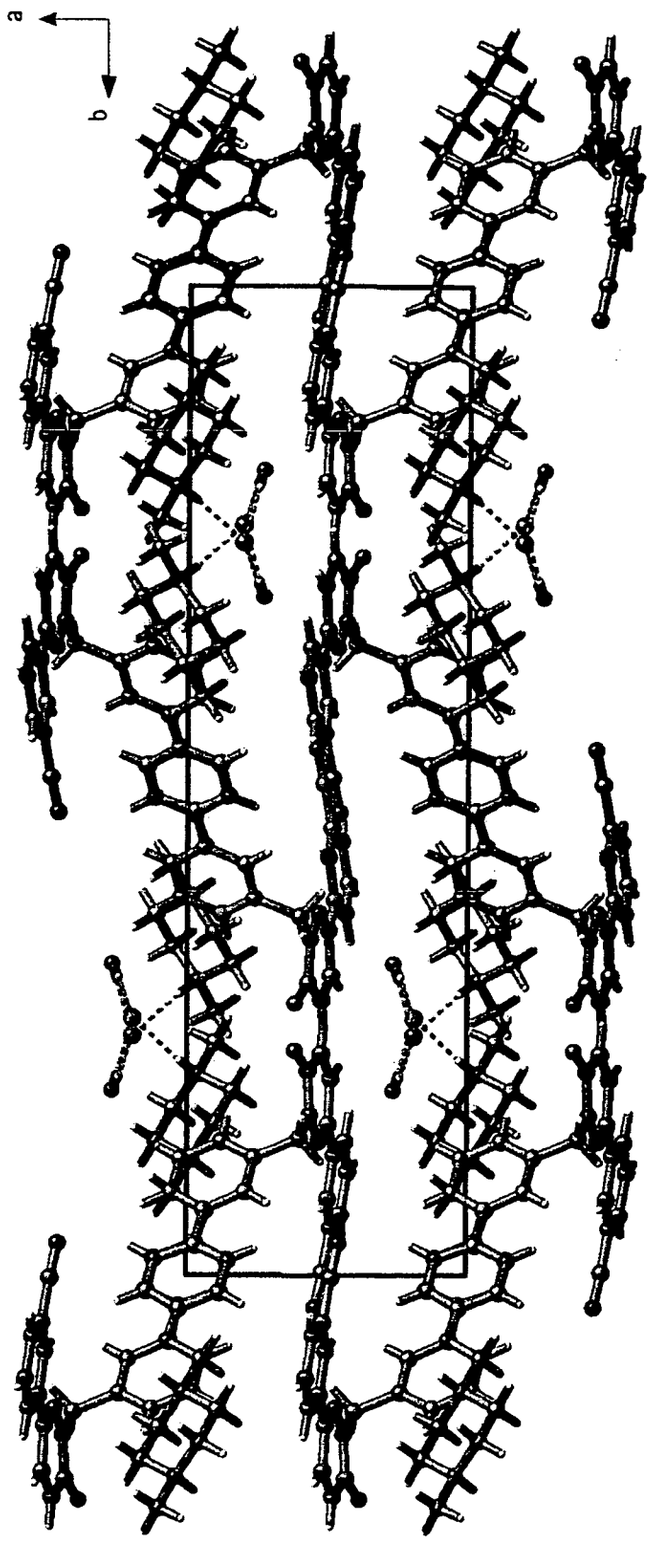


P09004 OB

19 / 38

Figure 19





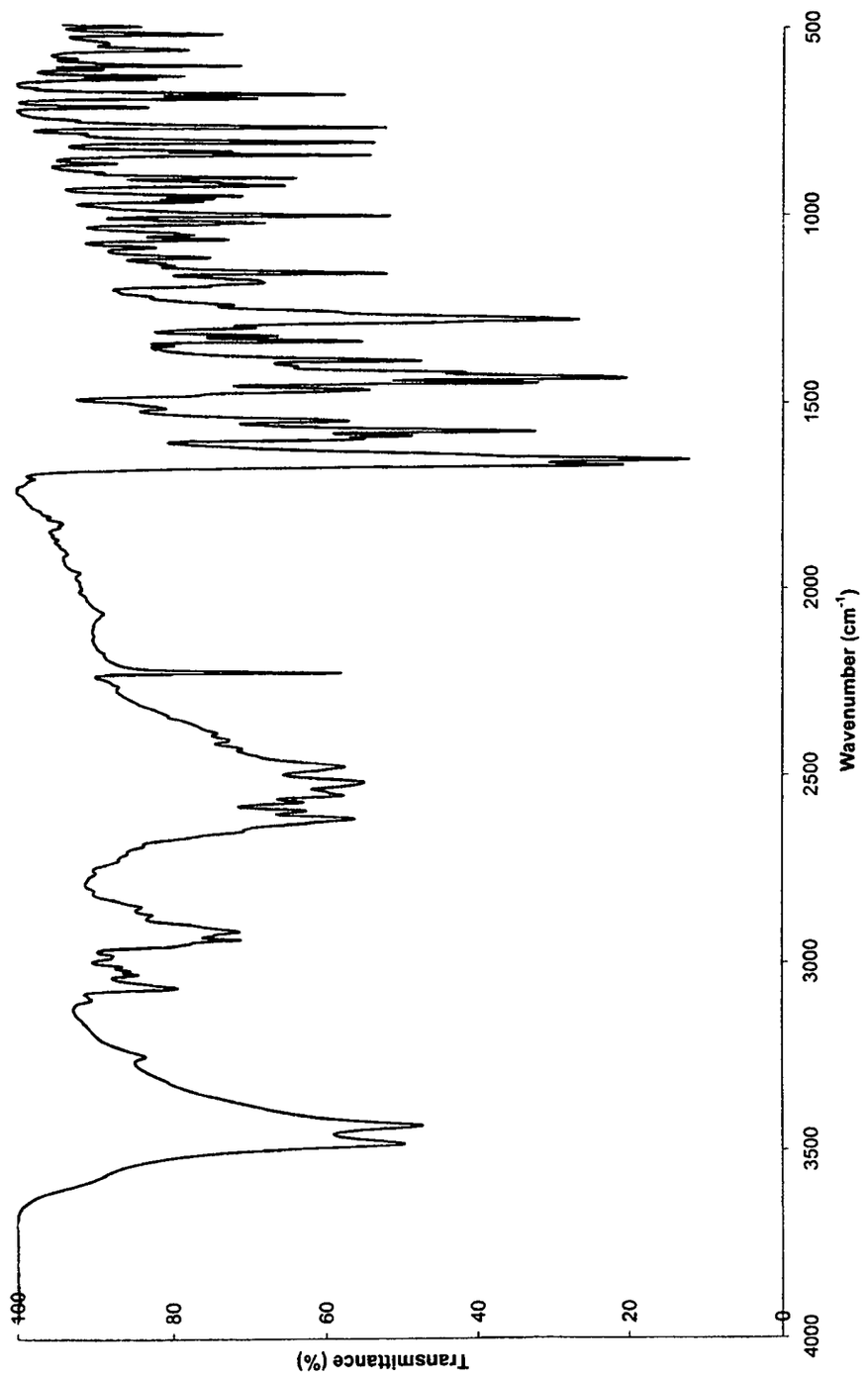
20 / 38
Figure 20

P09004 OB

P09004 OB

21 / 38

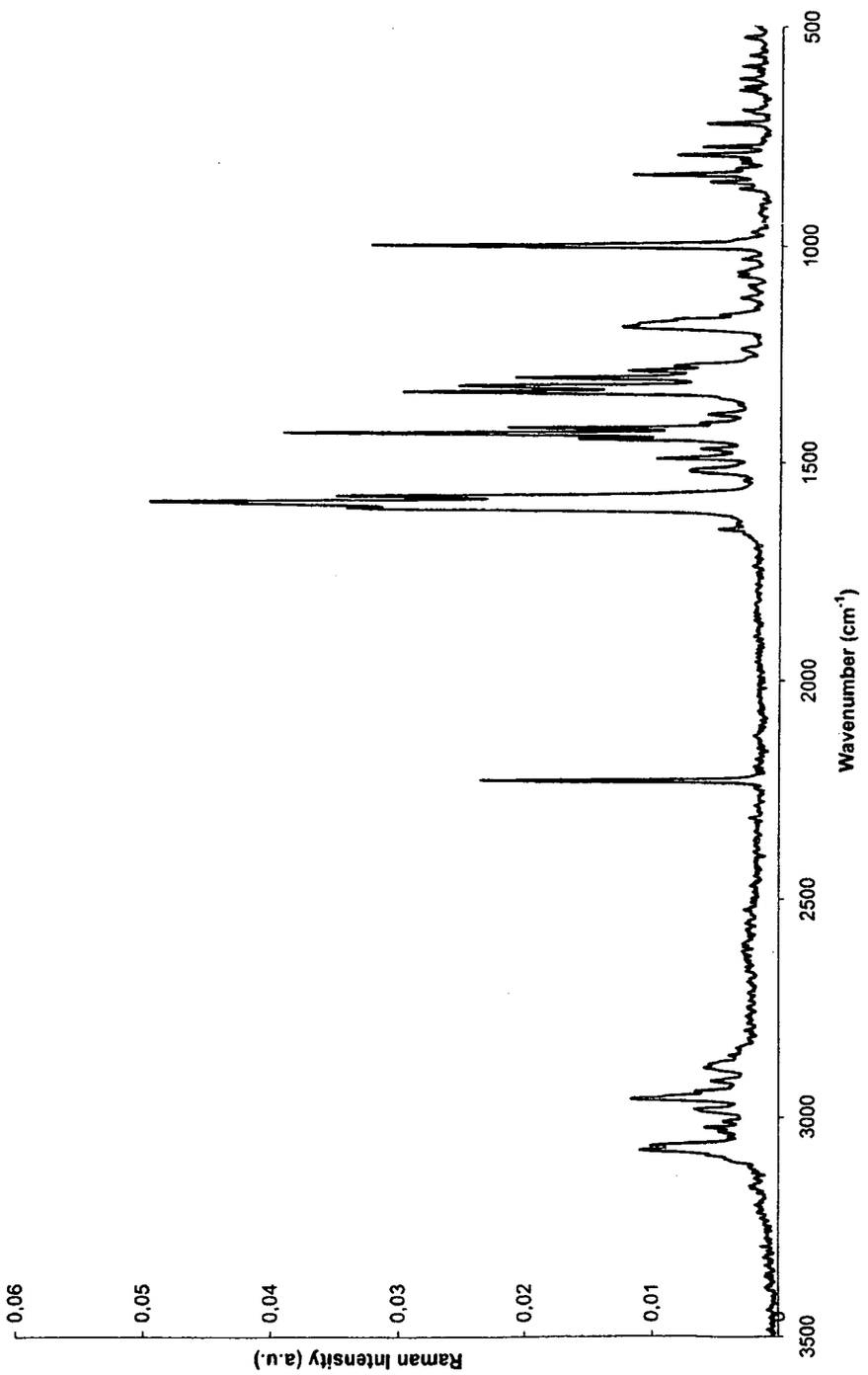
Figure 21



P09004 OB

22 / 38

Figure 22

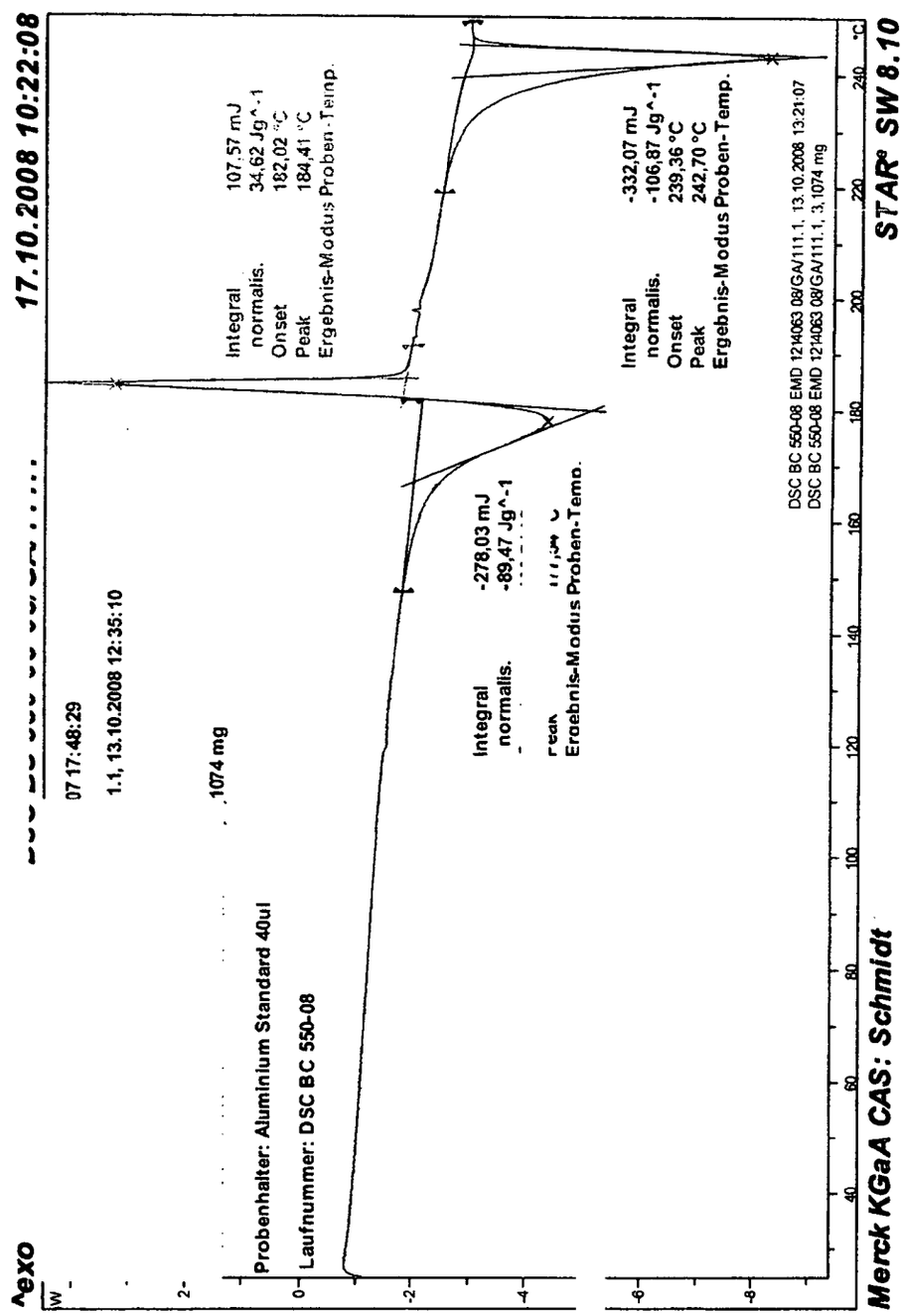


272

P09004 OB

23 / 38

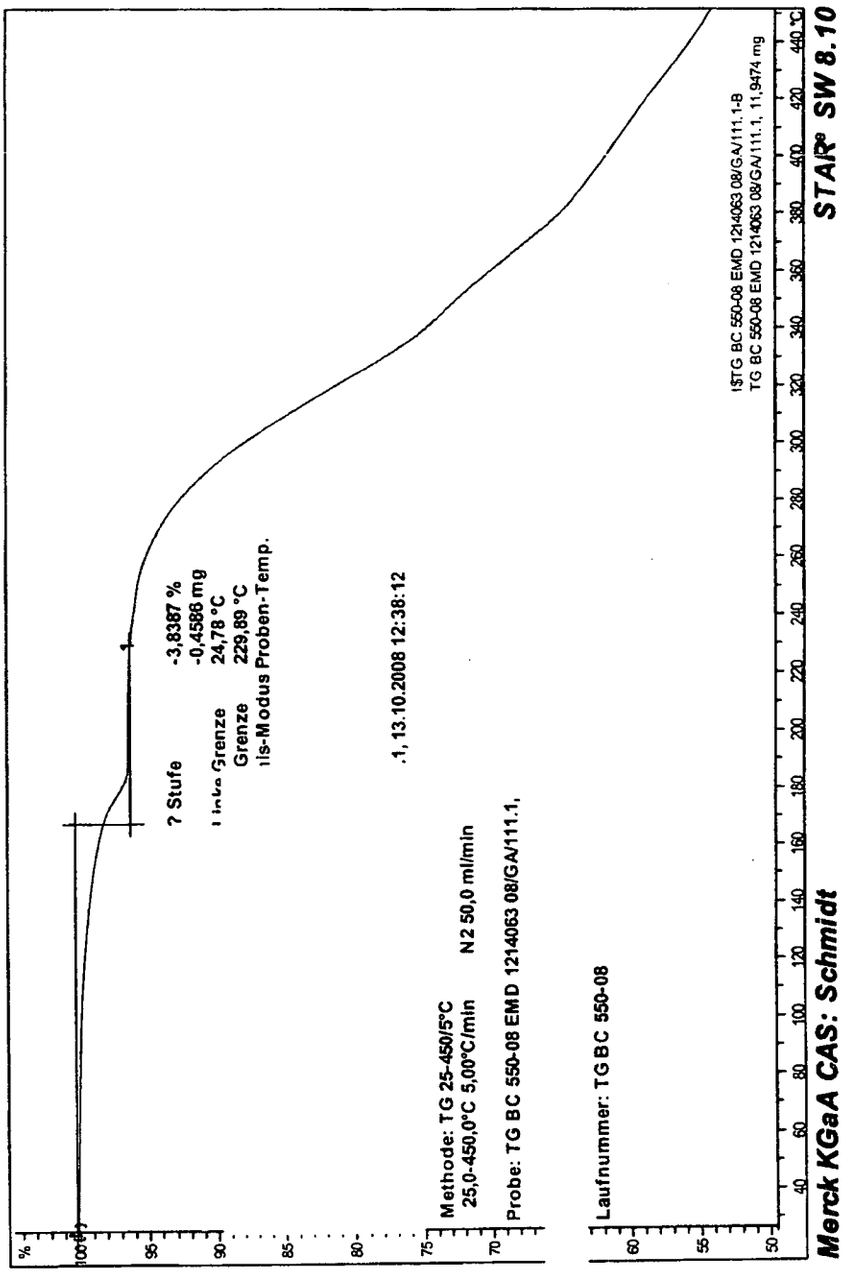
Figure 23



P09004 OB

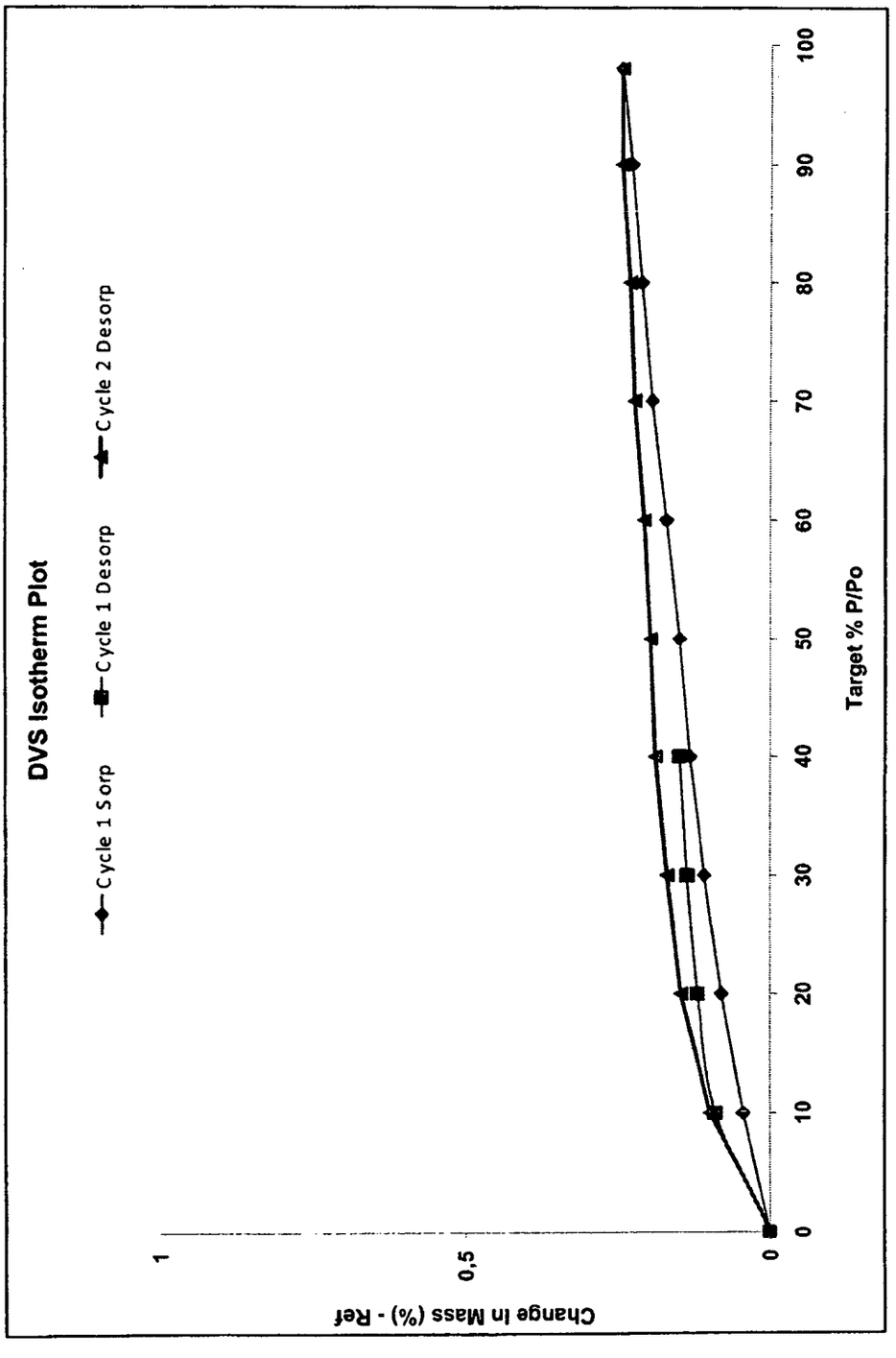
24 / 38

Figure 24



25 / 38

Figure 25



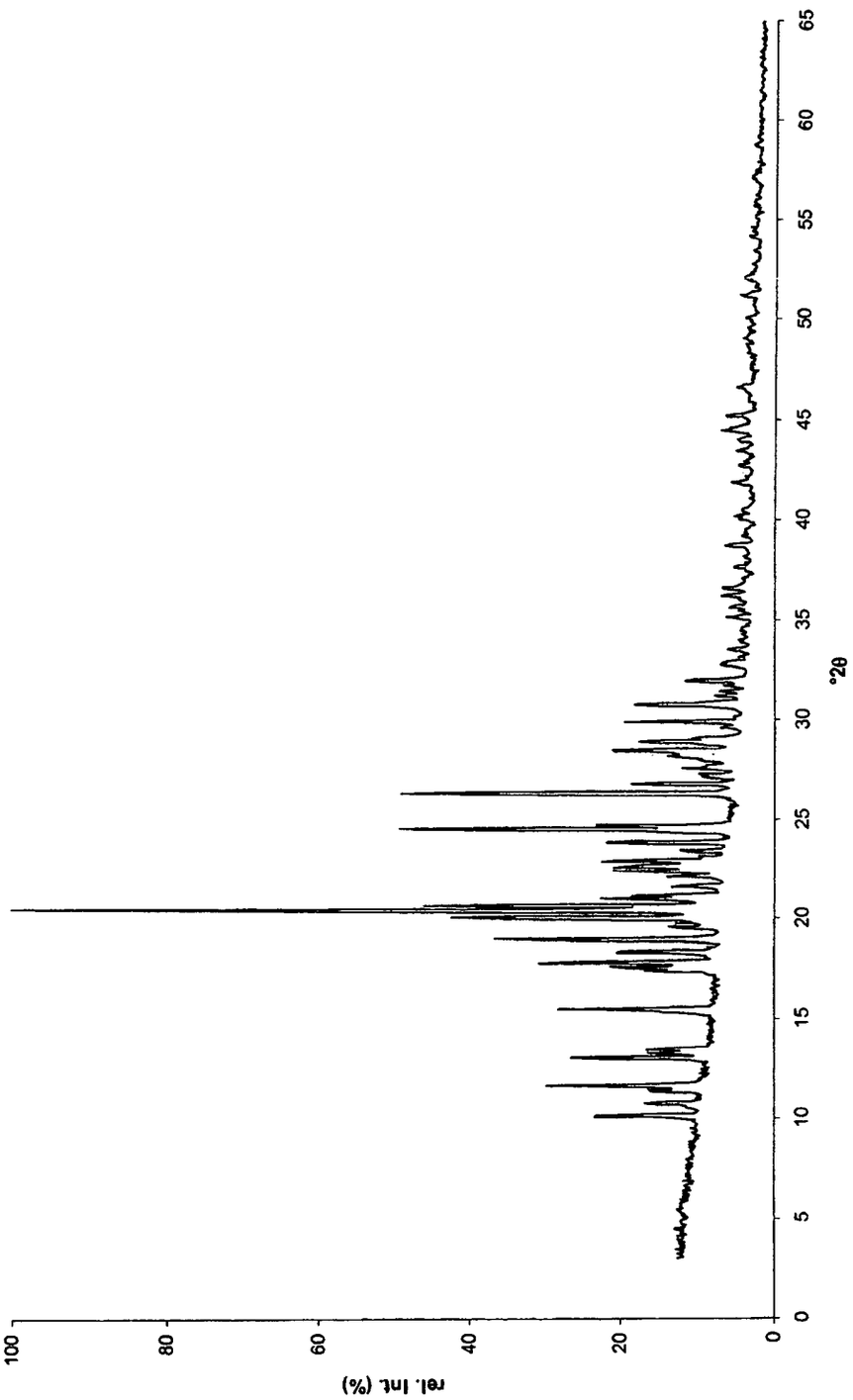
P09004 OB

275

P09004 OB

26 / 38

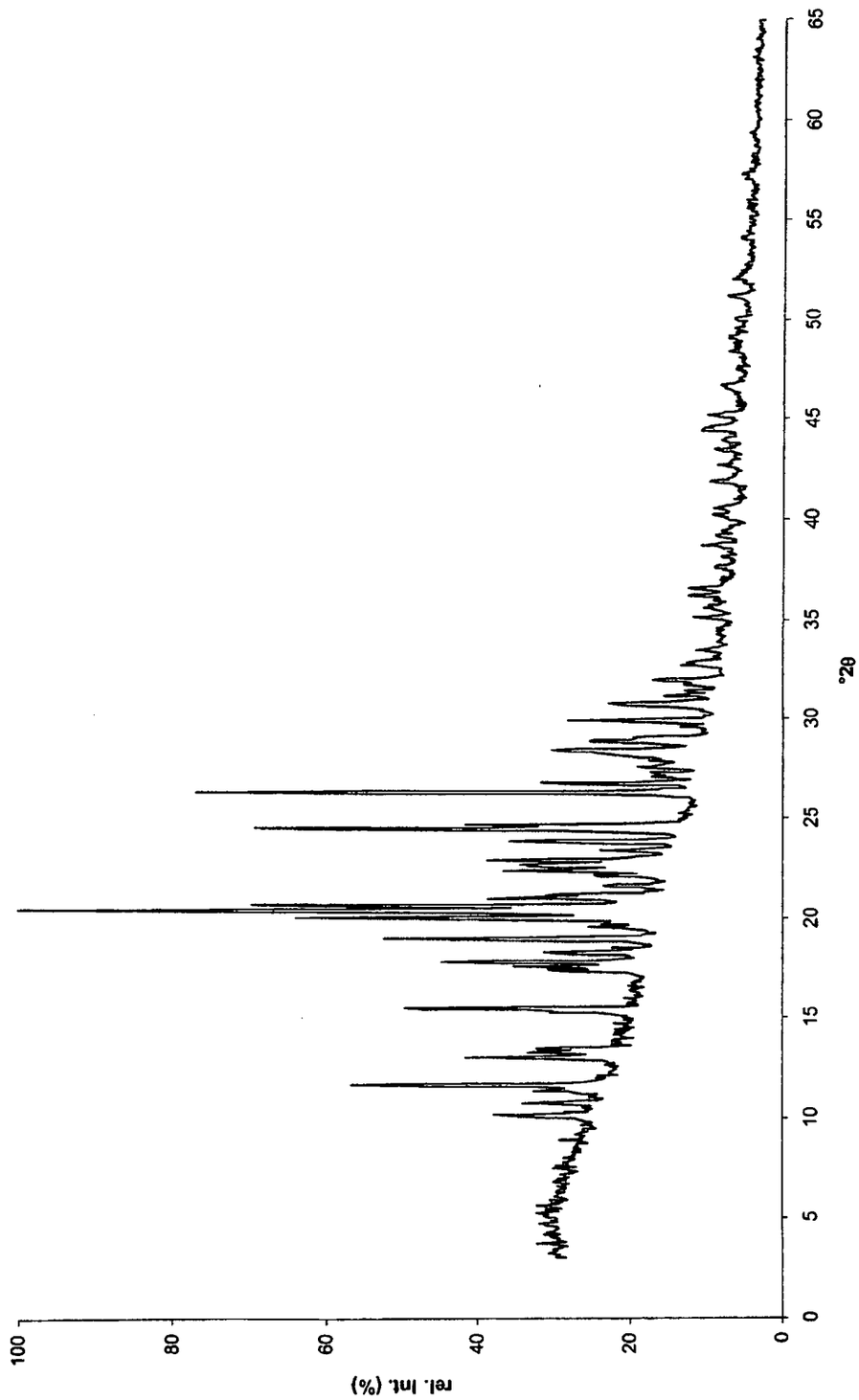
Figure 26



P09004 OB

27 / 38

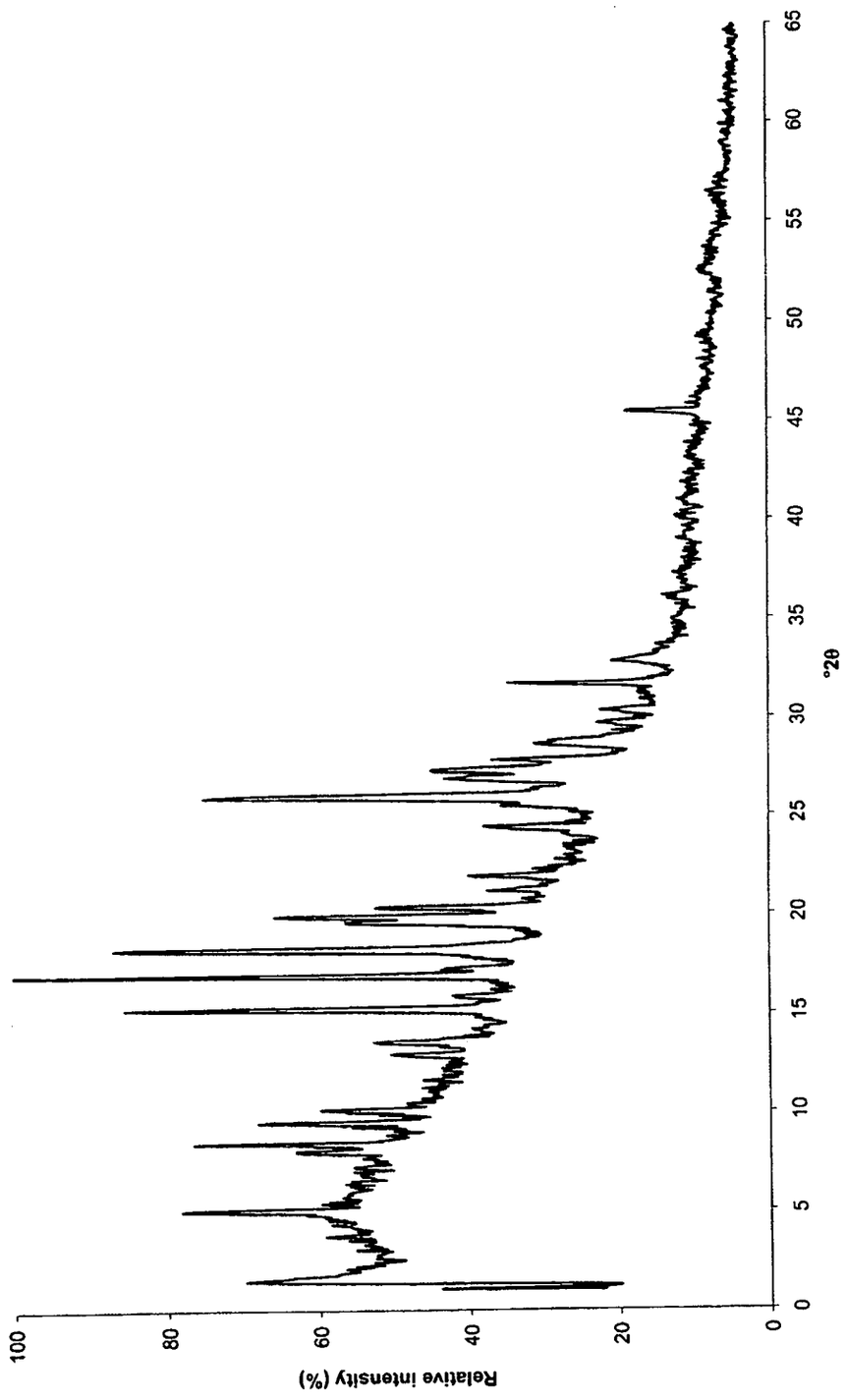
Figure 27



P09004 OB

28 / 38

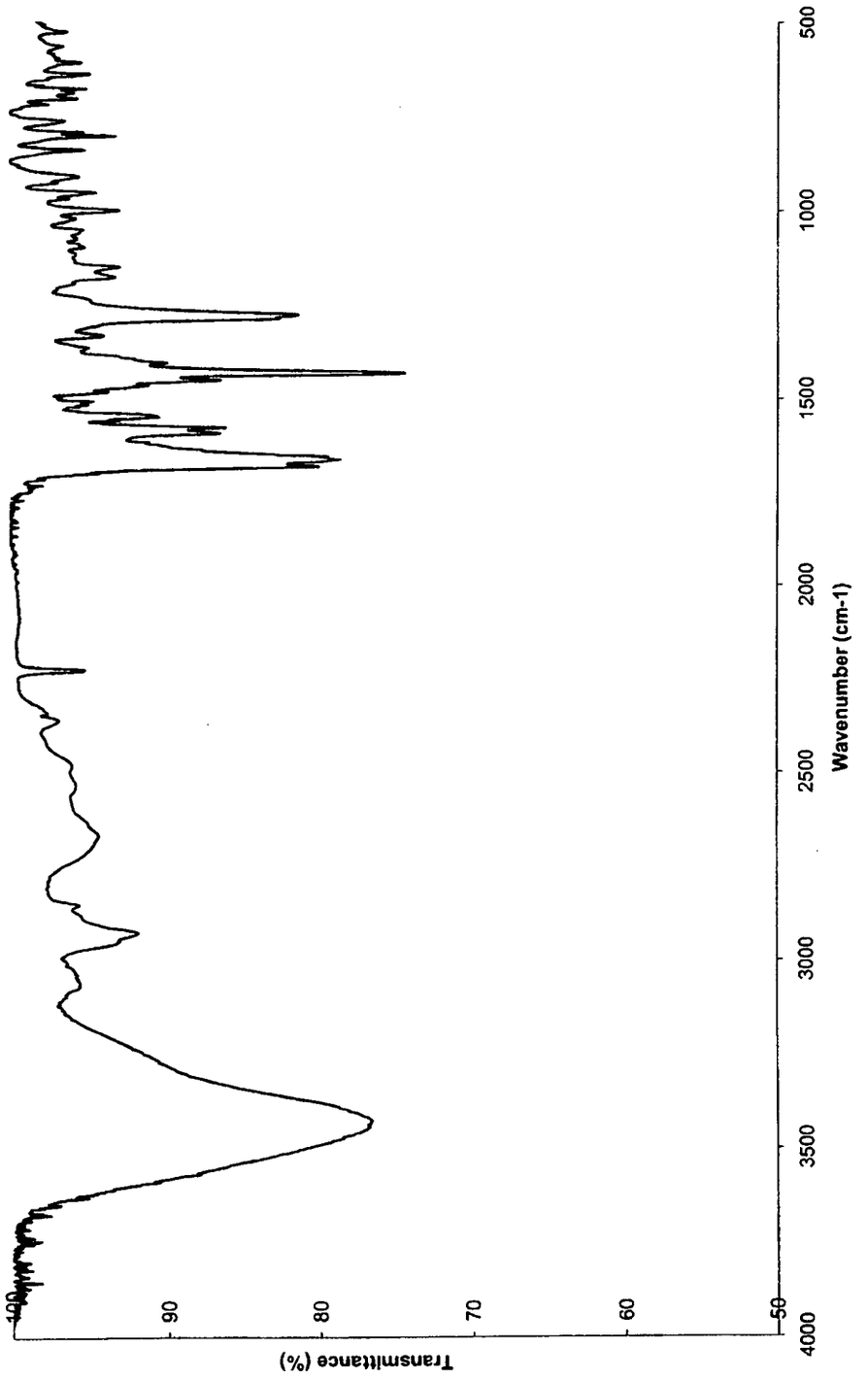
Figure 28



P09004 OB

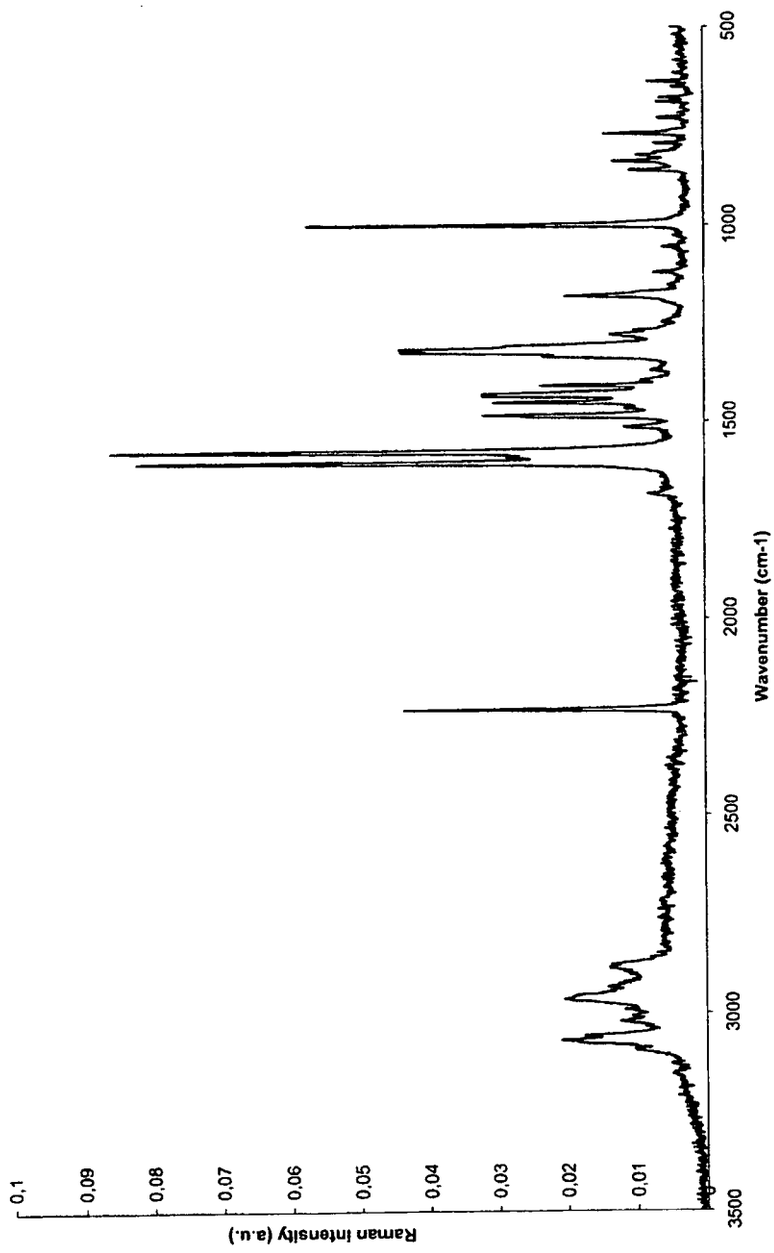
29 / 38

Figure 29



30 / 38

Figure 30



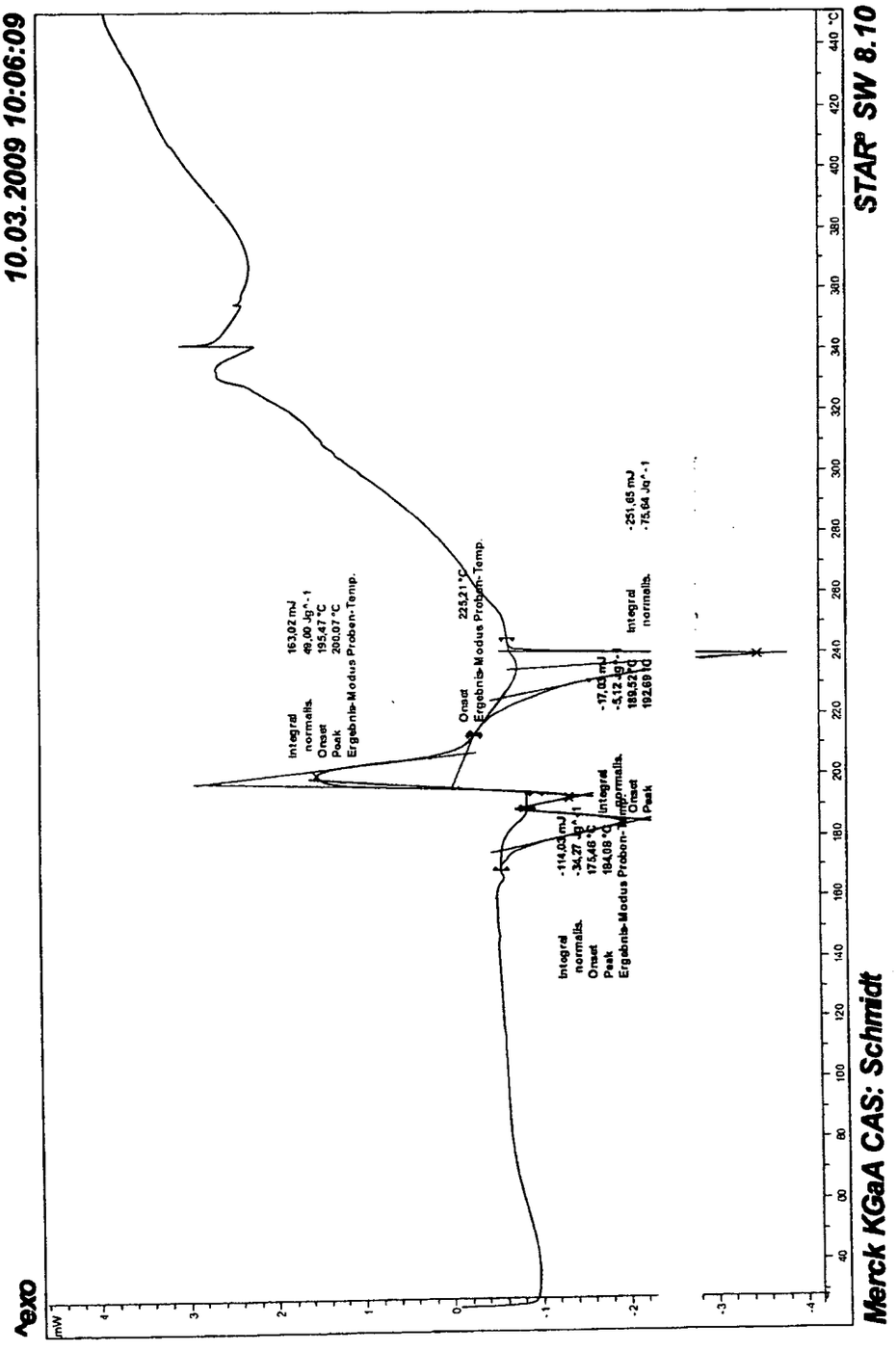
P09004 OB

280

P09004 OB

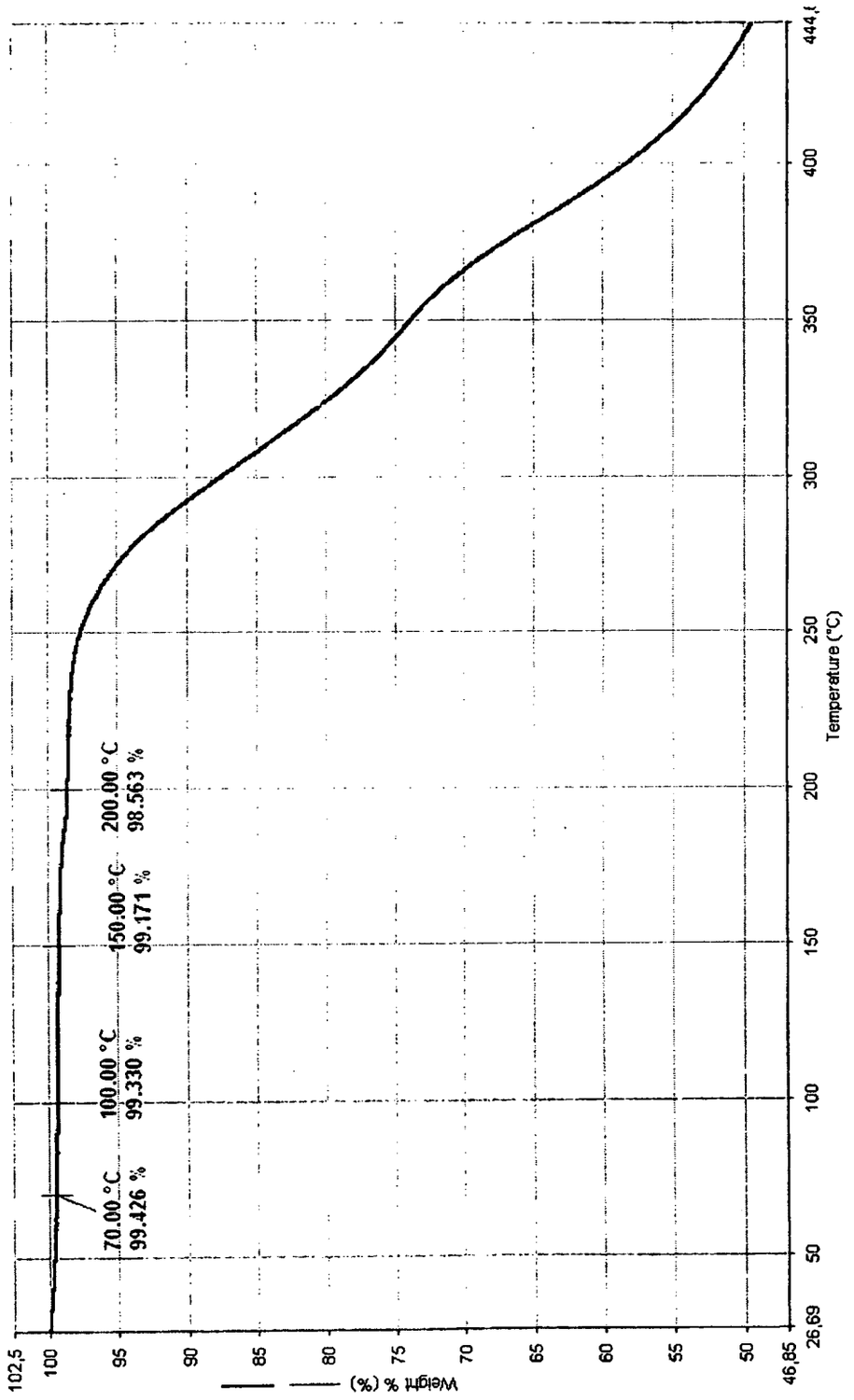
31 / 38

Figure 31



32 / 38

Figure 32

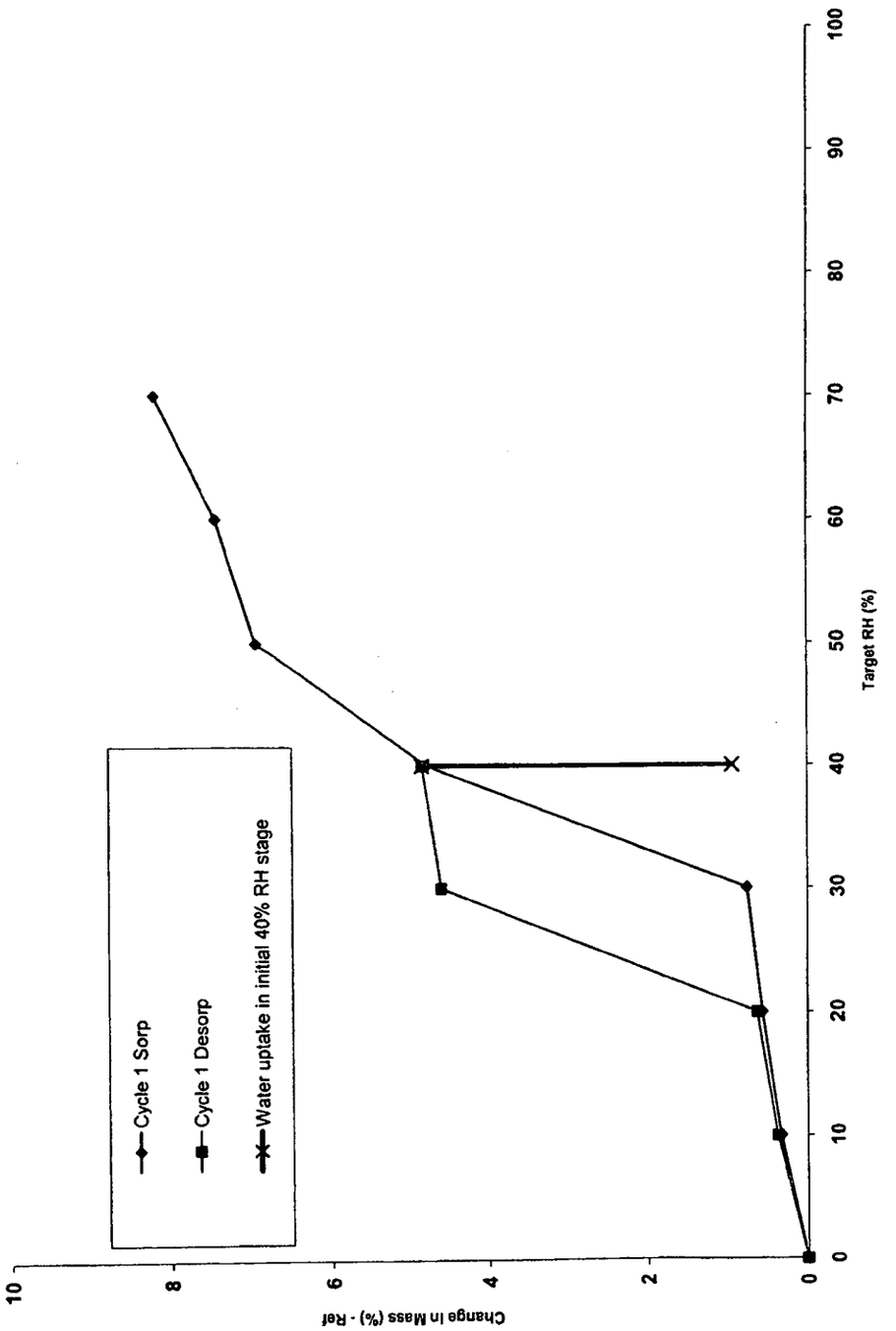


P09004 OB

P09004 OB

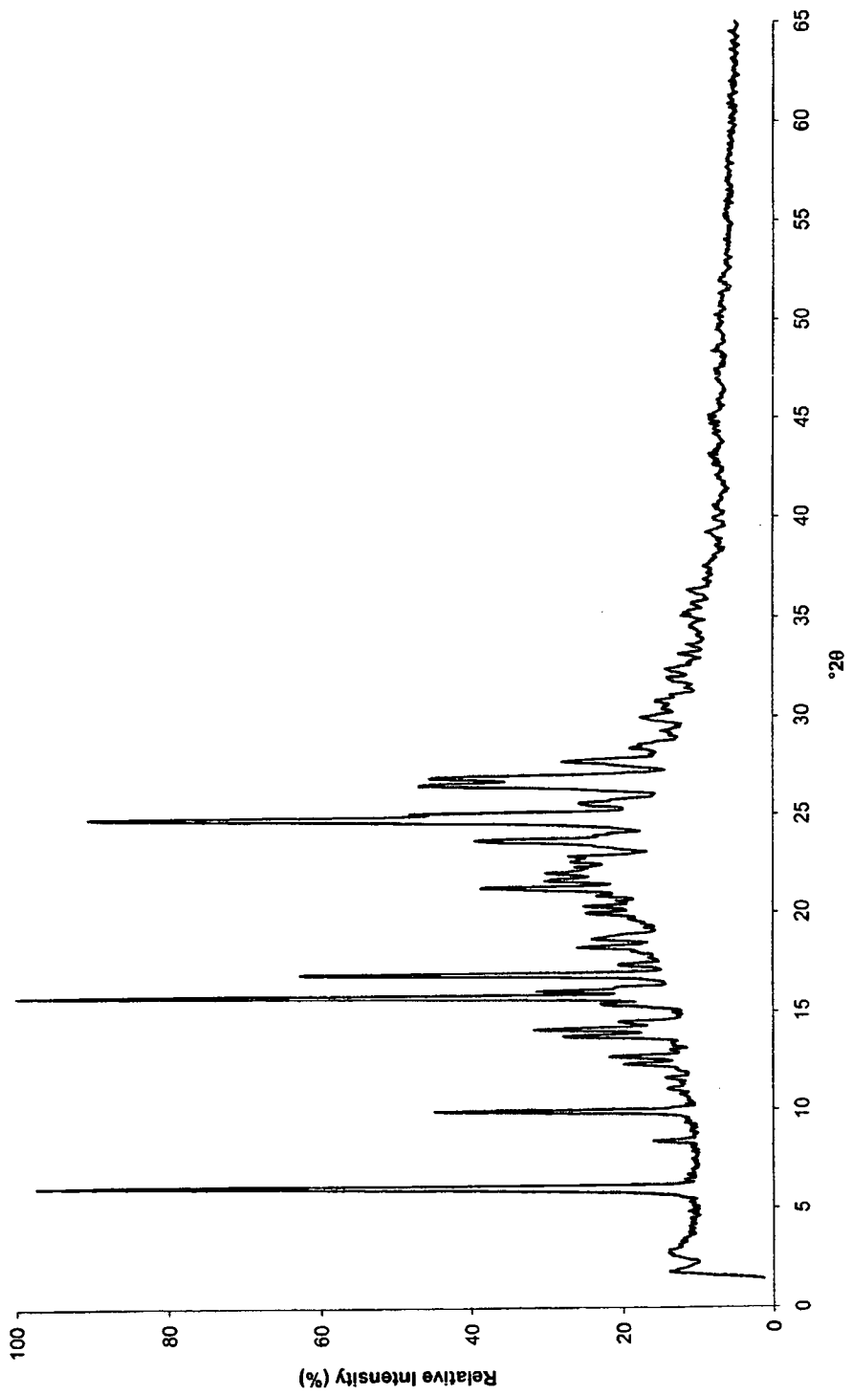
33 / 38

Figure 33



34 / 38

Figure 34

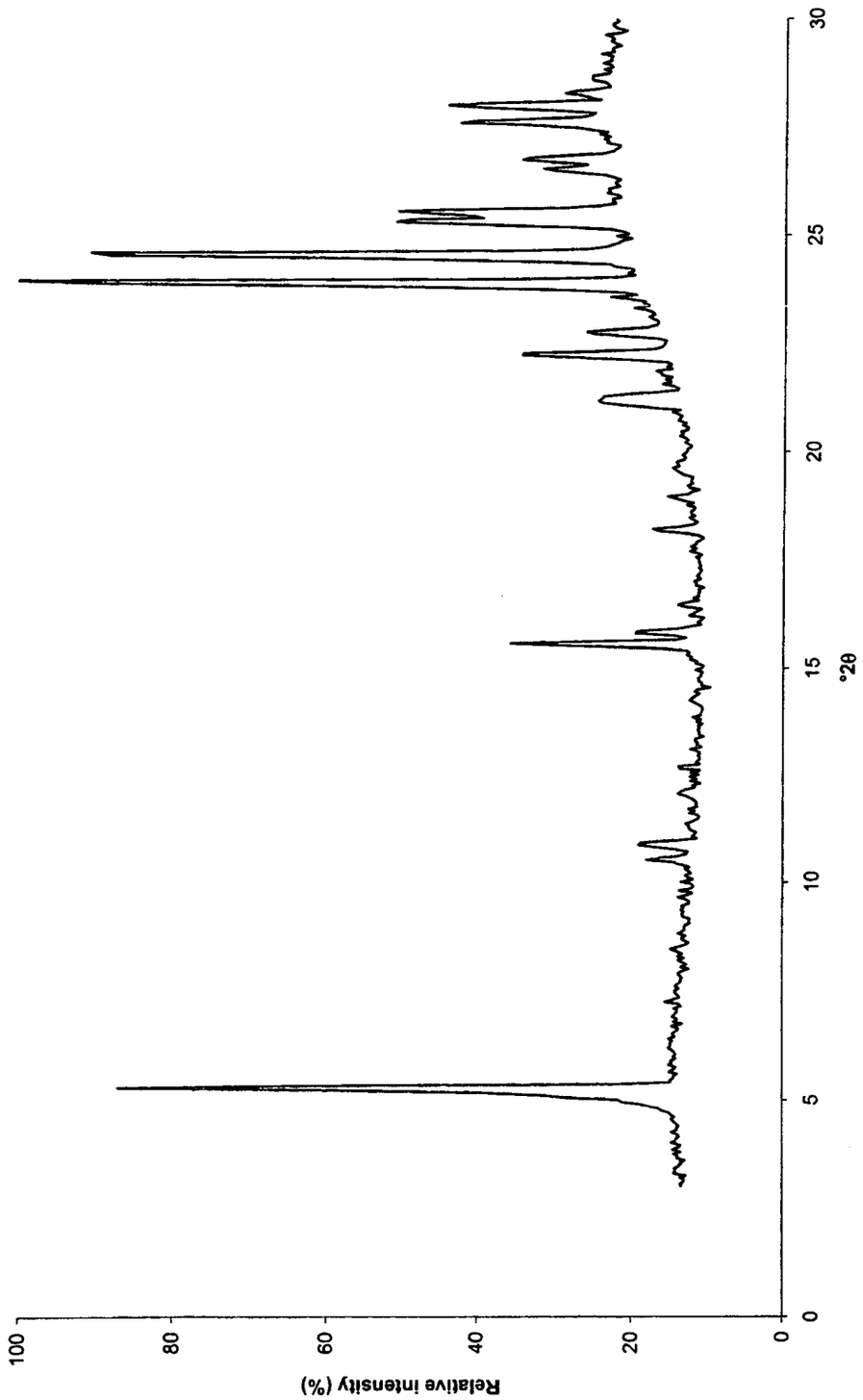


P09004 OB

P09004 OB

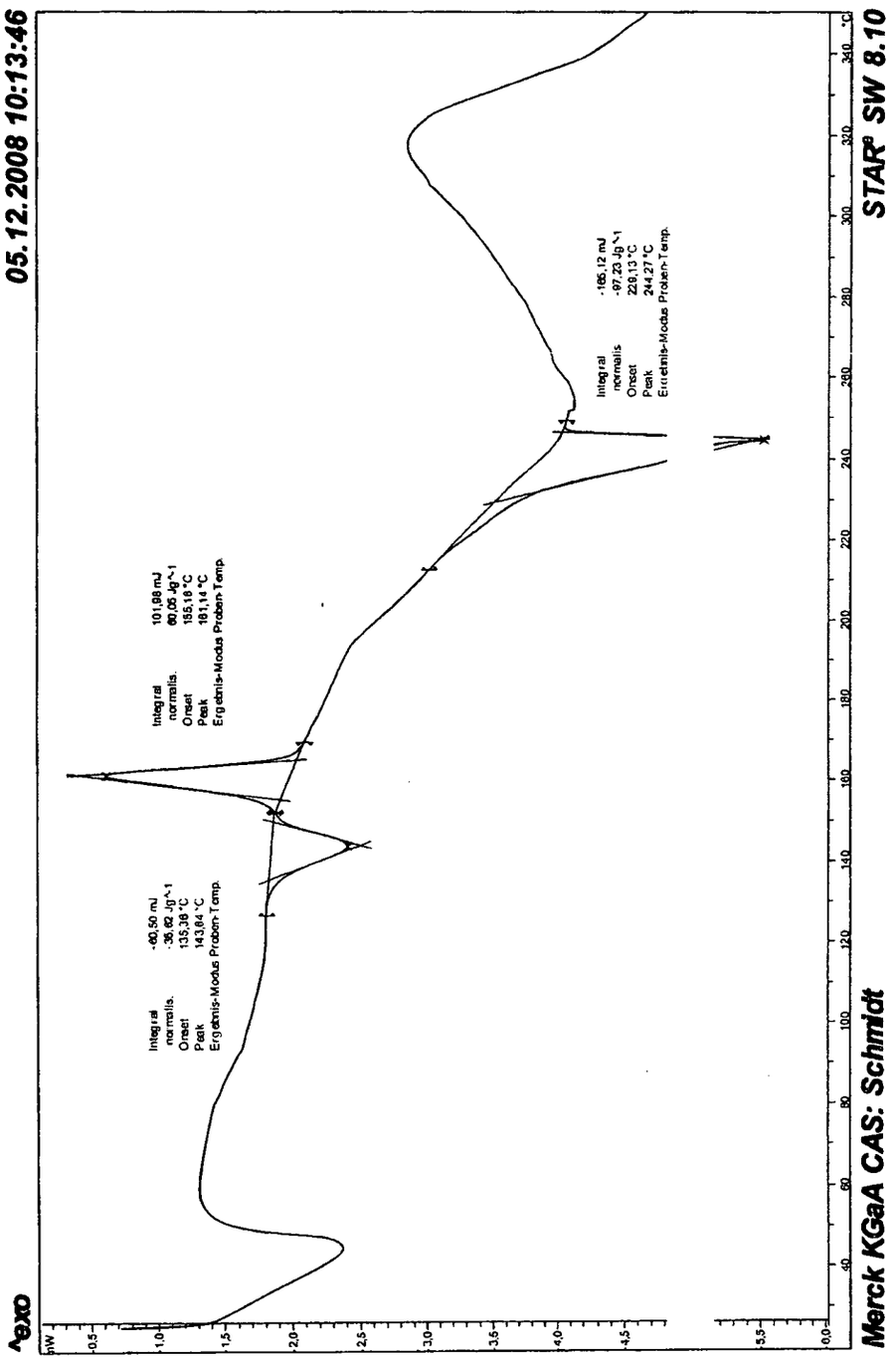
35 / 38

Figure 35



36 / 38

Figure 36



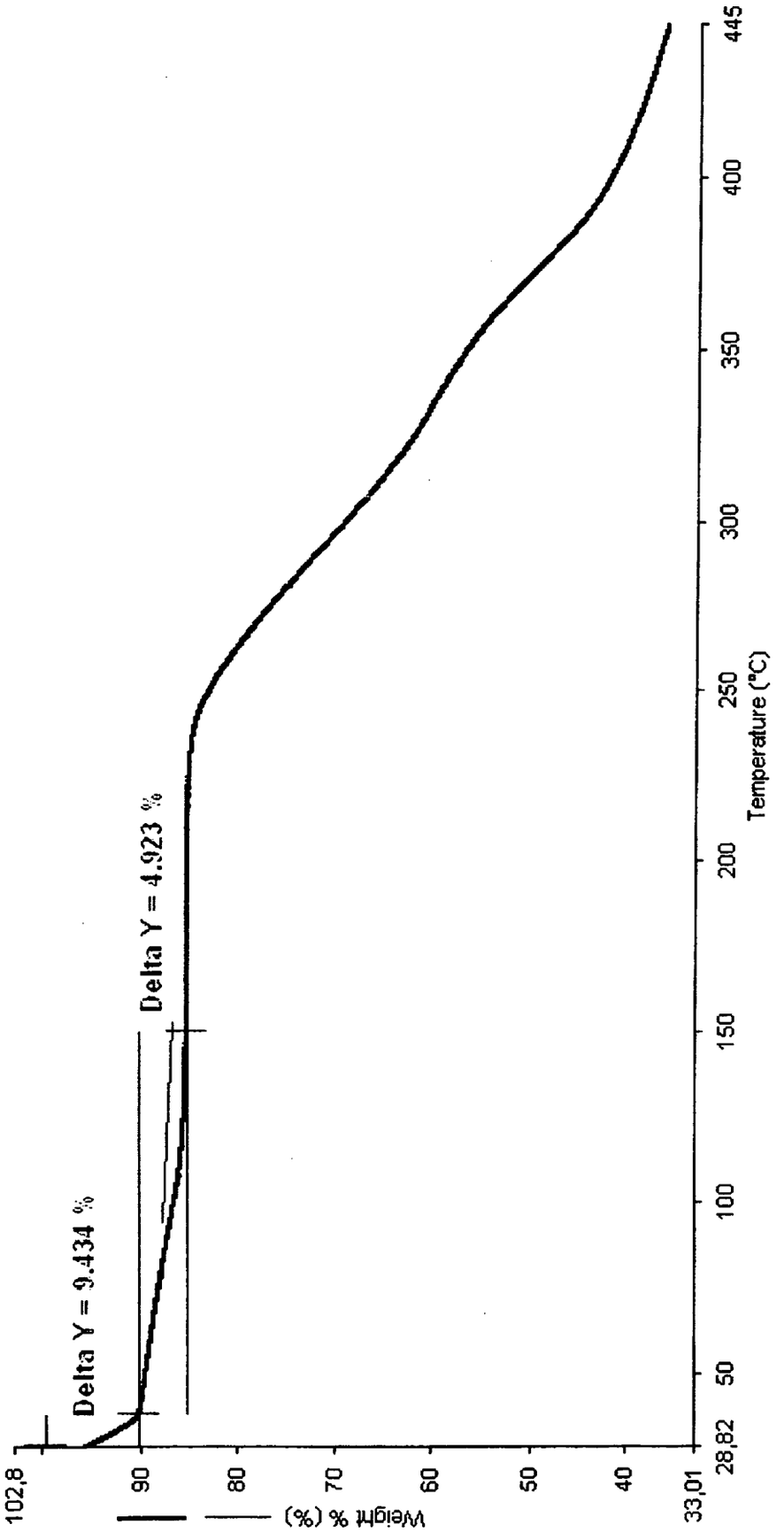
P09004 OB

186

P09004 OB

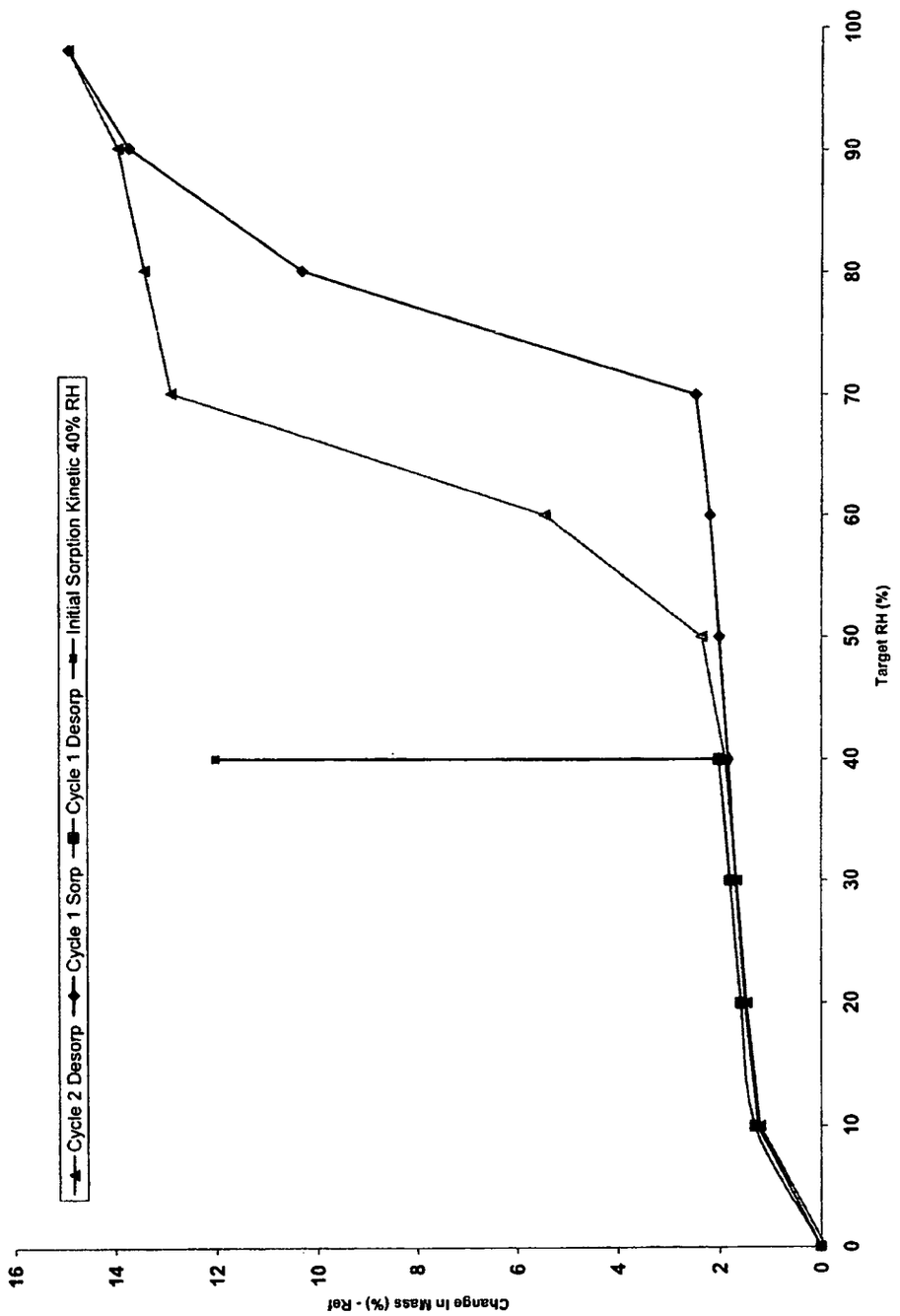
37 / 38

Figure 37



38 / 38

Figure 38



P09004 OB

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
15 July 2010 (15.07.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/078897 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 401/14 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2009/008684

(22) International Filing Date:
4 December 2009 (04.12.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09000140.5 8 January 2009 (08.01.2009) EP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **BECKER, Axel** [DE/DE]; Ludwig Quessel Weg 3, 64297 Darmstadt (DE). **KUEHN, Clemens** [DE/DE]; Kuhnweg 12, 64291 Darmstadt (DE). **SAAL, Christoph** [DE/DE]; In der Hohl 8, 64853 Otzberg (DE). **SCHADT, Oliver** [DE/DE]; Forststrasse 4, 63517 Rodenbach (DE). **DORSCH, Dieter** [DE/DE]; Königsberger Str. 17A, 64372 Ober-Ramstadt (DE). **BOKEL, Heinz-Hermann** [DE/DE]; Gundolfstrasse 2, 64287 Darmstadt (DE). **STIEBER, Frank** [DE/DE]; Max-Reger-Strasse 16, 69121 Heidelberg (DE). **DONINI, Christina** [IT/CH]; 4, Fue Vignier, CH-1205 Genève (CH).

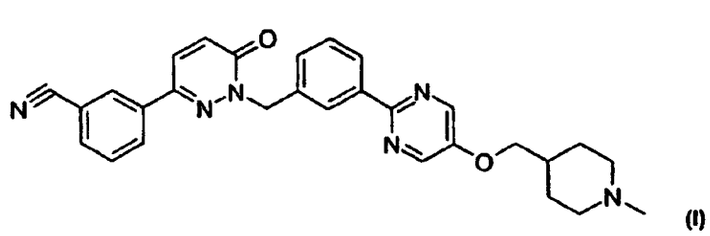
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

(54) **Title**: NOVEL POLYMORPHIC FORMS OF 3-(1-{3-[5-(1-METHYL-PIPERIDIN-4YLMETHOXY)-PYRIMIDIN-2-YL]-BENZYL}-6-OXO-1,6-DIHYDRO-PYRIDAZIN-3-YL)-BENZONITRILE HYDROCHLORIDE SALT AND PROCESSES OF MANUFACTURING THEREOF



(I)

(57) **Abstract**: The present invention relates to hydrochloride solvates of 3-(1-{3-[5-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitrile and crystalline modifications thereof. The present invention further relates to processes of manufacturing these crystalline modifications as well as their use in the treatment and/or prophylaxis of physiological and/or pathophysiological conditions, which are caused, mediated and/or propagated by the inhibition, regulation and/or modulation of signal transduction of kinases, in particular by the inhibition of tyrosine kinases, e.g. pathophysiological conditions such as cancer.

WO 2010/078897 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/008684

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/14 A61K31/506 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2008/293719 A1 (DORSCH DIETER [DE] ET AL) 27 November 2008 (2008-11-27) paragraph [0009]; claim 1	1-34
P,X	WO 2009/007074 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; SCHADT OLIVER [DE]; DORSCH DIETER [DE]; STIEBE) 15 January 2009 (2009-01-15) cited in the application page 49, lines 1-29	11-24, 30,34
P,X	WO 2009/006959 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; DORSCH DIETER [DE]; STIEBER FRANK [DE]; SCHADT) 15 January 2009 (2009-01-15) cited in the application page 162, line 9 - page 164, line 15	11-24,34

[ ] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
3 February 2010	11/02/2010

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Johnson, Claire

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2009/008684

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2008293719 A1	27-11-2008	AR 057214 A1	21-11-2007
		AU 2006322364 A1	14-06-2007
		CA 2632217 A1	14-06-2007
		CN 101326167 A	17-12-2008
		DE 102005057924 A1	06-06-2007
		EA 200801428 A1	30-10-2008
		EC SP088598 A	29-08-2008
		EP 1960370 A1	27-08-2008
		WO 2007065518 A1	14-06-2007
		JP 2009518323 T	07-05-2009
		KR 20080077664 A	25-08-2008
		ZA 200805877 A	29-07-2009
WO 2009007074 A	15-01-2009	AR 066543 A1	26-08-2009
		AR 067505 A1	14-10-2009
		DE 102007032507 A1	02-04-2009
		WO 2009006959 A1	15-01-2009
WO 2009006959 A	15-01-2009	AR 066543 A1	26-08-2009
		AR 067505 A1	14-10-2009
		DE 102007032507 A1	02-04-2009
		WO 2009007074 A1	15-01-2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0066300

Bogotá D.C., Julio 11 de 2011 - 07:02:28

RECIBIDO DE : CARDENAS & CARDENAS ABOGADOS PI LTDA NI 830.083.491

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	391970585	08/07/2011	10.662.200.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	571.000.00	571.000.00
				$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

*****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-085919- -00000-0000
Fecha: 2011-07-11 10:11:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 316

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0066301

Bogotá D.C., Julio 11 de 2011 - 07:02:28

RECIBIDO DE : CARDENAS & CARDENAS ABOGADOS PI LTDA NI 830.083.491

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	391970585	08/07/2011	10.662.200.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICICIALES	27.000.00	27.000.00
				$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-******-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-085919- -00000-0000

Fecha: 2011-07-11 10:11:43 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 316

293

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0066302

Bogotá D.C., Julio 11 de 2011 - 07:02:28

RECIBIDO DE : CARDENAS & CARDENAS ABOGADOS PI LTDA NI 830.083.491

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	391970585	08/07/2011	10.662.200.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICICIALES	27.000.00	27.000.00
				$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-085919- -00000-0000

Fecha: 2011-07-11 10:11:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 316

294

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0066303

Bogotá D.C., Julio 11 de 2011 - 07:02:28

RECIBIDO DE : CARDENAS & CARDENAS ABOGADOS PI LTDA NI 830.083.491

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	391970585	08/07/2011	10.662.200.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICICIALES	27.000.00	27.000.00
				$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-085919- -00000-0000

Fecha: 2011-07-11 10:11:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 316

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0066304

Bogotá D.C., Julio 11 de 2011 - 07:02:28

RECIBIDO DE : CARDENAS & CARDENAS ABOGADOS PI LTDA NI 830.083.491

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	391970585	08/07/2011	10.662.200.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICICIALES	27.000.00	27.000.00
			$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-085919- -00000-0000

Fecha: 2011-07-11 10:11:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 316

296

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0066305

Bogotá D.C., Julio 11 de 2011 - 07:02:28

RECIBIDO DE : CARDENAS & CARDENAS ABOGADOS PI LTDA NI 830.083.491

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	391970585	08/07/2011	10.662.200.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICICIALES	27.000.00	27.000.00
				$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-085919- -00000-0000

Fecha: 2011-07-11 10:11:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 316

297

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0066306

Bogotá D.C., Julio 11 de 2011 - 07:02:28

RECIBIDO DE : CARDENAS & CARDENAS ABOGADOS PI LTDA NI 830.083.491

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	391970585	08/07/2011	10.662.200.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL. A LAS 10 INICICIALES	27.000.00	27.000.00
				$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-085919- -00000-0000

Fecha: 2011-07-11 10:11:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 316

298

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0066307

Bogotá D.C., Julio 11 de 2011 - 07:02:28

RECIBIDO DE : CARDENAS & CARDENAS ABOGADOS PI LTDA NI 830.083.491

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	391970585	08/07/2011	10.662.200.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICICIALES	27.000.00	27.000.00
				$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-085919- -00000-0000

Fecha: 2011-07-11 10:11:43 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 316

299

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0066308

Bogotá D.C., Julio 11 de 2011 - 07:02:28

RECIBIDO DE : CARDENAS & CARDENAS ABOGADOS PI LTDA NI 830.083.491

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	391970585	08/07/2011	10.662.200.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICICIALES	27.000.00	27.000.00
				$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-085919- -00000-0000
Fecha: 2011-07-11 10:11:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 316

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0066309

Bogotá D.C., Julio 11 de 2011 - 07:02:28

RECIBIDO DE : CARDENAS & CARDENAS ABOGADOS PI LTDA NI 830.083.491

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	391970585	08/07/2011	10.662.200.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICICIALES	27.000.00	27.000.00
				$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-085919- -00000-0000

Fecha: 2011-07-11 10:11:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 316

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0066310

Bogotá D.C., Julio 11 de 2011 - 07:02:28

RECIBIDO DE : CARDENAS & CARDENAS ABOGADOS PI LTDA NI 830.083.491

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	391970585	08/07/2011	10.662.200.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICICIALES	27.000.00	27.000.00
				$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
******

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-085919- -00000-0000

Fecha: 2011-07-11 10:11:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 316

302

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0066311

Bogotá D.C., Julio 11 de 2011 - 07:02:28

RECIBIDO DE : CARDENAS & CARDENAS ABOGADOS PI LTDA NI 830.083.491

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	391970585	08/07/2011	10.662.200.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICICIALES	27.000.00	27.000.00
				$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-085919- -00000-0000

Fecha: 2011-07-11 10:11:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 316

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0066312

Bogotá D.C., Julio 11 de 2011 - 07:02:28

RECIBIDO DE : CARDENAS & CARDENAS ABOGADOS PI LTDA NI 830.083.491

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	391970585	08/07/2011	10.662.200.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr UNDITARIO	Vr CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICICIALES	27.000.00	27.000.00
				$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-085919- -00000-0000
Fecha: 2011-07-11 10:11:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 316

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0066313

Bogotá D.C., Julio 11 de 2011 - 07:02:28

RECIBIDO DE : CARDENAS & CARDENAS ABOGADOS PI LTDA NI 830.083.491

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	391970585	08/07/2011	10.662.200.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	27.000.00
				$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-085919- -00000-0000

Fecha: 2011-07-11 10:11:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 316

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0066314

Bogotá D.C., Julio 11 de 2011 - 07:02:28

RECIBIDO DE : CARDENAS & CARDENAS ABOGADOS PI LTDA NI 830.083.491

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	391970585	08/07/2011	10.662.200.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICICIALES	27.000.00	27.000.00
				$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE*

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-085919- -00000-0000

Fecha: 2011-07-11 10:11:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 316

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0066315

Bogotá D.C., Julio 11 de 2011 - 07:02:28

RECIBIDO DE : CARDENAS & CARDENAS ABOGADOS PI LTDA NI 830.083.491

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	391970585	08/07/2011	10.662.200.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICICIALES	27.000.00	27.000.00
				$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-085919- -00000-0000
Fecha: 2011-07-11 10:11:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 316

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0066316

Bogotá D.C., Julio 11 de 2011 - 07:02:28

RECIBIDO DE : CARDENAS & CARDENAS ABOGADOS PI LTDA NI 830.083.491

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	391970585	08/07/2011	10.662.200.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICICIALES	27.000.00	27.000.00
				$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: -
-**-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-085919- -00000-0000
Fecha: 2011-07-11 10:11:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 316

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0066317

Bogotá D.C., Julio 11 de 2011 - 07:02:28

RECIBIDO DE : CARDENAS & CARDENAS ABOGADOS PI LTDA NI 830.083.491

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	391970585	08/07/2011	10.662.200.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICICIALES	27.000.00	27.000.00
				$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-***-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-085919- -00000-0000
Fecha: 2011-07-11 10:11:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL!
Act. 411 PRESENTACION Folios: 316

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0066318

Bogotá D.C., Julio 11 de 2011 - 07:02:28

RECIBIDO DE : CARDENAS & CARDENAS ABOGADOS PI LTDA NI 830.083.491

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	391970585	08/07/2011	10.662.200.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICICIALES	27.000.00	27.000.00
				$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-085919- -00000-0000

Fecha: 2011-07-11 10:11:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 316

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0066319

Bogotá D.C., Julio 11 de 2011 - 07:02:28

RECIBIDO DE : CARDENAS & CARDENAS ABOGADOS PI LTDA NI 830.083.491

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	391970585	08/07/2011	10.662.200.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICICIALES	27.000.00	27.000.00
			$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
*****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-085919- -00000-0000

Fecha: 2011-07-11 10:11:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 316

311

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0066320

Bogotá D.C., Julio 11 de 2011 - 07:02:28

RECIBIDO DE : CARDENAS & CARDENAS ABOGADOS PI LTDA NI 830.083.491

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	391970585	08/07/2011	10.662.200.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICICIALES	27.000.00	27.000.00
			$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-085919- -00000-0000
Fecha: 2011-07-11 10:11:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 316

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0066321

Bogotá D.C., Julio 11 de 2011 - 07:02:28

RECIBIDO DE : CARDENAS & CARDENAS ABOGADOS PI LTDA NI 830.083.491

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	391970585	08/07/2011	10.662.200.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICICIALES	27.000.00	27.000.00
				$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-********-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-085919- -00000-0000

Fecha: 2011-07-11 10:11:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 316

3|3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0066322

Bogotá D.C., Julio 11 de 2011 - 07:02:28

RECIBIDO DE : CARDENAS & CARDENAS ABOGADOS PI LTDA NI 830.083.491

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	391970585	08/07/2011	10.662.200.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICICIALES	27.000.00	27.000.00
				$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-085919- -00000-0000

Fecha: 2011-07-11 10:11:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 316

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0066323

Bogotá D.C., Julio 11 de 2011 - 07:02:28

RECIBIDO DE : CARDENAS & CARDENAS ABOGADOS PI LTDA NI 830.083.491

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	391970585	08/07/2011	10.662.200.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICICIALES	27.000.00	27.000.00
				$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-085919- -00000-0000
Fecha: 2011-07-11 10:11:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 316

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0066324

Bogotá D.C., Julio 11 de 2011 - 07:02:28

RECIBIDO DE : CARDENAS & CARDENAS ABOGADOS PI LTDA NI 830.083.491

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	391970585	08/07/2011	10.662.200.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICICIALES	27.000.00	27.000.00
				$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-085919- -00000-0000

Fecha: 2011-07-11 10:11:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 316

316

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-085919- -00000-0000

Fecha: 2011-07-11 10:11:43 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 316

S

0

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODE

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Prosperidad para todos

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
CARDENAS NAVAS DARIO
Apoderado(a) y/o Representante de
MERCK PATENT GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	11 085919
	Solicitud internacional	PCT/EP2009//008684
	Fecha inicio fase nacional	08/08/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	№ 13675

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se consideraró abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 02 SET. 2011.
adpa11