



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0923480-2 B1



(22) Data do Depósito: 24/11/2009

(45) Data de Concessão: 13/10/2020

(54) Título: FORMAS POLIMÓRFICAS DE DI-HIDROGENOFOSFATO DE 6-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)-2-{3-[5-(2-MORFOLIN-4-IL-ETÓXI)-PIRIMIDIN-2-IL]-BENZIL}-2H-PIRIDAZIN-3-ONA, SEUS PROCESSOS DE FABRICAÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MEDICAMENTO, E KIT

(51) Int.Cl.: C07D 403/14; A61K 31/506; A61P 35/02.

(30) Prioridade Unionista: 22/12/2008 EP 08022253.2.

(73) Titular(es): MERCK PATENT GMBH.

(72) Inventor(es): AXEL BECKER; CLEMENS KUEHN; CHRISTOPH SAAL; OLIVER SCHADT; EVA KRIEGBAUM; FRANK STIEBER; CRISTINA DONINI; DIETER DORSCH.

(86) Pedido PCT: PCT EP2009008358 de 24/11/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/072295 de 01/07/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 21/06/2011

(57) Resumo: FORMAS POLIMÓRFICAS DE DI-HIDROGENOFOSFATO DE 6-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)-2-(3-[5-(2-MORFOLIN-4-IL-ETÓXI)-PIRIMIDIN-2-IL]-BENZIL)-2H-PIRIDAZIN-3-ONA E PROCESSOS DE FABRICAÇÃO DAS MESMAS. A presente invenção refere-se a di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil)-2H-piridazin-3-ona, seus solvatos e modificações cristalinas dos mesmos. A presente invenção também refere-se aos processos de fabricação destas modificações cristalinas assim como seu uso no tratamento e/ou profilaxia de condições fisiológicas e/ou patofisiológicas, que são causadas, mediadas e/ou propagadas pela inibição, regulação e/ou modulação de transdução de sinal de quinases, em particular pela inibição de tirosina quinases, por exemplo, condições patofisiológicas tais como câncer.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
"FORMAS POLIMÓRFICAS DE DI-HIDROGENOFOSFATO DE 6-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)-2-{3-[5-(2-MORFOLIN-4-IL-ETÓXI)-PIRIMIDIN-2-IL]-BENZIL}-2H-PIRIDAZIN-3-ONA, SEUS PROCESSOS DE FABRICAÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MEDICAMENTO, E KIT".

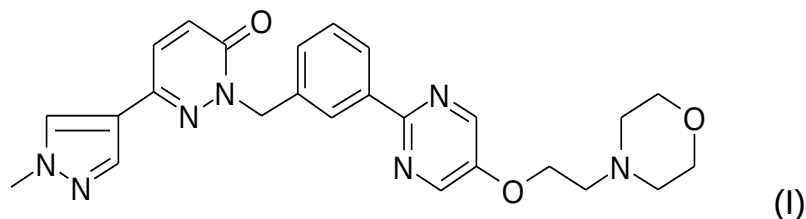
Descrição

Campo técnico

[0001] A presente invenção se refere ao di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona, seus solvatos e modificações cristalinas destes assim como seus usos médicos e processos de fabricação.

Técnica anterior

[0002] 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona (I)



foi primeiramente descrita em pedidos de patentes internacionais PCT/EP2008/003473, depositado em 29 de abril de 2008, e PCT/EP2008/005508, depositado em 04 de julho de 2008.

[0003] Em PCT/EP2008/003473, 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona é referida como composto "A229". O exemplo 38 de PCT/EP2008/003473 descreve um primeiro modo de sintetização de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona. p-Toluenossulfonato e fosfato são mencionados como formas de sal possíveis. Além disso, o exemplo 39 de PCT/EP2008/003473 descreve um modo alternativo de sintetização de 6-(1-metil-1H-pirazol-

4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona. O Exemplo 1 de PCT/EP2008/005508 descreve o mesmo primeiro modo de sintetização de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona e também menciona p-toluenossulfonato e fosfato como formas de sal possíveis. O Exemplo 2 de PCT/EP2008/005508 se refere a sulfato, mesilato, besilato, tosilato, fumurato e maleato como formas de sal adicionais.

[0004] Ambos os documentos da técnica anterior são silenciosos sobre 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona como um sal de di-hidrogenofosfato e também não mencionam formas polimórficas, modificações de cristal ou similares de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona.

[0005] Certas formas cristalinas, isto é, morfológicas ou polimórficas de compostos farmacêuticos podem ser de interesse àqueles envolvidos no desenvolvimento de formas de dosagem farmacêuticas adequadas. Isto é porque se uma certa forma polimórfica não é mantida constante durante os estudos clínicos e de estabilidade, a dosagem exata usada ou medida pode não ser comparável de uma batelada à outra. Uma vez que um composto farmacêutico é produzido para uso, é importante verificar a forma morfológica ou polimórfica liberada em cada forma de dosagem para assegurar que o processo de produção libere a mesma forma e que a mesma quantidade de fármaco seja incluída em cada dosagem. Por esse motivo, é imperativo assegurar que ou uma forma morfológica ou polimórfica única ou uma combinação conhecida de formas morfológicas ou polimórficas esteja presente. Além disso, certas formas morfológicas ou polimórficas podem exibir estabilidade termodinâmica realçada e podem ser mais adequadas do que outras formas morfológicas ou polimórficas para inclusão em formulações

farmacêuticas.

[0006] A citação de qualquer referência neste pedido não é uma admissão de que a referência é técnica anterior relevante a este pedido.

Descrição da invenção

[0007] A presente invenção possui o objetivo de fornecer novas formas de sal de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona assim como novas formas polimórficas das mesmas.

[0008] O objetivo da presente invenção foi surpreendentemente resolvido em um aspecto por fornecimento de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona.

[0009] O objetivo da presente invenção foi surpreendentemente resolvido em outro aspecto por fornecimento de solvato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona, de preferência hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona.

[00010] Foi constatado que di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona é capaz de formar solvatos em modificações cristalinas. Exemplos de tais solvatos incluem solvatos de água, solvatos de alcoóis tais como metanol, etanol, propan-1-ol ou propan-2-ol; solvatos de ésteres orgânicos tais como acetato de etila; solvatos de nitrilos tais como acetonitrila; solvatos de cetonas tais como acetona e butanona; solvatos de éteres tais como tetraidrofurano (THF) e solvatos de hidrocarbonetos clorados tais como clorofórmio e solvatos de hidrocarbonetos tais como n-heptano ou tolueno. Os solvatos preferidos são formados com solventes polares, de preferência

água, alcoóis, ésteres orgânicos, nitrilas, cetonas e éteres.

[00011] De preferência, formas de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona, anidratos e solvatos com água, acetona, tetraidrofurano, metanol, acetato de etila ou n-heptano em modificações cristalinas que significa o solvente ligado junto com di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona formam a estrutura de cristal. A relação molar do solvente para di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona pode variar tal como conhecido às pessoas versadas na técnica. De preferência, a relação molar é entre 0,25:1 a 2,5:1, mais preferivelmente entre 0,5:1 a 1:1, mais preferivelmente 1:1 (1/15:1 de solvato de n-heptano). Deve ser entendido que os anidratos e solvatos presentes da invenção podem conter água não ligada, quer dizer, água que é diferente de água de cristalização.

[00012] Em consequência, em uma modalidade preferida, o solvato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona, de preferência hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona, é fornecido em suas modificações cristalinas.

[00013] O objetivo da presente invenção foi surpreendentemente resolvido em outro aspecto por fornecimento de anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona.

[00014] Em uma modalidade preferida, o anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona é fornecido em sua modificação cristalina A1, que é caracterizada por picos de XRD

compreendendo 3,2°, 6,5°, 9,8°, e 13,1° 2θ (todos ± 0,1° 2θ, usando radiação de Cu-Kα₁).

[00015] Em uma modalidade preferida, anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona é fornecido em sua modificação cristalina A1, que é caracterizada por picos de XRD compreendendo 18,4°, 18,8°, 23,7°, 24,2°, 26,4°, e 28,2° 2θ (todos ± 0,1° 2θ, usando radiação de Cu-Kα₁).

[00016] Em uma modalidade preferida, anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona é fornecido em sua modificação cristalina A1, que é caracterizada por picos de XRD compreendendo 14,4°, 15,8°, 17,5°, 19,5°, e 21,9° 2θ (todos ± 0,1° 2θ, usando radiação de Cu-Kα₁).

[00017] Em uma modalidade preferida, anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona é fornecido em sua modificação cristalina A1, que é caracterizada pelos seguintes dados de XRD:

Forma A1:

No. do Pico	d/Å	°2θ (radiação de Cu-Kα ₁) ± 0,1°	Indexação (h, k, l)
1	27,45	3,2	(2, 0, 0)
2	13,62	6,5	(4, 0, 0)
3	9,02	9,8	(6, 0, 0)
4	6,75	13,1	(8, 0, 0)
5	6,15	14,4	(-2, 0, 2)
6	5,59	15,8	(-6, 0, 2)
7	5,07	17,5	(-8, 0, 2)

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

[00018] O objetivo da presente invenção foi surpreendentemente resolvido em outro aspecto por fornecimento de di-hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona.

[00019] Em uma modalidade preferida, di-hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona é fornecido em sua modificação cristalina H1, que é caracterizada por picos de XRD compreendendo 3,1°, 9,4°, e 18,8° 2θ (todos ± 0,1° 2θ, usando radiação de Cu-Kα₁).

[00020] Em uma modalidade preferida, di-hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona é fornecido em sua modificação cristalina H1, que é caracterizada por picos de XRD compreendendo 19,1°, 22,8°, e 26,4° 2θ (todos ± 0,1° 2θ, usando radiação de Cu-Kα₁).

[00021] Em uma modalidade preferida, di-hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona é fornecido em sua modificação cristalina H1, que é caracterizada por picos de XRD compreendendo 14,4°, 15,0°, e 17,8° 2θ (todos ± 0,1° 2θ, usando radiação de Cu-Kα₁).

[00022] Em uma modalidade preferida, di-hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona é fornecido em sua modificação cristalina H1, que é caracterizada por picos de XRD compreendendo 14,7°, 18,6°, 23,2°, 23,8°, 26,8°, e 27,6° 2 θ (todos $\pm$ 0,1° 2 θ , usando radiação de Cu-K α_1).

[00023] Em uma modalidade preferida, di-hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona é fornecido em sua modificação cristalina H1, que é caracterizada pelos seguintes dados de XRD:

Forma H1:

No. do Pico	d/Å	°2 θ (Cu-K α_1 radiação) $\pm$ 0,1°	Indexação (h, k, l)
1	28,42	3,1	(1, 0, 0)
2	9,40	9,4	(3, 0, 0)
3	6,13	14,4	(0, 0, 2)
4	6,01	14,7	(2, 1, 1)
5	5,89	15,0	(1, 0, 2)
6	4,97	17,8	(3, 0, 2)
7	4,77	18,6	(4, 1, 1)
8	4,71	18,8	(6, 0, 0)
9	4,64	19,1	(5, 1, 0)
10	3,89	22,8	(2, 2, 0)
11	3,83	23,2	(-1, 2, 1)
12	3,73	23,8	(-2, 2, 1)
13	3,38	26,4	(0, 2, 2)
14	3,33	26,8	(-4, 1, 3)
15	3,22	27,6	(-3, 2, 2)

[00024] O objetivo da presente invenção foi surpreendentemente resolvido em outro aspecto por fornecimento de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-

benzil}-2H-piridazin-3-ona em sua modificação cristalina NF3 (a modificação cristalina NF3 pode ser um hidrato ou um anidrato), que é caracterizada por picos de XRD compreendendo 15,3°, 16,7°, 21,6°, e 23,1° 2 θ (todos $\pm$ 0,1° 2 θ , usando radiação de Cu-K α_1).

[00025] Em uma modalidade preferida, di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona é fornecido em sua modificação cristalina NF3, que é caracterizada pelos seguintes dados de XRD:

Forma NF3:

No. do Pico	d/Å	°2 θ (Cu-K α_1 radiação) $\pm$ 0,1°
	27,30	3,2
2	13,62	6,5
3	9,02	9,8
4	6,71	13,2
5	6,11	14,5
6	5,79	15,3
7	5,57	15,9
9	5,32	16,7
9	5,05	17,5
10	4,81	18,4
11	4,58	19,4
12	4,12	21,6
13	4,04	22,0
14	3,84	23,1
15	3,75	23,7
16	3,69	24,1
17	3,37	26,4
18	3,16	28,3

[00026] O objetivo da presente invenção foi surpreendentemente resolvido em outro aspecto por fornecimento de hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona em sua modificação

cristalina NF5, que é caracterizada por picos de XRD compreendendo 13,9°, 15,7°, 16,6°, 17,3°, 19,8°, e 22,1° 2 θ (todos $\pm$ 0,1° 2 θ , usando radiação de Cu-K α_1).

[00027] Em uma modalidade preferida, hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona é fornecido em sua modificação cristalina NF5, que é caracterizada pelos seguintes dados de XRD:

Forma NF5:

No. do Pico	d/Å	°2 θ (Cu-K α_1 radiação) $\pm$ 0,1°
1	28,54	3,1
2	9,41	9,4
3	6,37	13,9
4	6,10	14,5
5	5,98	14,8
6	5,82	15,2
7	5,62	15,7
9	5,32	16,6
9	5,13	17,3
10	4,96	17,9
11	4,80	18,5
12	4,69	18,9
13	4,63	19,2
14	4,48	19,8
15	4,02	22,1
16	3,90	22,8
17	3,85	23,1
18	3,73	23,9
19	3,38	26,3
20	3,32	26,8
21	3,23	27,6

[00028] No curso da presente invenção, o termo "modificação

cristalina" é usado como um sinônimo para termos "forma cristalina", "forma polimórfica", "modificação polimórfica", forma "morfológica" e similares.

[00029] As modificações cristalinas da presente invenção, em particular modificação cristalina A1 de anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona, a modificação cristalina H1 de di-hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona, a modificação cristalina NF3 de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona (a modificação cristalina NF3 pode ser um hidrato ou um anidrato) e a modificação cristalina NF5 de hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona são surpreendentemente caracterizadas por, entre outros, uma higroscopicidade reduzida, uma melhor compressibilidade durante o processo de formação de comprimido, uma vida de prateleira prolongada, uma melhor estabilidade termodinâmica, isto é, estabilidade contra calor e umidade, uma melhor resistência à luz do sol, isto é, luz UV, uma densidade volumétrica aumentada, uma solubilidade melhorada, características de biodisponibilidade que são constantes de uma batelada à outra, melhores propriedades de fluxo e manipulação no processo de formação de comprimido, uma estabilidade de cor melhorada e melhores propriedades de filtração no processo de produção. Por esse motivo, pelo uso das modificações cristalinas da presente invenção, é possível obter formulações farmacêuticas com homogeneidade melhorada, estabilidade, pureza e uniformidade de uma batelada à outra.

[00030] Além disso, a modificação cristalina A1 de anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-

etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona mostra propriedades superiores para propósitos de secagem (nenhuma perda de água de hidrato pode ocorrer) e exibe um comportamento superior em termos de estabilidade física sobre condições de umidade relativa variarte (RH) (forma estável física na faixa de umidade de 0% até pelo menos 70% de RH) tal como comparado à modificação cristalina H1 de di-hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona e modificação cristalina NF5 de hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona. Além disso, a modificação cristalina A1 de anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona pode ser considerada a forma termodinamicamente mais estável em comparação com a modificação cristalina NF3 de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona, tal como mostrado por experimentos de conversão de suspensão competitiva com misturas binárias das formas A1 e NF3 em diversos solventes orgânicos em 25 °C e em 50 °C, respectivamente (veja o exemplo 10).

[00031] Em comparação, a modificação cristalina NF3 de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona também mostra as propriedades superiores para propósitos de secagem (nenhuma perda de água de hidrato pode ocorrer) e exibe um comportamento superior em termos de estabilidade física sobre condições de umidade relativa variarte (RH) (forma estável física no faixa de umidade 0% até pelo menos 70% RH) tal como comparado à modificação cristalina H1 de di-hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona e a

modificação cristalina NF5 de hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona. Além disso, a modificação cristalina NF3 de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona exibe uma solubilidade cinética inferior em uma mistura de água:acetona (30:70, v:v, depois de 2 horas) em comparação com a modificação cristalina A1 de anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona, que permite um rendimento elevado de processos de cristalização nesta mistura de solvente relevante ao processo (veja o exemplo 14).

[00032] Por outro lado, a modificação cristalina NF5 de hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona representa uma forma mais estável em atividade de água elevada e em consequência é benéfica em sistemas de dispersão aquosos comparado à modificação cristalina A1 de anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona, tal como mostrado por um experimento de conversão de suspensão competitiva com uma mistura binária de formas NF5 e A1 em água DI em 25 °C. (veja o exemplo 11)

[00033] Além disso, a modificação cristalina H1 de di-hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona representa uma forma estável em atividade de água elevada e em consequência é benéfica em sistemas de dispersão aquosos comparado à modificação cristalina NF5 de hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona, tal como mostrado por um experimento de conversão de suspensão competitiva e com uma mistura binária de formas NF5 e

H1 em água DI em 25 °C, resultando na forma H1 durante o tempo (veja o exemplo 12). Também, a modificação cristalina H1 de di-hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona é benéfica em sistemas de dispersão aquosos comparado à modificação cristalina NF3 de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona, tal como mostrado por um experimento de conversão de suspensão competitiva e com uma mistura binária de formas H1 e NF3 em água DI em 25 °C, resultando na forma H1 durante o tempo (veja o exemplo 13).

[00034] Com relação ao di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona tal como comparado a 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona (base livre), o sal de di-hidrogenofosfato mostra uma estabilidade significativamente superior em solução aquosa e uma estabilidade de ingrediente farmacêutico ativo (API) melhorada em solução.

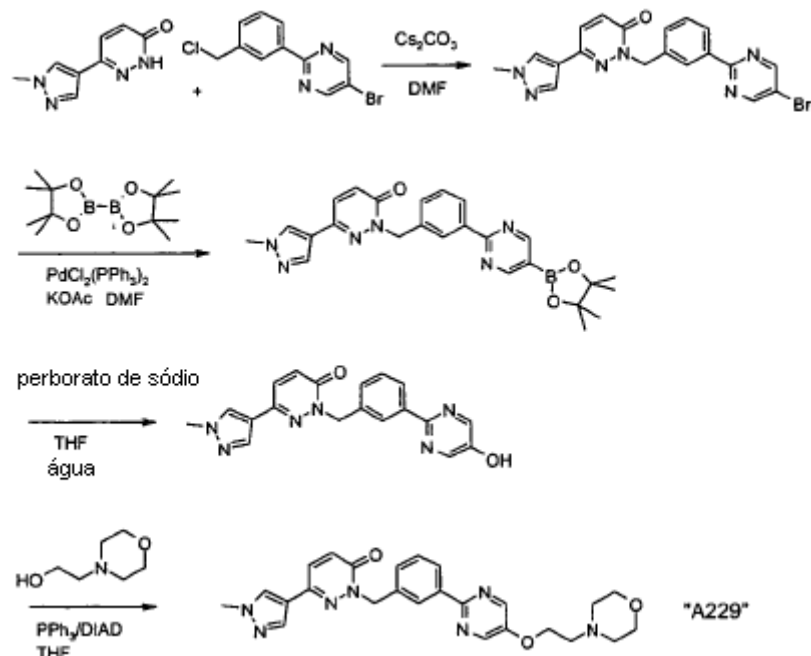
[00035] As modificações cristalinas da presente invenção podem ser caracterizadas de acordo com métodos padrões que podem ser encontrados, por exemplo, em Rolf Hilfiker, 'Polymorphism in the Pharmaceutical Industry', Wiley-VCH, Weinheim 2006, e as referências neste, por exemplo, difração de Raios X (XRD; capítulo 6), espectroscopia de IR e Raman (capítulo 5), Calorimetria de Varredura Diferencial (DSC) e Análise Termogravimétrica (TGA) (capítulo 3), Estudos de Absorção de Vapor de Água (capítulo 9), ou que podem ser encontrados por exemplo, em H.G. Brittain (editor), Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Vol. 95, Marcel Dekker Inc., New York 1999 (capítulo 6: todas as técnicas mencionadas neste).

[00036] O di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-

(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona, o solvato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona, de preferência hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona, de preferência hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona em sua modificação cristalina, hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona em sua modificação cristalina NF5, anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona, anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona em sua modificação cristalina, anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona em sua modificação cristalina A1, di-hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona, di-hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona em sua modificação cristalina, di-hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona em sua modificação cristalina H1 e di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona em sua modificação cristalina NF3 são aqui a seguir referidos como "produto(s) da (presente) invenção".

[00037] A 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona (base livre) pode ser

sintetizada tal como descrito em PCT/EP2008/003473, exemplo 38, e PCT/EP2008/005508, exemplo 1, como segue:



[00038] Uma suspensão de 7,68 g (43,6 mmols) de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona em 90 mL de DMF é reagida com 12,4 g (43,6 mmols) de 5-bromo-2-(3-clorometil-fenil)-pirimidina e 14,2 g (43,6 mmols) de carbonato de cézio durante 24 horas em temperatura ambiente sob agitação. A mistura de reação é dada em 400 mL de água. O precipitado resultante de 2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-benzil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona é sugado, lavado com água e seco a vácuo.

[00039] Uma suspensão de 14,0 g (33,0 mmols) de 2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-benzil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona em 65 mL de DMF é reagida com 10,9 g (42,9 g) de bis(pinacolato)diboro e 9,72 g (99,0 mmols) de acetato de potássio e aquecida sob nitrogênio a 70°C. Depois de 15 minutos de agitação nesta temperatura, 695 mg (0,99 mmol) de cloreto de bis(trifenilfosfina)-paládio(II) são adicionados e a mistura de reação é agitada durante 18 horas em 70°C sob nitrogênio. Subsequentemente, a mistura de reação é deixada resfriar em temperatura ambiente, água

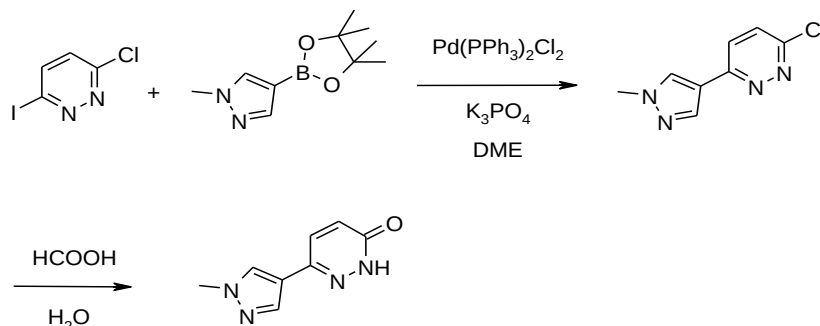
e diclorometano são adicionados, e a mistura de reação é filtrada sobre diatomita/diatomito antes que a fase orgânica seja separada. A fase orgânica é em seguida seca sobre sulfato de sódio, concentrada e o resíduo é recristalizado de 2-propanol para produzir 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona.

[00040] A uma suspensão de 13,4 g (28,4 mmols) de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona em 55 mL de THF e 55 mL de água, 8,50 g (85,1 mmols) de perborato de sódio são dados em porções sob resfriamento com gelo. A mistura de reação é agitada durante duas horas em temperatura ambiente antes de ser sugada sobre diatomita/diatomito. O filtrado é concentrado a vácuo em aproximadamente metade do volume original e titulado ao pH 1 com ácido clorídrico a 2N. O precipitado resultante de 2-[3-(5-hidróxi-pirimidin-2-il)-benzil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona é sugado, lavado com água e seco a vácuo.

[00041] A uma suspensão de 360 mg (1,00 mmol) de 2-[3-(5-hidróxi-pirimidin-2-il)-benzil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona em 2 mL de THF, 394 mg (1,50 mmol) de trifenilfosfina e 242 µl (2,00 mmols) de 4-(2-hidroxietil)morfolina são adicionados um depois do outro. Sob resfriamento com gelo, 294 µl (1,50 mmol) de diisopropilazodicarboxilato são lentamente adicionados gota a gota. A solução resultante é agitada durante 18 horas em temperatura ambiente. A mistura de reação é em seguida concentrada a vácuo e o resíduo oleoso é dissolvido em 2-propanol. O sólido resultante de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona, resultado depois de algum tempo, é sugado, lavado com 2-propanol e *terc*-butilmetiléter e seco a vácuo.

[00042] O produto de partida 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-

3-ona pode ser sintetizado tal como descrito em PCT/EP2008/003473 (páginas 65 a 66) como segue:

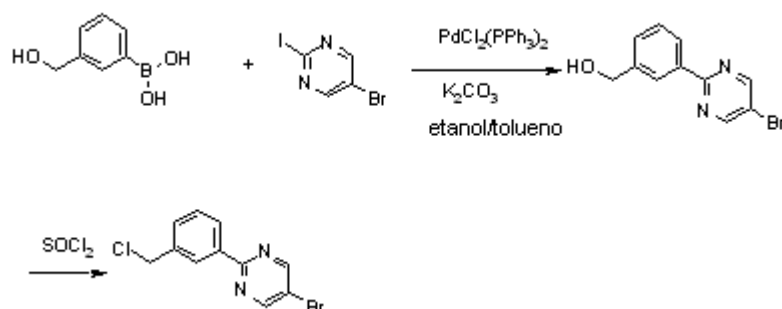


[00043] Uma solução de 815 g (3,39 mol) de 3-cloro-6-iodo-piridazina em 3,8 l de 1,2-dimetoxietano é reagida com 705 g (3,39 mol) de pinacoléster de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-borônico e 1,44 kg de trihidrato de tripotássiofosfato. A suspensão resultante é aquecida até 80°C sob nitrogênio e sob agitação e 59,5 g (85 mmol) de cloreto de bis(trifenilfosfina)-paládio(II) são adicionados. A mistura de reação é agitada durante 3 horas em 80°C. Subsequentemente, a mistura de reação é deixada resfriar em temperatura ambiente e 9 l de água são adicionados. O precipitado resultante de 3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridazina é sugado, lavado com água e seco a vácuo.

[00044] Uma suspensão de 615 g (2,90 mols) de 3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridazina em uma mistura de 1,86 l de ácido fórmico e 2,61 l de água é aquecida até 80°C sob agitação e é continuada ser agitada durante 28 horas nesta temperatura. A mistura de reação é resfriada a temperatura ambiente, o carvão ativo (carvão vegetal ativado) é adicionado, e a mistura é sugada. O filtrado é titulado sob resfriamento com gelo com solução de soda cáustica aquosa a 40% em um pH de 7 e subsequentemente incubado durante 16 horas em 6°C. O precipitado resultante de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona é sugado, lavado com água e seco a vácuo.

[00045] O produto de partida 5-bromo-2-(3-clorometil-fenil)-pirimidina pode ser sintetizado tal como descrito em

PCT/EP2008/003473, exemplo 36, como segue:

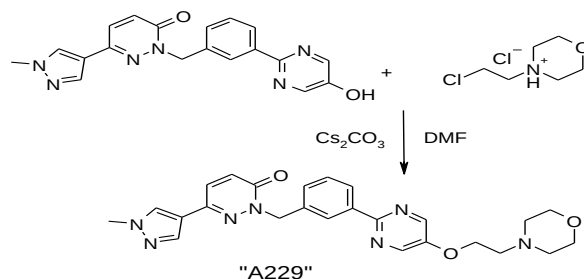


[00046] Uma solução de 95,0 g (332 mmols) de 5-bromo-2-iodopirimidina em 325 mL de tolueno mantida sob nitrogênio é reagida com uma solução de 70,0 g (660 mmols) de carbonato de sódio em 325 mL de água, a mistura sendo aquecida até 80°C. 2,3 g (3,3 mmols) de cloreto de bis(trifenilfosfina)-paládio(II) são adicionados à mistura de reação e subsequentemente uma solução de 50,0 g (329 mmols) de ácido 3-(hidroximetil)-benzenoborônico em 650 mL de etanol são adicionados gota a gota. A mistura de reação é agitada durante 18 horas em 80°C. A mistura de reação é resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado é reagido com 1 l de etilacetato e 1 l de água. A fase orgânica é separada, seca sobre sulfato de sódio e concentrada. O resíduo de [3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]-metanol é recristalizado de 2-propanol.

[00047] A 159 mL (2,19 mols) de tionilcloreto mantido em 30°C, 116 g (438 mmols) de [3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]-metanol são dados em porções sob agitação. A mistura de reação é agitada durante 18 horas em temperatura ambiente. Subsequentemente, a mistura de reação é concentrada. O resíduo é dissolvido em tolueno e novamente concentrado. O procedimento é repetido três vezes. O resíduo final de 5-brom-2-(3-clorometil-fenil)-pirimidina é recristalizado de tolueno.

[00048] Alternativamente, a 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona (base livre) pode ser sintetizada tal como descrito em PCT/EP2008/003473,

exemplo 39, como segue:



[00049] Uma suspensão de 360 mg (1,00 mmol) de 2-[3-(5-hidróxi-pirimidin-2-il)-benzil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona, 195 mg (1,05 mmol) de cloreto de N-(2-cloroetil)-morfolínio e 521 mg (1,60 mmol) de carbonato de cézio em 2 mL de DMF é aquecida até 80°C sob agitação e é continuada ser agitada durante 6 horas nesta temperatura. Subsequentemente, a mistura de reação é deixada resfriar e 50 mL de água são adicionados. O precipitado resultante de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil]-2H-piridazin-3-ona é sugado, lavado com água e seco a vácuo.

[00050] Em outro aspecto da invenção, uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um produto da invenção é fornecida.

[00051] Em uma modalidade preferida, a composição farmacêutica também compreende pelo menos um composto adicional selecionado do grupo consistindo em excipientes fisiologicamente aceitáveis, auxiliares, adjuvantes, diluentes, veículos e/ou substâncias farmaceuticamente ativas adicionais diferentes dos produtos da invenção.

[00052] Uma modalidade adicional da presente invenção é um processo para a produção das referidas composições farmacêuticas, caracterizado pelo fato de que um ou mais produtos da invenção e um ou mais compostos selecionados do grupo consistindo em excipientes sólidos, líquidos ou semilíquidos, auxiliares, adjuvantes, diluentes, veículos e substâncias farmaceuticamente ativas diferentes dos

produtos da invenção, são convertidos em uma forma de dosagem adequada.

[00053] Tal como usado aqui, o termo "quantidade eficaz" se refere a qualquer quantidade de um fármaco ou agente farmacêutico que produzirá a resposta biológica ou médica de um tecido, sistema, animal ou humano que esteja sendo procurado, por exemplo, por um pesquisador ou clínico. Além disso, o termo "quantidade terapeuticamente eficaz" significa qualquer quantidade que, tal como comparado a um sujeito correspondente que não recebeu tal quantidade, resulta em tratamento melhorado, cura, prevenção, ou melhora de uma doença, distúrbio, ou efeito colateral, ou uma diminuição na taxa de avanço de uma doença ou distúrbio. O termo também inclui, dentro de seu escopo, as quantidades eficazes para realçar a função fisiológica normal.

[00054] Em outro aspecto da invenção, um medicamento compreendendo pelo menos um produto da invenção ou uma composição farmacêutica tal como descrito aqui é fornecido.

[00055] Em um aspecto adicional da invenção, um medicamento tal como descrito aqui para uso no tratamento e/ou profilaxia de condições fisiológicas e/ou patofisiológicas, que são causadas, mediadas e/ou propagadas pela inibição, regulação e/ou modulação de transdução de sinal das quinases, em particular pela inibição de tirosina quinases, de preferência Met-quinase, é fornecido. Um uso correspondente para a preparação de um medicamento para o tratamento e/ou profilaxia das condições acima mencionadas pretende ser compreendido.

[00056] Em um aspecto adicional da invenção, um medicamento tal como descrito aqui para uso no tratamento e/ou profilaxia de condições fisiológicas e/ou patofisiológicas selecionadas do grupo consistindo em: "câncer, tumor, tumores malignos, tumores benignos,

tumores sólidos, sarcomas, carcinomas, distúrbios hiperproliferativos, carcinoides, sarcomas de Ewing, sarcomas de Kaposi, tumores cerebrais, tumores originando do cérebro e/ou do sistema nervoso e/ou das meninges, gliomas, glioblastomas, neuroblastomas, câncer do estômago, câncer renal, carcinomas de células de rim, câncer de próstata, carcinomas de próstata, tumores de tecido conjuntivo, sarcomas de tecido mole, tumores do pâncreas, tumores hepáticos, tumores da cabeça, tumores do pescoço, câncer laríngeo, câncer esofágico, câncer da tireoide, osteossarcomas, retinoblastomas, timoma, câncer testicular, câncer de pulmão, adenocarcinoma de pulmão, carcinoma de pulmão de célula pequena, carcinomas brônquicos, câncer de mama, carcinomas de mama, câncer intestinal, tumores colorretais, carcinomas do cólon, carcinomas do reto, tumores ginecológicos, tumores de ovário/tumores ovarianos, câncer uterino, câncer cervical, carcinomas da cérvix, câncer de corpo do útero, carcinomas do corpo, carcinomas do endométrio, câncer da bexiga urinária, câncer do trato urogenital, câncer de bexiga, câncer de pele, tumores epiteliais, carcinoma epitelial escamoso, basaliomas, espinaliomas, melanomas, melanomas intraoculares, leucemias, leucemia de monócito, leucemias crônicas, leucemia mielótica crônica, leucemia linfática crônica, leucemias agudas, leucemia mielótica aguda, leucemia linfática aguda e/ou linfomas" é fornecido. Um uso correspondente para a preparação de um medicamento para o tratamento e/ou profilaxia das condições acima mencionadas pretende ser compreendido.

[00057] Em outro aspecto da invenção, um medicamento tal como descrito aqui é fornecido, em que em tal medicamento compreende pelo menos uma substância farmacologicamente ativa adicional (fármaco, ingrediente).

[00058] Em uma modalidade preferida, pelo menos uma substância

farmacologicamente ativa é uma substância tal como descrito aqui.

[00059] Em outro aspecto da invenção, um medicamento tal como descrito aqui é fornecido, em que o medicamento é aplicado antes e/ou durante e/ou depois do tratamento com pelo menos uma substância farmacologicamente ativa adicional.

[00060] Em uma modalidade preferida, pelo menos uma substância farmacologicamente ativa é uma substância tal como descrito aqui.

[00061] Em um aspecto adicional da invenção, um *kit* compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um produto da invenção e/ou pelo menos uma composição farmacêutica tal como descrito aqui e uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos uma substância farmacologicamente ativa adicional diferente dos produtos da invenção é fornecido.

[00062] Os produtos da invenção podem ser usados em combinação com uma ou mais outras substâncias farmacologicamente ativas (ingredientes, fármacos) no tratamento, prevenção, supressão ou melhora de doenças ou condições para que os produtos da invenção ou as outras substâncias possuem utilidade. Tipicamente, a combinação dos fármacos é mais segura ou mais eficaz do que ou o fármaco sozinho, ou a combinação é mais segura ou mais eficaz do que seria esperado com base nas propriedades aditivas dos fármacos individuais. Tal(is) outro(s) fármaco(s) pode ser administrado, por uma rotina e em uma quantidade comumente usada contemporaneamente ou sequencialmente com um produto da invenção. Quando um produto da invenção é usado contemporaneamente com um ou mais outros fármacos, um produto de combinação contendo tal(is) outro(s) fármaco(s) e o produto da invenção é preferida. No entanto, a terapia de combinação também inclui terapias em que o produto da invenção e um ou mais outros fármacos são administrados em diferentes

horários sobrepondo-se. É contemplado que quando usado em combinação com outros ingredientes ativos, o produto da presente invenção ou o outro ingrediente ativo ou ambos, pode ser usado eficazmente em doses menores do que quando cada um é usado sozinho. Por conseguinte, as composições farmacêuticas da presente invenção (composições farmacêuticas tal como descrito aqui) incluem aquelas que contêm um ou mais outros ingredientes ativos, incrementadas a um produto da invenção.

[00063] Exemplos de outras substâncias farmacologicamente ativas (ingredientes, fármacos) que podem ser administradas em combinação com um produto da invenção, e ou administradas separadamente ou na mesma composição farmacêutica, incluem, mas não são limitados às classes de compostos e compostos específicos listados na Tabela 1:

Tabela 1

Agentes de alquilação	Ciclofosfamida	Lomustina
	Busulfano	Procarbazina
	Ifosfamida	Altretamina
	Melfalano	Estramustinfosfato
	Hexametilmelamina	Mecloretramina
	Tiotepa	Estreptozocina
	Clorambucila	Temozolomida
	Dacarbazina	Semustina
	Carmustina	
Agentes de platina	Cisplatina	Carboplatina
	Oxaliplatina	ZD-0473 (AnorMED)
	Espiropatrina	Lobaplatina (AeternaZentaris)
	Carboxifalatoplatina	Satraplatina (Johnson Matthey)
	Tetraplatina	BBR-3464 (Hoffmann-La Roche)

	Ormiplatina	SM-11355 (Sumitomo)
	Iproplatina	AP-5280 (Access)
Antimetabólitos	Azacitidina	Tomudex
	Gencitabina	Trimetrexato
	Capecitabina	Desoxicoformicina
	5-Fluorouracila	Fludarabina
	Floxuridina	Pentoestatina
	2-Clordesoxiadenosina	Raltitrexede
	6-Mercaptopurina	Hidroxiureia
	6-Tioguanina	Decitabina (SuperGen)
	Citarabina	Clofarabina (Bioenvision)
	2-Fluordesoxicitidina	Irofulven (MGI Pharma)
	Metotrexato	DMDC (Hoffmann-La Roche)
	Idatrexato	Etinilcitidina (Taiho)
Inibidores de topoisomerasa	Amsacrina	Rubitecano (SuperGen)
	Epirubicina	Mesilato de exatecano (Daiichi)
	Etoposídeo	Quinamed (ChemGenex)
	Teniposídeo ou Mitoxantrona	Gimatecano (Sigma- Tau)
	Irinotecano (CPT-11)	Diflomotecano (Beaufour-Ipsen)
	7-Etil-10-hidroxicamptotecina	TAS-103 (Taiho)
	Topotecano	Elsamitrucina (Spectrum)
	Dexrazoxanet (TopoTarget)	J-107088 (Merck & Co)
	Pixantrona (Novuspharna)	BNP-1350 (BioNumerik)
	Análogo de Rebecamicina (Exelixis)	CKD-602 (Chong Kun Dang)
	BBR-3576 (Novuspharna)	KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos	Dactinomicina (Actinomicina D)	Amonafida

anti-tumores	Doxorrubicina (Adriamicina)	Azonafida
	Desoxirrubicina	Antrapirazol
	Valrubicina	Oxantrazol
	Daunorrubicina (Daunomicina)	Losoxantrona
	Epirrubicina	Sulfato de bleomicina (Blenoxan)
	Terarrubicina	Ácido de bleomicina
	Idarrubicina	Bleomicina A
	Rubidazona	Bleomicina B
	Plicamicinap	Mitomicina C
	Porfiromicina	MEN-10755 (Menarini)
	Cianomorfolinodoxorrubicina	GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
	Mitoxantrona (Novantron)	
Agentes anti-mitóticos	Paclitaxel	SB 408075 (GlaxoSmithKline)
	Docetaxel	E7010 (Abbott)
	Colchicina	PG-TXL (Cell Therapeutics)
	Vinblastina	IDN 5109 (Bayer)
	Vincristina	A 105972 (Abbott)
	Vinorelbina	A 204197 (Abbott)
	Vindesina	LU 223651 (BASF)
	Dolaestatina 10 (NCI)	D 24851 (ASTA Medica)
	Rizoxina (Fujisawa)	ER-86526 (Eisai)
	Mivobulina (Warner-Lambert)	Combretaestatina A4 (BMS)
	Cemadotina (BASF)	iso-homo-halicondrina-B (PharmaMar)
	RPR 109881A (Aventis)	ZD 6126 (AstraZeneca)
	TXD 258 (Aventis)	PEG-Paclitaxel (Enzon)
	Epotilona B (Novartis)	AZ10992 (Asahi)
	T 900607 (Tularik)	IDN-5109 (Indena)
	T 138067 (Tularik)	AVLB (Prescient NeuroPharma)
	Criptoficina 52 (Eli Lilly)	Azaepotilona B (BMS)

	Vinflunina (Fabre) Auriestatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Profármaco (OXiGENE) Dolaestatina-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
Inibidores de aromatase	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestano	Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inibidores de timidilato sintase	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de DNA	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter Internacional) Albumina + 32P (Isotope Solutions) Timectacina (NewBiotics) Edotreotida (Novartis)	Mafosfamida (Baxter Internacional) Apaziquona (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Benzilguanina (Paligent)
Inibidores de farnesil transferase	Arglabina (NuOncology Labs) Ionaferniba (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarniba (Johnson & Johnson) Álcool de perilila (DOR BioPharma)
Inibidores de	CBT-1 (CBA Pharma)	Tricloridrato de Zosuquidar (Eli Lilly)

bomba	Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Dicitrato de Biricodar (Vertex)
Histona acetiltransfera se inibidores	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Butirato de pivaloiloximetila (Titan) Depsipeptídeo (Fujisawa)
Inibidores de metaloprotein ase / Inibidores de ribonucleosíd eo redutase	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Maltolato de gálio (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)	Revimida (Celgene)
Antagonistas de receptor de endotelina- A	Atrasentano (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas de receptor de ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoína (Ligand)
Imunomodula dores	Interferon Oncofago (Antigenics)	Terapia de dexossoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer

	GMK (Progenics) Vacina de adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacina de sincrovax (CTL Immuno) Vacina de melanoma (CTL Immuno) Vacina de p21-RAS (GemVax)	Technology) JSF-154 (Tragen) Vacina de câncer (Intercell) Norelina (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) 13-Aletina (Dovetail) CLL-Tera (Vasogen)
Agentes hormonais e anti- hormonais	Estrogênios Estrogênios Conjugados Etinilestradiol Clorotrianisen Idenestrol Caproato de hidroxiprogesterona Medroxiprogesterona Testosterona Propionato de Testosterona Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilestilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofina Dexametasona	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolida Gosserelelina Leuporelina Cetorelix Bicalutamida Flutamida Octreotida Nilutamida Mitotano P-04 (Novogen) 2-Metoxiestradiol (EntreMed) Arzoxifeno (Eli Lilly)

Agentes fotodinâmicos	Talaporfina (Light Sciences) Teralux (Theratechnologies) Gadolínio de Motexafina (Pharmacyclics)	Pd-Bacteriofeoforbida (Yeda) Texafirina de Lutécio (Pharmacyclics) Hipericina
Inibidores de tirosincinase	Imatinib (Novartis) Leflunomid (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjib (Pfizer) Esqualamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Fenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Agentes diferentes	SR-27897 (inibidor de CCK-A, Sanofi-Syntelabo) Tocladesina (agonista de AMP cíclico, Ribapharm) Alvocidib (inibidor de CDK, Aventis) CV-247 (Inibidor de COX-2, Ivy Medical) P54 (inibidor de COX-2,	BCX-1777 (inibidor de PNP, BioCryst) Ranpirnase (estimulantes de ribonuclease, Alfacell) Galarrubicina (inibidor de síntese de RNA, Dong-A) Tirapazamin (agente de redução, SRI Internacional) N-Acetilcisteína (agente de redução, Zambon)

Phytopharm)	R-Flurbiprofeno (inibidor de NF-KappaB, Encore)
CapCell™ (estimulantes de CYP450, Bavarian Nordic)	3CPA (inibidor de NF-KappaB, Active Biotech)
GCS-100 (antagonista de gal3, GlycoGenesys)	Seocalcitol (Agonista de receptor de vitamina D, Leo)
G17DT imunogen (inibidor de gastrina, Aphton)	131-I-TM-601 (antagonista de DNA, TransMolecular)
Efaproxiral (Oxygenador, Allos Therapeutics)	Eflornitina (inibidor de ODC, ILEX Oncology)
PI-88 (inibidor de heparanase, Progen)	Ácido minodróico (Inibidor de osteoclastos, Yamanouchi)
Tesmilifeno (Antagonista de histamina, YM BioSciences)	Indisulam (estimulantes de p53, Eisai)
Histamina (Agonista de receptor de histamina-H2, Maxim)	Aplidina (inibidor de PPT, PharmaMar)
Tiazofurina (inibidor de IMPDH, Ribapharm)	Rituximab (anticorpo de CD20, Genentech)
Cilengitida (Antagonista de integrina, Merck KGaA)	Gemtuzumab (anticorpo de CD33, Wyeth Ayerst)
SR-31747 (Antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo)	PG2 (Realçador de hematopoese, Pharmagenesis)
CCI-779 (inibidor de mTOR quinase, Wyeth)	Immunol™ (Irrigação oral de triclosan, Endo)
Exisulind (inibidor de PDE-V, Cell Pathways)	Triacetiluridina (Pró-farmaco uridina, Wellstat)
CP-461 (inibidor de PDE-V, Cell Pathways)	SN-4071 (agente de sarcoma, Signature BioScience)
AG-2037 (inibidor de GART, Pfizer)	TransMID-107™ (Imunotoxina, KS Biomedix)
WX-UK1 (Inibidor de ativador de	PCK-3145 (realçador de apoptose,

	plasminogênio, Wilex)	Procyon)
	PBI-1402 (estimulantes de PMN, ProMetic LifeSciences)	Doranidazol (Realçador de apoptose, Pola)
	Bortezomib (inibidor de proteossoma, Millennium)	CHS-828 (agente citotóxico, Leo)
	SRL-172 (estimulantes de célula T, SR Pharma)	Ácido trans-retinoico (Diferenciador, NIH)
	TLK-286 (Inibidor de glutathione S-transferase, Telik)	MX6 (Realçador de apoptose, MAXIA)
	PT-100 (Agonista de fator de crescimento, Point Therapeutics)	Apomina (Realçador de apoptose, ILEX Oncology)
	Midostaurina (inibidor de PKC, Novartis)	Urocidina (Realçador de apoptose, Bioniche)
	Brioestatina-1 (estimulantes de PKC, GPC Biotech)	Ro-31-7453 (Realçador de apoptose, La Roche)
	CDA-II (Realçador de apoptose, Everlife)	Brostalicina (Realçador de apoptose, Pharmacia)
	SDX-101 (Realçador de apoptose, Salmedix)	
	Ceflatonina (Realçador de apoptose, ChemGenex)	

[00064] Em uma modalidade preferida, um produto da invenção é administrado em combinação com um ou mais agentes antitumor conhecidos, tais como os seguintes: moduladores de receptor de estrogênio, moduladores de receptor de androgênio, moduladores de receptor de retinoide, citotóxicos, agentes antiproliferativos, inibidores de proteína transferase de prenila, inibidores de HMG-CoA-redutase, inibidores de HIV protease, inibidores transcriptase reversa, inibidores de angiogênese.

[00065] Os produtos da invenção são, em particular, bem

adequados para administração em combinação com radioterapia. Os efeitos sinérgicos de inibição de VEGF em combinação com a radioterapia são conhecidos ao técnico versado (WO 00/61186).

[00066] O termo "moduladores de receptor de estrogênio" no curso da presente invenção se refere aos compostos que interferem com ou inibem a ligação de estrogênio ao receptor de estrogênio – independentemente do modo de ação. Exemplos não limitantes de moduladores de receptor de estrogênio são tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY 117081, toremifeno, fulvestranto, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropóxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etóxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il]fenil-2,2-dimetil-propanoato, 4,4'-Di-hidroxibenzofenon-2,4-dinitrofenil-hidrazona e SH646.

[00067] O termo "moduladores de receptor de androgênio" no curso da presente invenção se refere aos compostos que interferem com ou inibem a ligação de androgênios ao receptor de androgênio – independentemente do modo de ação. Exemplos não limitantes de moduladores de receptor de androgênio são finasterida e outros inibidores de 5alfa-redutase, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol e acetato de abirateron.

[00068] O termo "moduladores de receptor de retinoide" no curso da presente invenção se refere aos compostos que interferem com ou inibem a ligação de retinoides ao receptor de retinoide – independentemente do modo de ação. Exemplos não limitantes de moduladores de receptor de retinoide são bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, alfa-difluorometilornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida e N-4-carboxifenilretinamida.

[00069] O termo "citotóxicos" no curso da presente invenção se refere aos compostos que primeiramente causam morte celular através de ação direta na(s) função(ões) celular(es) ou que interferem com ou inibem a miose celular, tais como agentes de alquilação,

fatores de necrose tumoral, agentes de intercalação, inibidores de microtúbulo e inibidores de topoisomerase. Exemplos não limitantes de citotóxicos são tirapazimina, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatina, altretamina, prednimustina, dibromodulcit, ranimustina, fotemustina, nedaplatina, oxaliplatina, temozolomida, heptaplatina, estramustina, tosilato de improsulfano, trofosfamida, nimustina, cloreto de dibrospídio, pumitepa, lobaplatina, satraplatina, profiromicina, cisplatina, irofulveno, dexifosfamida, cis-amindicloro(2-metilpiridina)platina, benzilguanina, glufosfamida, GPX100, tetracloreto de (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexana-1,6-diamina)-mu-[diamina-platina(II)]bis-[diamina(cloro)platina(II)], diarizidinilspermina, trióxido de arsênio, 1-(11-Dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorrubicina, idarrubicina, daunorrubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarrubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplaston, 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, anamicina, galarrubicina, elinafida, MEN10755 e 4-desmetóxi-3-desamino-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorrubicina (WO 00/50032).

[00070] Exemplos não limitantes de inibidores de microtúbulo são paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-didesidro-4'-desóxi-8'-norvincalécoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isetionato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-benzenossulfonamida, anidrovinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolina-t-butilamida, TDX258 e BMS188797.

[00071] Exemplos não limitantes de inibidores de topoisomerase são topotecano, hicaptamina, irinotecano, rubitecano, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-benzilideno-cartreusina, 9-metóxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-kl]acridina-2-(6H)propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-di-hidro-9-hidróxi-4-metil-1H,12H-benzo-[de]-pirano-

[3',4':b,7]indolizino[1,2b]quinolina-10,13(9H,15H)-diona, lurtotecano, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, fosfato de etoposídeo, teniposídeo, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desóxi-etoposídeo, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidróxi-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-hidróxi-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-(metilendióxi)-5-metil-7-hidróxi-8-metoxibenzo[c]fenantridínio, 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]-benzo[g]isoquinolina-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-di-hidróxi-2-(2-hidroxietilaminometil)-6H-pirazolo[4,5,1-de]-acridina-6-ona, N-[1-[2(dietilamino)etilamino]-7-metóxi-9-oxo-9H-tioxano-ten-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetil-amino)-etil)acridina-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)-etil]amino]-3-hidróxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona e dimesna.

[00072] Exemplos não limitantes de agentes antiproliferativos são oligonucleotídeos de RNA de antissenso e DNA antissenso, tais como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 e INX3001, assim como antimetabólitos tais como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, ocfosfato de citarabina, hidrato de sódio de fosteabina, raltitrexed, paltitrexide, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desóxi-2'-metilidencitidina, 2'-fluorometilen-2'-desoxicitidina, N-[5-(2,3-di-hidrobenzofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)ureia, N6-[4-desóxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-mano-heptopiranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetraidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiazina-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutamínico, aminopterina, 5-fluorouracila, alanosina, éster de ácido de 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-

metóxi-14-oxa-1,11-diaza-tetraciclo-(7.4.1,0,0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ilacético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninase, 2'-cian-2'-desóxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabinofuranosilcitosina e 3-aminopiridina-2-carboxaldeído-tiosemicarbazona.

[00073] "Agentes antiproliferativos" também compreendem anticorpos monoclonais contra fatores de crescimento que não foram listados sob "inibidores de angiogênese", tais como trastuzumab, assim como genes supressores de tumor, tais como p53.

[00074] As composições farmacêuticas da presente invenção (tal como descrito aqui) podem ser administradas por qualquer meio que alcance seu propósito pretendido. Por exemplo, a administração pode ser por rotinas oral, parenteral, tópica, entérica, intravenosa, intramuscular, inalante, nasal, intraarticular, intraespinhal, transtraqueal, transocular, subcutânea, intraperitoneal, transdérmica, ou bucal. Alternativamente, ou concorrentemente, a administração pode ser pela rotina oral. A dosagem administrada será dependente da idade, saúde, e peso do recipiente, tipo de tratamento concorrente, se houver, frequência de tratamento, e da natureza do efeito desejado. A administração parenteral é preferida. A administração oral é especialmente preferida.

[00075] As formas de dosagem adequadas incluem, mas não são limitadas a cápsulas, comprimidos, péletes, drágeas, semissólidos, pós, grânulos, supositórios, unguentos, cremes, loções, inalantes, injeções, cataplasmas, géis, fitas, colírios, solução, xaropes, aerossóis, suspensão, emulsão, que podem ser produzidas de acordo com métodos conhecidos na técnica, por exemplo, tal como descrito abaixo:

[00076] comprimidos: misturação do(s) ingrediente(s) ativo(s) e auxiliares, compressão da referida mistura em comprimidos (compressão direta), granulação opcionalmente de parte da mistura

antes da compressão.

[00077] cápsulas: misturação do(s) ingrediente(s) ativo(s) e auxiliares para obter um pó fluível, granulação opcionalmente do pó, carregamento dos pós/granulado em cápsulas abertas, fechamento das cápsulas.

[00078] semissólidos (unguentos, géis, cremes): dissolução/dispersão do(s) ingrediente(s) ativo(s) em um veículo aquoso ou graxo; misturação subsequente da fase aquosa/graxa com fase graxa/aquosa complementar, homogenização (cremes apenas).

[00079] supositórios (retal e vaginal): dissolução/dispersão do(s) ingrediente(s) ativo(s) em material de veículo liquefeito pelo calor (retal: material de veículo normalmente uma cera; vaginal: veículo normalmente uma solução aquecida de um agente gelificante), moldagem da referida mistura em formas de supositório, recozimento e retirada dos supositórios das formas.

[00080] aerossóis: dispersão/dissolução do(s) agente(s) ativo(s) em um propelente, engarrafamento da referida mistura em um atomizador.

[00081] Em geral, as rotinas não químicas para a produção de composições farmacêuticas e/ou preparações farmacêuticas compreendem etapas de processamento em meios mecânicos adequados conhecidos na técnica que transferem um ou mais produtos da invenção em uma forma de dosagem adequada para administração a um paciente em necessidade de um tal tratamento. Geralmente, a transferência de um ou mais produtos da invenção em uma tal forma de dosagem compreende a adição de um ou mais compostos, selecionados do grupo consistindo em veículos, excipientes, auxiliares e ingredientes ativos farmacêuticos diferentes dos produtos da invenção. As etapas de processamento adequadas incluem, mas não são limitadas a combinação, moagem, misturação, granulação, dissolução, dispersão, homogenização, moldagem e/ou

compressão dos respectivos ingredientes ativos e não ativos. Os meios mecânicos para execução das referidas etapas de processamento são conhecidos na técnica, por exemplo, de Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5th Edition. A esse respeito, os ingredientes ativos são de preferência pelo menos um produto da invenção e um ou mais compostos adicionais diferentes dos produtos da invenção, que mostra propriedades farmacêuticas valiosas, de preferência aqueles agentes ativos farmacêuticos diferentes dos produtos da invenção, que são descritos aqui.

[00082] Particularmente adequados para uso oral são comprimidos, pílulas, comprimidos revestidos, cápsulas, pós, grânulos, xaropes, sucos ou gotas, adequados para uso retal são supositórios, adequados para uso parenteral são soluções, de preferência com base em óleo ou soluções aquosas, além disso, suspensões, emulsões ou implantes, e adequados para uso tópico são unguentos, cremes ou pós. Os produtos da invenção podem também ser liofilizados e os liofilizados resultantes usados, por exemplo, para a preparação de preparações de injeção. As preparações indicadas podem ser esterilizadas e/ou compreender assistentes, tais como lubrificantes, conservantes, estabilizantes e/ou agentes umectantes, emulsificantes, sais para modificação da pressão osmótica, substâncias de tampão, corantes, flavorizantes e/ou uma pluralidade de ingredientes ativos adicionais, por exemplo, uma ou mais vitaminas.

[00083] Excipientes adequados são substâncias orgânicas ou inorgânicas, que são adequadas para administração entérica (por exemplo, oral), parenteral ou tópica e não reagem com os produtos da invenção, por exemplo, água, óleos vegetais, alcoóis de benzila, alquilenos glicóis, polietileno glicóis, triacetato de glicerol, gelatina, carboidratos, tais como lactose, sacarose, manitol, sorbitol ou amido (amido de milho, amido de trigo, amido de arroz, amido de batata),

preparações de celulose e/ou fosfatos de cálcio, por exemplo, fosfato de tricálcio ou hidrogenofosfato de cálcio, estearato de magnésio, talco, gelatina, tragacanto, metil celulose, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, polivinilpirrolidona e/ou vaselina.

[00084] Se desejado, os agentes desintegrantes podem ser adicionados tais como os amidos acima mencionados e também amido de carboximetila, polivinilpirrolidona reticulada, ágar, ou ácido algínico ou um sal deste, tal como alginato de sódio. Auxiliares incluem, sem limitação, agentes reguladores de fluxo e lubrificantes, por exemplo, sílica, talco, ácido esteárico ou sais do mesmo, tal como estearato de magnésio ou estearato de cálcio, e/ou polietileno glicol. Os núcleos da drácea são fornecidos com revestimentos adequados, que, se desejado, são resistentes aos sucos gástricos. Para este propósito, as soluções de sacarídeo concentradas podem ser usadas, que podem opcionalmente conter goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietileno glicol e/ou dióxido de titânio, soluções de laca e solventes orgânicos adequados ou misturas de solvente. A fim de produzir revestimentos resistentes aos sucos gástricos ou fornecer uma forma de dosagem fornecendo a vantagem de ação prolongada, o comprimido, drácea ou pílula pode compreender um componente de dosagem interna e um de dosagem externa, o segundo estando na forma de um envelope sobre o primeiro. Os dois componentes podem ser separados por uma camada entérica, que serve para resistir a desintegração no estômago e permite o componente interno passar intacto no duodeno ou ser atrasado na liberação. Uma variedade de materiais pode ser usada para tais camadas ou revestimentos entéricos, tais materiais incluindo vários ácidos poliméricos e misturas de ácidos poliméricos com tais materiais como goma-laca, álcool de acetila, soluções de preparações de celulose adequadas tais como ftalato de acetil-celulose, acetato de celulose ou ftalato de

hidroxipropilmetil-celulose, são usadas. Matérias corantes ou pigmentos podem ser adicionados aos comprimidos ou revestimentos de drágea, por exemplo, para identificação ou a fim de caracterizar as combinações de doses de composto ativo.

[00085] As substâncias de veículo adequadas são substâncias orgânicas ou inorgânicas que são adequadas para administração entérica (por exemplo, oral) ou parenteral ou aplicação tópica e não reagem com os novos compostos, por exemplo, água, óleos vegetais, alcoóis de benzila, polietileno glicóis, gelatina, carboidratos tais como lactose ou amido, estearato de magnésio, talco e vaselina. Em particular, os comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas, xaropes, suspensões, gotas ou supositórios são usados para administração entérica, as soluções, de preferência soluções oleosas ou aquosas, além disso, as suspensões, emulsões ou implantes, são usados para administração parenteral, e unguentos, cremes ou pós são usados para aplicação tópica. Os produtos da invenção podem também ser liofilizados e os liofilizados obtidos podem ser usados, por exemplo, para a produção de preparações de injeção.

[00086] As preparações indicadas podem ser esterilizadas e/ou podem conter excipientes tais como lubrificantes, conservantes, estabilizantes e/ou agentes umectantes, emulsificantes, sais para influenciar a pressão osmótica, substâncias de tampão, corantes, flavorizantes e/ou aromatizantes. Elas podem, se desejado, também conter um ou mais compostos ativos adicionais, por exemplo, uma ou mais vitaminas.

[00087] Outras preparações farmacêuticas, que podem ser usadas oralmente incluem cápsulas de liberação controlada feitas de gelatina, assim como cápsulas seladas macias feitas de gelatina e um plastificante tal como glicerol ou sorbitol. As cápsulas de liberação controlada podem conter os compostos ativos na forma de grânulos,

que podem ser misturados com cargas tais como lactose, aglutinantes tais como amidos, e/ou lubrificantes tais como talco ou estearato de magnésio e, opcionalmente, estabilizantes. Em cápsulas macias, os compostos ativos são de preferência dissolvidos ou suspensos em líquidos adequados, tais como óleos graxos, ou parafina líquida. Além disso, os estabilizantes podem ser adicionados.

[00088] As formas líquidas em que as novas composições da presente invenção podem ser incorporadas para administração oralmente incluem soluções aquosas, xaropes adequadamente aromatizados, suspensões aquosas ou de óleo, e emulsões aromatizadas com óleos comestíveis tais como óleo de caroço de algodão, óleo de gergelim, óleo de côco ou óleo de amendoim, assim como elixires e veículos farmacêuticos similares. Os agentes de dispersão ou suspensão adequados para suspensões aquosas incluem gomas sintéticas e naturais tais como tragacanto, acácia, alginato, dextrano, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, polivinil-pirrolidona ou gelatina.

[00089] As formulações adequadas para administração parenteral incluem soluções aquosas dos compostos ativos em forma solúvel em água, por exemplo, sais solúveis em água e soluções alcalinas. Além disso, as suspensões dos compostos ativos como suspensões de injeção oleosa apropriadas podem ser administradas. Os solventes lipofílicos adequados ou veículos incluem óleos graxos, por exemplo, óleo de gergelim, ou ésteres de ácido graxo sintéticos, por exemplo, oleato de etila ou triglicerídeos ou polietileno glicol-400 (os compostos são solúveis em PEG-400).

[00090] As suspensões de injeção aquosa podem conter substâncias, que aumentam a viscosidade da suspensão, incluindo, por exemplo, carboximetil celulose de sódio, sorbitol, e/ou dextrano, opcionalmente, a suspensão pode também conter estabilizantes.

[00091] Para administração como um *spray* de inalação, é possível usar *sprays* em que o ingrediente ativo é ou dissolvido ou suspenso em um gás propelente ou mistura de gás propelente (por exemplo, CO₂ ou clorofluorocarbonos). O ingrediente ativo é vantajosamente usado aqui na forma micronizada, neste caso, um ou mais solventes fisiologicamente aceitáveis adicionais podem estar presentes, por exemplo, etanol. As soluções de inalação podem ser administradas com o auxiliar de inaladores convencionais.

[00092] As preparações farmacêuticas possíveis, que podem ser usadas retalmente incluem, por exemplo, supositórios, que consistem em uma combinação de um ou mais dos compostos ativos com uma base de supositório. As bases de supositório adequadas são, por exemplo, triglicerídeos naturais ou sintéticos, ou hidrocarbonetos de parafina. Além disso, é também possível usar cápsulas retais de gelatina, que consistem em uma combinação dos compostos ativos com uma base. Os materiais de base possíveis incluem, por exemplo, triglicerídeos líquidos, polietileno glicóis, ou hidrocarbonetos de parafina.

[00093] Para uso na medicina, os produtos da presente invenção estarão na forma de sais farmacêuticamente aceitáveis. Outros sais podem, no entanto, ser úteis na preparação dos produtos da invenção ou de seus sais farmacêuticamente aceitáveis. Os sais farmacêuticamente aceitáveis adequados dos produtos da invenção incluem sais de adição de ácido que podem, por exemplo, ser formados por misturação de uma solução do produto da invenção com uma solução de um ácido farmacêuticamente aceitável tal como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido metanossulfônico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbônico ou ácido fosfórico. Além disso, onde os produtos da invenção portam uma

porção acídica, os sais farmaceuticamente aceitáveis adequados desta podem incluir sais de metal de álcali, por exemplo, sais de sódio ou potássio; sais de metal alcalinoterroso, por exemplo, sais de cálcio ou magnésio; e sais formados com bases orgânicas adequadas, por exemplo, sais de amônio quaternário.

[00094] As preparações farmacêuticas podem ser empregadas como medicamentos na medicina humana e veterinária. Tal como usado aqui, o termo "quantidade eficaz" significa a quantidade de um fármaco ou agente farmacêutico que produzirá a resposta biológica ou médica de um tecido, sistema, animal ou humano que esteja sendo procurada, por exemplo, por um pesquisador ou clínico. Além disso, o termo "quantidade terapeuticamente eficaz" significa qualquer quantidade que, tal como comparado a um sujeito correspondente que não recebeu tal quantidade, resulta em tratamento melhorado, cura, prevenção, ou melhora de uma doença, distúrbio, ou efeito colateral, ou uma diminuição na taxa de avanço de uma doença ou distúrbio. O termo também inclui, dentro de seu escopo, quantidades eficazes para realçar a função fisiológica normal. A referida quantidade eficaz terapêutica de um ou mais dos produtos da invenção é conhecida ao técnico versado ou pode ser facilmente determinada por métodos padrões conhecidos na técnica.

[00095] Os produtos da invenção e as substâncias farmacologicamente ativas adicionais são geralmente administrados analogamente às preparações comerciais. Geralmente, as doses adequadas que são terapeuticamente eficazes situam-se na faixa entre 0,0005 mg e 1.000 mg, de preferência entre 0,005 mg e 500 mg e especialmente entre 0,5 mg e 100 mg por unidade de dose. A dose diária é de preferência entre cerca de 0,001 mg/kg e 10 mg/kg de peso corporal.

[00096] Aqueles versados facilmente apreciarão que os níveis de

dose podem variar como uma função do composto específico, da severidade dos sintomas e da suscetibilidade do sujeito aos efeitos colaterais. Alguns dos compostos específicos são mais potentes do que outros. As dosagens preferidas para um dado composto são facilmente determináveis por aqueles versados na técnica por uma variedade de mecanismos. Um mecanismo preferido é medir a potência fisiológica de um dado composto.

[00097] Para o propósito da presente invenção, todas as espécies mamíferas são consideradas como sendo compreendidas. Em uma modalidade preferida, tais mamíferos são selecionados do grupo consistindo em "primata, humano, roedor, equino, bovino, canino, felino, animais domésticos, gado, gado criado em fazendas, animais de estimação, vaca, carneiro, porco, cabra, cavalo, pônei, macaco, muar, mula, lebre, coelho, gato, cachorro, cobaia, *hamster*, rato, camundongo". Mais preferivelmente, tais mamíferos são humanos. Modelos de animal são de interesse para investigações experimentais, fornecendo um modelo para tratamento de doenças humanas.

[00098] A dose específica para o paciente individual depende, no entanto, de um grande número de fatores, por exemplo, da eficácia dos compostos específicos empregados, da idade, peso corporal, estado geral de saúde, do sexo, do tipo de dieta, do tempo e rotina de administração, da taxa de excreção, do tipo de administração e da forma de dosagem a ser administrada, da combinação farmacêutica e severidade do distúrbio particular ao qual a terapia se refere. A dose eficaz terapêutica específica para o paciente individual pode facilmente ser determinada por experimentação de rotina, por exemplo, pelo doutor ou médico, que recomenda ou acompanha o tratamento terapêutico.

[00099] No caso de muitos distúrbios, a suscetibilidade de uma célula particular ao tratamento com os compostos objetos da presente

invenção pode ser determinada por teste *in vitro*. Tipicamente, uma cultura da célula é combinada com um composto objeto da presente invenção em concentrações variantes durante um período de tempo suficiente para permitir os agentes ativos mostrarem uma reação relevante, geralmente entre cerca de uma hora e uma semana. Para teste *in vitro*, as células cultivadas de uma amostra de biópsia podem ser usadas.

[000100] O objetivo da presente invenção foi surpreendentemente resolvido em outro aspecto por fornecimento de um processo para produção de modificação cristalina A1 de anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona compreendendo as etapas:

(a) dissolução ou dispersão de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona (base livre) ou um ou mais sais desta em um solvente ou uma mistura de solvente, de preferência 2-propanol ou clorofórmio, opcionalmente sob agitação,

(b) conversão de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona (base livre) ou um ou mais sais desta no correspondente sal de di-hidrogenofosfato por adição de solução de ácido fosfórico aquosa ou etanólica, opcionalmente sob agitação,

(c) agitação da dispersão resultante da etapa (b) em temperatura ambiente durante uma ou mais horas ou dias, de preferência durante 1 ou 2 horas,

(d) recuperação de anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona precipitado por filtração, opcionalmente lavagem subsequente com um solvente ou uma mistura de solvente, e

opcionalmente secagem subsequente, de preferência a vácuo, opcionalmente em temperatura elevada T, de preferência 30°C a 95°C, mais preferivelmente 70°C.

[000101] No curso da presente invenção, os termos "temperatura elevada" e "temperatura elevada T ou T_x" (com x = 1, 2, 3 etc.)" referem-se a uma temperatura específica individual para uma dada etapa ou subetapa de processo que é independente de qualquer outra "temperatura elevada" e que pode ser qualquer temperatura dentro da faixa de temperatura de "acima da temperatura ambiente" à "temperatura de ebulição" de um dado solvente ou mistura de solvente e/ou "temperatura de fusão" de um dado sólido, eduto, intermediário ou produto ou mistura deste, não importa que aplique-se.

[000102] No curso da presente invenção, o termo "um ou mais sais de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona (base livre)" se refere a qualquer e todos os sais, de preferência sais farmaceuticamente aceitáveis, de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona (base livre), que incluem, mas não estão limitados a, acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, benzenossulfonato (besilato), bisulfato, bissulfito, brometo, butirato, bampforat, campforsulfonato, caprilato, cloreto, clorobenzoato, citrato, ciclopentanpropionato, digliconato, di-hidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, galacterato, galacturonato, glico-heptanoato, gliconato, glutamato, glicerofosfato, hemissuccinato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, cloridrato, bromidrato, iodidrato, 2-hidroxietansulfonato, iodeto, isotionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metansulfonato, metilbenzoato, monoidrogenofosfato, 2-naftalinsulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato,

fosfato, fosfonato, e ftalato.

[000103] No curso da presente invenção, o termo "um solvente ou uma mistura de solvente" se refere a qualquer e todos os solventes, de preferência solventes orgânicos e água, mais preferivelmente solventes orgânicos farmacêuticamente aceitáveis e água, que incluem, mas não estão limitados a, metanol, etanol, 2-propanol, n-butanol, iso-butanol, acetona, metiletilacetona, etilacetato, 1,4-dioxano, dietiléter, MTBE, THF, acetonitrila, diclorometano, clorofórmio, DMF, ciclo-hexano, ciclopentano, n-hexano, n-heptano, n-pentano, tolueno, o-xileno, p-xileno, DMSO, piridina, ácido acético, anisol, butilacetato, cumeno, etilformato, ácido fórmico, iso-butilacetato, iso-propilacetato, metilacetato, 3-metil-1-butanol, metilisobutilcetona, 2-metil-1-propanol, 1-pentanol, propilacetato, etilenglicol, e 1-metil-2-pirrolidona, assim como qualquer e todas as misturas de dois ou mais tais solventes, de preferência misturas binárias, mais preferivelmente misturas binárias de água e do solvente orgânico farmacêuticamente aceitável.

[000104] O objetivo da presente invenção foi surpreendentemente resolvido em outro aspecto por fornecimento de um processo para fabricação de modificação cristalina A1 de anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona compreendendo as etapas:

(a) dispersão de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona (base livre) ou um ou mais sais desta em um solvente ou uma mistura de solvente, de preferência em água, e adição de solução de ácido fosfórico aquosa, opcionalmente sob agitação,

(b) aquecimento da dispersão resultante da etapa (a) até temperatura elevada T1, de preferência 30°C a 95°C, mais preferivelmente 50°C, opcionalmente sob agitação, e resfriamento da

solução resultante, de preferência a 0°C a 40°C, mais preferivelmente a 20°C, opcionalmente sob agitação, antes de diluição dela com um solvente ou uma mistura de solvente, de preferência acetona, opcionalmente sob agitação,

(c) agitação da dispersão resultante da etapa (b) em 0°C a 40°C, de preferência 10°C, até que a cristalização esteja concluída e/ou incubação dela em temperatura ambiente durante uma ou mais horas ou dias, opcionalmente sob agitação,

(d) recuperação de anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona precipitado por filtração, opcionalmente resfriamento da dispersão resultante da etapa (c) a 0°C a 20°C, de preferência 5°C, antes de filtração opcionalmente sob agitação, opcionalmente lavagem subsequente com um solvente ou uma mistura de solvente, de preferência acetona, e opcionalmente secagem subsequente, de preferência a vácuo, opcionalmente em temperatura elevada T2, de preferência 30°C a 95°C, mais preferivelmente 70°C,

(e) opcionalmente, ebulição dos cristais secos resultantes da etapa (d) em um solvente ou uma mistura de solvente, de preferência etanol, como dispersão durante um ou mais minutos, de preferência 30 minutos, e recuperação dela por filtração da dispersão quente.

[000105] O objetivo da presente invenção foi surpreendentemente resolvido em outro aspecto por fornecimento de um processo para fabricação de modificação cristalina A1 de anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona compreendendo as etapas:

(a) dispersão de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona (base livre)

ou um ou mais sais da mesma em uma mistura de solvente, de preferência misturas de em água:acetona, e adição de solução de ácido fosfórico aquosa, opcionalmente sob agitação,

(b) aquecimento da dispersão resultante da etapa (a) até temperatura elevada T1, de preferência 30°C a 95°C, mais preferivelmente 55°C, opcionalmente sob agitação, e resfriamento da solução resultante, de preferência a 0°C a 50°C, opcionalmente sob agitação, com uma taxa de resfriamento definida, de preferência 0,1 a 1 K/min, mais preferivelmente 0,1 a 0,3 K/min, opcionalmente sob agitação, até que a cristalização ocorra,

(c) resfriamento adicional da dispersão resultante da etapa (b) de preferência a -20°C a 0°C, mais preferivelmente a -10°C, opcionalmente sob agitação, com uma taxa de resfriamento definida, de preferência 0,1 a 1 K/min, mais preferivelmente 0,1 a 0,3 K/min, opcionalmente sob agitação,

(d) agitação da dispersão resultante da etapa (c) em -20°C a 40°C, de preferência -10°C, até que a cristalização esteja concluída,

(e) recuperação de anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona cristalizado por filtração, opcionalmente lavagem subsequente com um solvente ou uma mistura de solvente, de preferência acetona, e opcionalmente secagem subsequente, de preferência a vácuo, opcionalmente em temperatura elevada T2, de preferência 30°C a 95°C, mais preferivelmente 70°C.

[000106] O objetivo da presente invenção foi surpreendentemente resolvido em outro aspecto por fornecimento de um processo para fabricação de modificação cristalina H1 de di-hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona compreendendo as etapas:

(a) dispersão de modificação cristalina A1 de anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona em uma superfície, de preferência uma superfície com borda de um recipiente, mais preferivelmente de uma placa de Petri, e subsequentemente incubação dela em um dessecador selado sobre água ou soluções de sal aquosas com umidade relativa (RH) definida, de preferência 80 a 100% de RH, mais preferivelmente 90 a 100% de RH, durante um ou mais dias ou semanas.

[000107] O objetivo da presente invenção foi surpreendentemente resolvido em outro aspecto por fornecimento de um processo para fabricação de modificação cristalina H1 de di-hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona compreendendo as etapas:

(a) dispersão de modificação cristalina A1 de anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona em uma mistura de dois ou mais solventes, de preferência uma mistura binária de água e um solvente orgânico, quando de preferência o solvente orgânico é selecionado do grupo consistindo em: "metanol, etanol, 2-propanol, acetona, TFH e acetonitrila", opcionalmente sob agitação, e agitação a dispersão resultante em temperatura elevada T1, de preferência 30°C a 95°C, mais preferivelmente 50°C, durante um ou mais dias ou semanas,

(b) recuperação de precipitado di-hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona por filtragem, opcionalmente lavagem subsequente com um solvente ou uma mistura de solvente, e opcionalmente secagem subsequente, de preferência a

vácuo, opcionalmente em temperatura elevada T2, de preferência 30°C a 95°C, mais preferivelmente 70°C.

[000108] O objetivo da presente invenção foi surpreendentemente resolvido em outro aspecto por fornecimento de um processo para fabricação de modificação cristalina NF3 de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona compreendendo as etapas:

(a) dispersão ou dissolução de modificação cristalina A1 de anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona em uma mistura de dois ou mais solventes, de preferência uma mistura binária, quando de preferência os solventes são selecionados do grupo consistindo em: "água, metanol, etanol, 2-propanol, acetona, TFH, acetonitrila e 1,4-dioxano", opcionalmente sob agitação, e subsequentemente evaporação da mistura de dois ou mais solventes em temperatura ambiente ou temperatura elevada T1, de preferência 30°C a 95°C, mais preferivelmente 50°C até que a cristalização ocorra,

(b) recuperação de hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona precipitado por filtração, opcionalmente lavagem subsequente com um solvente ou uma mistura de solvente, e opcionalmente secagem subsequente, de preferência a vácuo, opcionalmente em temperatura elevada T2, de preferência 30°C a 95°C, mais preferivelmente 70°C.

[000109] O objetivo da presente invenção foi surpreendentemente resolvido em outro aspecto por fornecimento de um processo para fabricação de modificação cristalina NF5 de hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona compreendendo as etapas:

(a) dissolução de modificação cristalina A1 de anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona em uma mistura binária de solvente, de preferência água:metanol, mais preferivelmente em uma relação de 1:1 (v:v), e evaporação rapidamente da mistura de solvente em temperatura elevada, de preferência 40 a 80 °C, mais preferivelmente 60 °C, sob vácuo até que um precipitado seja obtido,

(b) opcionalmente dispersão adicional do precipitado obtido da etapa (a) como um pó em uma superfície, de preferência uma superfície com borda de um recipiente, mais preferivelmente de uma placa de Petri, e subsequentemente incubação dela em um dessecador selado sobre água ou soluções de sal aquosas com umidade relativa (RH) definida, de preferência 80 a 100% de RH, mais preferivelmente 90 a 100% de RH, durante um ou mais dias ou semanas.

[000110] O objetivo da presente invenção foi surpreendentemente resolvido em outro aspecto por fornecimento de um processo para fabricação de modificação cristalina NF5 de hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona compreendendo a etapa:

(a) dispersão da forma cristalina NF3 de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona como um pó em uma superfície, de preferência uma superfície com borda de um recipiente, mais preferivelmente de uma placa de Petri, e subsequentemente incubação dela em um dessecador selado sobre água ou soluções de sal aquosas com umidade relativa (RH) definida, de preferência 80 a 100% de RH, mais preferivelmente 90 a 100% de RH, durante um ou mais dias ou semanas.

Breve descrição dos desenhos

[000111] A **Figura 1** representa o difratograma de pó de raios X da modificação cristalina A1 de anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona.

[000112] A **Figura 2** representa os dados da estrutura de raios X de cristal simples da modificação cristalina A1 de anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona observada ao longo do eixo b.

[000113] A **Figura 3** representa o espectro de FT-IR da modificação cristalina A1 de anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona.

[000114] A **Figura 4** representa o espectro de FT-Raman da modificação cristalina A1 de anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona.

[000115] A **Figura 5** representa o perfil de varredura de DSC (Perkin-Elmer Diamond DSC, 5 K/min, 50 mL/min de gás de purga de nitrogênio) da modificação cristalina A1 de anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona.

[000116] A **Figura 6** representa o perfil de varredura de TGA (Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/min, 50 mL/min de gás de purga de nitrogênio) da modificação cristalina A1 de anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona.

[000117] A **Figura 7** representa a Isoterma de Absorção de Vapor de Água (25 °C) (SMS DVS 1) da modificação cristalina A1, tipo a, de

anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona.

[000118] A **Figura 8** representa a Isoterma de Absorção de Vapor de Água (25 °C) (SMS DVS 1) da modificação cristalina A1, tipo b, de anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona.

[000119] A **Figura 9** representa o difratograma de pó de raios X da modificação cristalina H1 de di-hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona.

[000120] A **Figura 10** representa dados da estrutura de raios X de cristal simples da modificação cristalina H1 de di-hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona.

[000121] A **Figura 11** representa o espectro de FT-IR da modificação cristalina H1 de di-hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona.

[000122] A **Figura 12** representa o perfil de varredura de DSC (Perkin-Elmer Diamond DSC, 5 K/min, 50 mL/min de gás de purga de nitrogênio) da modificação cristalina H1 de di-hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona.

[000123] A **Figura 13** representa o perfil de varredura de TGA (Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/min, 50 mL/min de gás de purga de nitrogênio) da modificação cristalina H1 de di-hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona.

[000124] A **Figura 14** representa a Isoterma de Absorção de Vapor de Água (25 °C) (SMS DVS Intrinsic) da modificação cristalina H1 de

di-hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona.

[000125] A **Figura 15** representa o difratograma de pó de raios X da modificação cristalina NF3 de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona.

[000126] A **Figura 16** representa o espectro de FT-IR da modificação cristalina NF3 de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona.

[000127] A **Figura 17** representa o espectro de FT-Raman da modificação cristalina NF3 de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona.

[000128] A **Figura 18** representa o perfil de varredura de DSC (Perkin-Elmer Diamond DSC, 5 K/min, 50 mL/min de gás de purga de nitrogênio) da modificação cristalina NF3 de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona.

[000129] A **Figura 19** representa o perfil de varredura de TGA (Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/min, 50 mL/min de gás de purga de nitrogênio) da modificação cristalina NF3 de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona.

[000130] A **Figura 20** representa a Isoterma de Absorção de Vapor de Água (25 °C) (SMS DVS Intrinsic) da modificação cristalina NF3 de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona.

[000131] A **Figura 21** representa o difratograma de pó de raios X da modificação cristalina NF5 de hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-

2H-piridazin-3-ona.

[000132] A **Figura 22** representa o perfil de varredura de DSC (Perkin-Elmer Diamond DSC, 5 K/min, 50 mL/min de gás de purga de nitrogênio) da modificação cristalina NF5 de hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona.

[000133] A **Figura 23** representa o perfil de varredura de TGA (Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/min, 50 mL/min de gás de purga de nitrogênio) da modificação cristalina NF5 de hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona.

[000134] A **Figura 24** representa a Isoterma de Absorção de Vapor de Água (25 °C) (SMS DVS Intrinsic) da modificação cristalina NF5 de hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona.

[000135] Mesmo sem detalhes adicionais, é admitido que uma detalhes na técnica será capaz de utilizar a descrição acima no escopo mais amplo. As modalidades preferidas devem por esse motivo meramente ser consideradas como descrição descritiva, que é absolutamente não limitante de qualquer modo.

[000136] Os conteúdos de todas as referências citadas são por meio deste incorporados através de referência em sua totalidade. A invenção é explicada em mais detalhe por meio dos seguintes exemplos sem, no entanto, ser restritas a estes.

EXEMPLOS

Exemplo 1:

[000137] Produção de anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona em sua modificação cristalina A1

Método 1

[000138] Aprox. 118 mg de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona (base livre) foram dissolvidos em aprox. 7 mL de 2-propanol quente. Depois da adição de aprox. 0,017 mL de solução de ácido fosfórico aquoso (85%), a precipitação ocorreu. A dispersão foi agitada durante 2 horas em temperatura ambiente, e subsequentemente filtrada. Os cristais resultantes foram secos sob vácuo em 70 °C.

¹H-RMN (d₆-DMSO): δ [ppm] = 2,50 (m, 4H + DMSO), 2,75 (t, 2H), 3,57 (t, 4H), 3,87 (s, 3H), 4,30 (t, 2H), 5,34 (s, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,21 (m, 2H), 8,28 (m, 1H), 8,65 (s, 2H).

[000139] Cromatografia de Íons: 19,3 % em peso de Fosfato (equivalente à relação de ácido:base molar de 1,14)

Método 2

[000140] Aprox. 500 mg de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona (base livre) foram dissolvidos em aprox. 10 mL de clorofórmio. Depois da adição de aprox. 2,1 mL de solução de ácido fosfórico etanólica (0,5 mmol/L), a dispersão foi agitada durante 1 h em temperatura ambiente. O precipitado resultante foi filtrado e os cristais colhidos foram secos sob vácuo em 70 °C.

¹H-RMN (d₆-DMSO): δ [ppm] = 2,55 (m, 4H), 2,80 (t, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 4,33 (t, 2H), 5,35 (s, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,23 (m, 2H), 8,30 (m, 1H), 8,65 (s, 2H).

[000141] Cromatografia de Íons: 14,9 % em peso de Fosfato (equivalente à relação de ácido:base molar de 0,88)

Método 3

[000142] Aprox. 354 g de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona (base livre)

foram dispersados em aprox. 450 mL de água DI em 23 °C. Depois da adição de aprox. 57,3 mL de solução de ácido fosfórico aquosa (85%), a dispersão foi aquecida a 50 °C, resultando em uma solução clara. A solução foi resfriada a 20 °C, e diluída com aprox. 1.2 L de acetona, resultando em cristalização. A dispersão foi agitada em 10 °C até que a cristalização fosse concluída. A dispersão foi deixada em temperatura ambiente durante diversos dias e subsequentemente resfriada a 5 °C e filtrada. Os cristais resultantes foram lavados com acetona e secos sob vácuo em 70 °C. Os cristais secos foram subsequentemente fervidos em etanol como dispersão durante 30 minutos, e filtrados da dispersão quente.

¹H-RMN (d₆-DMSO): δ [ppm] = 2,50 (m, 4H + DMSO), 2,74 (t, 2H), 3,58 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 4,32 (t, 2H), 5,34 (s, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,22 (m, 2H), 8,28 (m, 1H), 8,65 (s, 2H).

[000143] Cromatografia de Íons: 19,5 % em peso de Fosfato (equivalente à relação de ácido:base molar de 1,15)

Método 4

[000144] Aprox. 1,1 kg de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona (base livre) foram dispersados em aprox. 1,37 L de água DI em 23 °C. Depois da adição de aprox. 240 mL de solução de ácido fosfórico aquosa (85%), a dispersão foi aquecida a 50 °C, resultando em uma solução clara. A solução foi resfriada a 20 °C, e lentamente diluída com aprox. 1 L de acetona sob agitação, resultando em princípio de cristalização. Outros aprox. 3 L de acetona foram lentamente adicionados, resultando em uma dispersão branca, que foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A dispersão foi filtrada, e cristais resultantes foram lavados com Acetona e seco sob vácuo em 70 °C.

¹H-RMN (d₆-DMSO): δ [ppm] = 2,50 (m, 4H + DMSO), 2,74

(t, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 4,30 (t, 2H), 5,34 (s, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,22 (m, 2H), 8,28 (m, 1H), 8,64 (s, 2H).

[000145] Cromatografia de Íons: 16,8 % em peso de Fosfato (equivalente à relação de ácido:base molar de 0,99)

Método 5

[000146] Aprox. 100 g de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona (base livre) foram dispersados em aprox. 171,4 g de água DI em 23 °C. Depois da adição de aprox. 36,55 g de solução de ácido fosfórico aquosa (85%), a solução foi filtrada. O filtrado resultante foi diluído com aprox. 331,05 g de acetona, resultando em uma dispersão. A dispersão foi aquecida a 55 °C, resultando em uma solução clara. A solução foi resfriada a -10 °C com uma taxa de resfriamento definida de 0,3 K/min, resultando em uma dispersão, que foi pós-suspensa em -10 °C durante uma hora. A dispersão foi filtrada, e cristais resultantes foram lavados com acetona e secos sob vácuo em 70 °C.

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

[000147] Cromatografia de Íons: 17,7 % em peso de Fosfato (equivalente à relação de ácido:base molar de 1,04)

Método 6

[000148] Approx. 15,2 kg de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona (base livre) foram dispersos em aprox. 31 kg de água DI em $T < 30$ °C. Depois da adição de aprox. 5,5 kg de solução de ácido fosfórico aquosa (85%), a solução foi suspensa durante 30 minutos, e subsequentemente filtrada. O filtrado resultante foi diluído em 25 °C com aprox. 55,8 kg de

acetona, resultando em uma dispersão. A dispersão foi aquecida a 62 °C, resultando em uma solução clara. A solução foi resfriada a 50 °C (temperatura de jaqueta de termostato) com uma taxa de resfriamento definida de 0,1 K/min, e suspensa durante aprox. 6,5 horas, até que uma dispersão turva foi resultando. A dispersão foi também resfriada a -10 °C (temperatura de jaqueta de termostato) com uma taxa de resfriamento definida de 0,1 K/min, e pós-suspensa durante aprox. 1 hora nesta temperatura. A dispersão foi filtrada, e os cristais resultantes foram lavados com acetona e secos sob vácuo em 70 °C.

¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ = 8,65 (s, 2H), 8,35 a 8,26 (m, 1H), 8,25 a 8,19 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,81 (d, J = 9,6, 1H), 7,53 a 7,38 (m, 2H), 7,06 (d, J = 9,6, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,33 (t, J = 5,5, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,69 a 3,52 (m, 4H), 2,82 (t, J = 5,4, 2H), 2,64 a 2,53 (m, 4H).

[000149] Cromatografia de Íons: 17,1 % em peso de Fosfato (equivalente à relação de ácido:base molar de 1,01)

Exemplo 2:

[000150] Produção de di-hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona em sua modificação cristalina H1

Método 1

[000151] Aprox. 400 mg de anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona em sua modificação cristalina A1 foram dispersados em uma placa de Petri e armazenados em um dessecador fechado sobre água DI pura (atmosfera de umidade relativa a 100%) durante 2 semanas.

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

[000152] Cromatografia de Íons: 17,1 % em peso de Fosfato (equivalente à relação de ácido:base molar de 1,08 com base em sal de fosfato com teor de água observado tal como especificado abaixo).

[000153] Titulação de Karl-Fischer: 6,5 % em peso de água.

Método 2

[000154] Aprox. 45 mg de anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona em sua modificação cristalina A1 foram dispersos em aprox. 0,2 mL de uma mistura binária de água DI/etanol (1:1, v/v), e agitados como suspensão em 50 °C em 1.000 rpm durante 7 dias. A dispersão foi em seguida filtrada e cristais resultantes foram secos em condições ambientes no filtro.

Método 3

[000155] Aprox. 45 mg de anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona em sua modificação cristalina A1 foram dispersos em aprox. 0,2 mL de uma mistura binária de água DI/metanol (1:1, v/v), e agitados como suspensão em 50 °C em 1.000 rpm durante 7 dias. A dispersão foi em seguida filtrada e cristais resultantes foram secos em condições ambientes no filtro.

Método 4

[000156] Aprox. 50 mg de anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona em sua modificação cristalina A1 foram dispersos em aprox. 0,2 mL de uma mistura binária de água DI/2-propanol (1:1, v/v), e agitados como suspensão em 50 °C em 1.000 rpm durante 7 dias. A dispersão foi em seguida filtrada e cristais resultantes foram secos em condições ambientes no filtro.

Método 5

[000157] Aprox. 30 mg de anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-

metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona em sua modificação cristalina A1 foram dispersos em aprox. 0,2 mL de uma mistura binária de água DI/acetona (1:1, v/v), e agitados como suspensão em 50 °C em 1.000 rpm durante 7 dias. A dispersão foi em seguida filtrada e cristais resultantes foram secos em condições ambientes no filtro.

Método 6

[000158] Aprox. 65 mg de anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona em sua modificação cristalina A1 foram dispersos em aprox. 0,2 mL de uma mistura binária de água DI/THF (1:1, v/v), e agitados como suspensão em 50 °C em 1.000 rpm durante 7 dias. A dispersão foi em seguida filtrada e cristais resultantes foram secos em condições ambientes no filtro.

Método 7

[000159] Aprox. 50 mg de anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona em sua modificação cristalina A1 foram dispersos em aprox. 0,15 mL de uma mistura binária de água DI/acetonitrila (1:1, v/v), e agitados como suspensão em 50 °C em 1.000 rpm durante 7 dias. A dispersão foi em seguida filtrada e cristais resultantes foram secos em condições ambientes no filtro.

Exemplo 3:

[000160] Produção de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona em sua modificação cristalina NF3

Método 1

[000161] Aprox. 30 mg de anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona em sua modificação cristalina A1 foram dissolvidos

em aprox. 3 mL de uma mistura binária de água DI/etanol (1:1, v/v). A cristalização ocorreu na evaporação do solvente em condições ambientes. Os cristais foram isolados por filtração e secos em condições ambientes no filtro.

Método 2

[000162] Aprox. 155 mg de anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona em sua modificação cristalina A1 foram dissolvidos em aprox. 15 mL de uma mistura binária de água DI/1,4-dioxano (1:1, v/v). A cristalização ocorreu na evaporação do solvente em 50 °C. Os cristais foram isolados por filtração e secos em condições ambientes no filtro.

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

[000163] Cromatografia de Íons: 16,0 % em peso de Fosfato (equivalente à relação de ácido:base molar de 0,94).

Exemplo 4:

[000164] Produção de hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona em sua modificação cristalina NF5

Método 1

[000165] Aprox. 100 mg de anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona em sua modificação cristalina A1 foram dissolvidos em aprox. 1 mL de uma mistura binária de água DI/metanol (1:1, v:v). A solução foi aquecida a 60 °C, e simultaneamente evacuada para rápida evaporação do solvente. O precipitado resultante foi dispersado como um pó em uma placa de Petri, e subsequentemente incubado

em uma dessecador selado sobre solução de sal saturada de KNO_3 (94% RH) durante diversos dias.

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

[000166] Cromatografia de Íons: 14,8 % em peso de Fosfato (equivalente à relação de ácido:base molar de 0,94 com base em sal de fosfato com teor de água observado tal como especificado abaixo).

[000167] Titulação de Karl-Fischer: 7,3 % em peso de água.

Método 2:

[000168] Aprox. 100 mg de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona em sua modificação cristalina NF3 foram dispersados como um pó em uma placa de Petri, e subsequentemente incubados em um dessecador selado sobre solução de sal saturada de KNO_3 (94% RH) durante diversos dias.

Exemplo 5:

[000169] Caracterização estrutural e físico-química de anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona em sua modificação cristalina A1

[000170] Um padrão de Difração de Pó de Raios X (XRD) de modificação cristalina A1 foi obtido por técnicas padrões tal como descrito em European Pharmacopeia, 6th Edition, chapter 2.9.33. A modificação cristalina A1 é caracterizada pelo difratograma de pó de raios X (radiação de $\text{Cu-K}\alpha_1$, λ = 1,5406 Å, difratômetro Stoe StadiP 611 KL.) representado na Figura 1.

[000171] A modificação cristalina A1 é caracterizada pelos seguintes dados de XRD:

Lista de pico de difratograma de pó de raios X:

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

[000172] Os dados da estrutura de raios X de cristal simples foram obtidos em modificação cristalina A1 também (difratômetro XCalibur de Oxford Diffraction equipado com monocromador de grafite e Detector CCD usando radiação de Mo K α em 301 K). A estrutura de cristal simples de modificação cristalina A1 observada ao longo do eixo b é representada na Figura 2.

[000173] Modificação cristalina A1 cristaliza no grupo de espaço monoclinico C2/c com os parâmetros de treliça $a = 55,1$ Å, $b = 7,9$ Å, $c = 12,2$ Å, e $\beta = 102.2^\circ$ (com $\alpha = \gamma = 90^\circ$). Da estrutura de cristal simples ele é óbvio que modificação cristalina A1 representa uma anidrosa forma.

[000174] A modificação cristalina A1 foi também caracterizada por

espectroscopia de IR e Raman. Os espectros de FT-Raman e FT-IR foram obtidos por técnicas padrões tal como descrito no European Pharmacopeia, 6th Edition, chapter 2.02.24 e 2.02.48. Para medição dos espectros de FT-IR e FT-Raman uma espectrômetro Bruker Vetor 22 e um Bruker RFS 100 foram usados. Os espectros de FT-IR foram corrigidos pela linha de base usando *software* Bruker OPUS. Os espectros de FT-Raman foram normalizados por vetor usando o mesmo *software*.

[000175] Um espectro de FT-IR foi obtido usando uma pélete de KBr como técnica de preparação de amostra. O espectro de FT-IR é representado na Figura 3 e as posições de faixa são dadas abaixo.

Posições de faixa de IR de modificação cristalina A1 ± 2 cm⁻¹ (intensidade relativa*)

2949 cm⁻¹ (w), 2885 cm⁻¹ (w), 2368 cm⁻¹ (w, ampla), 1661 cm⁻¹ (s), 1603 cm⁻¹ (s), 1549 cm⁻¹ (m), 1446 cm⁻¹ (s), 1429 cm⁻¹ (s), 1283 cm⁻¹ (s), 1261 cm⁻¹ (m), 1226 cm⁻¹ (m), 1132 cm⁻¹ (s), 1068 cm⁻¹ (s), 945 cm⁻¹ (s), 854 cm⁻¹ (s), 713 cm⁻¹ (m)

*"s" = forte (transmitância ≤ 50 %), "m" = média (50 % < transmitância ≤ 70 %), "w" = fraca (transmitância > 70 %)

[000176] Um espectro de FT-Raman é representado na Figura 4 e as posições de faixa são dadas abaixo.

As posições de faixa de Raman de modificação cristalina A1 ± 2 cm⁻¹ (intensidade relativa*):

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

*"s" = forte (intensidade de Raman relativa $\geq 0,04$), "m" = média (0,04 > intensidade de Raman relativa $\geq 0,02$), "w" = fraca (intensidade de Raman relativa < 0,02)

Modificação cristalina A1 é uma forma anidrosa cristalina,

que é também caracterizada pelas seguintes propriedades físicas:

[000177] O comportamento térmico mostra um pico de fusão em aprox. 207 °C, com uma perda de massa muito pequena até a temperatura de fusão. O perfil de DSC (Perkin-Elmer Diamond DSC, 5 K/min, gás de purga de nitrogênio 50 mL/min) e perfil de TGA (Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/min, gás de purga de nitrogênio 50 mL/min) são exibidos na Figura 5 e 6, respectivamente.

[000178] O comportamento de Absorção de Vapor de Água mostra pequenos níveis de absorção de água na adsorção na faixa de 0 a 70% de umidade relativa (RH) (modificação cristalina A, tipo a) e 0 a 90% de RH (modificação cristalina A, tipo b), respectivamente. Níveis de absorção de água evidentes são observados acima de 70% de RH (modificação cristalina A tipo a) e acima de 90% de RH (modificação cristalina A tipo b), respectivamente, que resulta em formação de modificação cristalina H1 de di-hidrato (níveis de absorção de água de aprox. 6 % em peso) em umidade relativa (RH) elevada. As Isotermas de Absorção de Vapor de Água [Isoterma de Absorção de Vapor de Água (25 °C) (SMS DVS 1)] da modificação cristalina A1 (tipos a e b) são exibidas na Figura 7 e 8, respectivamente.

Exemplo 6:

Caracterização estrutural e físico-química de di-hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona em sua modificação cristalina H1

[000179] Um padrão de Difração de Raio X de Pó (XRD) de modificação cristalina H1 foi obtido por técnicas padrões como descrito na Farmacopeia Europeia, 6a. Edição, capítulo 2.9.33. Modificação cristalina H1 é caracterizado pelo difractômetro de pó de raio X (radiação de Cu-K α_1 , λ = 1.5406 Å, difractômetro Stoe StadiP 611 KL) representado na Figura 9.

Modificação cristalina H1 é caracterizada pelos seguintes dados de XRD:

[000180] Lista de pico de difractograma de raio X de pó:

Pico No.	d/Å	°2θ (radiação de Cu-K α_1) $\pm$ 0,1°	Indexação (h, k, l)
1	28, 42	3, 1	(1, 0, 0)
2	9, 40	9, 4	(3, 0, 0)
3	6, 13	14, 4	(0, 0, 2)
4	6, 01	14, 7	(2, 1, 1)
5	5, 89	15, 0	(1, 0, 2)
6	4, 97	17, 8	(3, 0, 2)
7	4, 77	18, 6	(4, 1, 1)
8	4, 71	18, 8	(6, 0, 0)
9	4, 64	19, 1	(5, 1, 0)
10	3, 89	22, 8	(2, 2, 0)
11	3, 83	23, 2	(-1, 2, 1)
12	3, 73	23, 8	(-2, 2, 1)
13	3, 38	26, 4	(0, 2, 2)
14	3, 33	26, 8	(-4, 1, 3)
15	3, 22	27, 6	(-3, 2, 2)

[000181] Os dados de Estrutura de Raio X de Cristal Único foram obtidos sobre modificação cristalina H1 também (Difratômetro XCalibur de Oxford Diffraction equipado com monocromador grafite e Detector CCD usando radiação Mo K α a 301 K). A estrutura de cristal único de modificação cristalina H1 é representada na Figura 10.

[000182] A modificação cristalina H1 cristaliza-se no grupo de espaço monoclinico $P2_1/C$ com os parâmetros de treliça $a = 28,2$ Å, $b = 8,1$ Å, $c = 12,3$ Å, e $\beta = 94,1^\circ$ (com $\alpha = \gamma = 90^\circ$). A partir da estrutura de cristal único é óbvio que a modificação cristalina H1 representa um di-hidrato estequiométrico

[000183] A modificação cristalina H1 foi também caracterizada por espectroscopia de IR. Espectros de FT-IR foram obtidos por técnicas padrões como descrito na Farmacopeia Europeia, 6a. Edição, capítulo 2.02.24 e 2.02.48. Para medição dos espectros de FT-IR um espectrômetro Bruker Vector 22 foi usado. Os espectros de FT-IR foram corrigidos na linha de base usando o *software* Bruker OPUS.

[000184] Um espectro de FT-IR foi obtido usando uma pélete de KBr como técnica de preparação de amostra. O espectro de FT-IR é representado na Figura 11 e as posições de faixa são dadas abaixo.

Posições de faixa de IR da modificação cristalina H1 $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ (intensidade relativa*)

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

*"s" = forte (transmitância $\leq 50 \%$), "m" = média ($50 \% < \text{transmitância} \leq 70 \%$), "w" = fraca (transmitância $> 70 \%$)

[000185] Espectroscopia FT-Raman de modificação cristalina H1 mostra um espectro idêntico para a modificação cristalina A1, visto que a desidratação de água de hidrato ocorre como uma consequência da excitação a laser.

A modificação cristalina H1 é uma forma de di-hidrato cristalina, que é também caracterizada pelas seguintes propriedades físicas:

[000186] O comportamento térmico mostra a desidratação de água de hidrato de aproximadamente 30 a 120 °C em aquecimento, com subsequente fusão da forma anidrosa em aproximadamente 208 °C. Perfil DSC (Perkin-Elmer Diamond DSC, 5 K/min, gás de purga de nitrogênio 50 mL/min) e perfil TGA (Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/min, gás de purga de nitrogênio 50 mL/min) são mostrados na Figura 12 e

13, respectivamente.

[000187] Comportamento de Absorção de Vapor de Água mostra a perda de água de hidrato <40% umidade relativa (RH), com nova conversão no na modificação cristalina H1 do di-hidrato em adsorção >70% RH. A isoterma de Absorção de Vapor de Água (25 °C) de Forma H1 é mostrada abaixo. A isoterma de Absorção de Vapor de Água [Isoterma de Absorção de Vapor de Água (25 °C) (SMS DVS Intrínscico)] de modificação cristalina H1 é mostrada na Figura 14.

Example 7:

Caracterização estrutural e físico-química de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona em sua modificação cristalina NF3

[000188] Um padrão de Difração de Raio X de Pó (XRD) de modificação cristalina NF3 foi obtido por técnicas padrões como descrito na Farmacopeia Europeia, 6a. Edição, capítulo 2.9.33. A modificação cristalina NF3 é caracterizada pelo difractômetro de pó de raio X (radiação de Cu-K α_1 , $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$, difractômetro Stoe StadiP 611 KL) representado na Figura 15.

A modificação cristalina NF3 é caracterizada pelos seguintes dados de XRD:

Lista de pico de difractograma de raio X de pó:

Pico No.	d/Å	°2 θ (radiação Cu-K α_1) $\pm 0,1^\circ$
1	27,30	3,2
2	13,62	6,5
3	9,02	9,8
4	6,71	13,2
5	6,11	14,5
6	5,79	15,3
7	5,57	15,9

9	5,32	16,7
9	5,05	17,5
10	4,81	18,4
11	4,58	19,4
12	4,12	21,6
13	4,04	22,0
14	3,84	23,1
15	3,75	23,7
16	3,69	24,1
17	3,37	26,4
18	3,16	28,3

[000189] A modificação cristalina NF3 foi também caracterizada por IR- e espectroscopia Raman. Espectros de FT-Raman e FT-IR foram obtidos por técnicas padrões como descrito na Farmacopeia Europeia, 6a. Edição, capítulo 2.02.24 e 2.02.48. Para medição dos Espectros de FT-IR e FT-Raman um Espectrômetro Bruker Vector 22 e um Bruker RFS 100 foram usados. Os espectros de FT-IR foram corrigidos na linha de base usando o *software* Bruker OPUS. Os espectros de FT-Raman foram normalizados por vetor usando o mesmo *software*.

[000190] Um espectro de FT-IR foi obtido usando uma pélete de KBr como técnica de preparação de amostra. O espectro de FT-IR é representado na Figura 16 e as posições de faixa são dadas abaixo.

Posições de faixa de IR da modificação cristalina NF3 ± 2 cm^{-1} (intensidade relativa*)

2949 cm^{-1} (m), 2873 cm^{-1} (w), 2365 cm^{-1} (w, amplo), 1661 cm^{-1} (s), 1602 cm^{-1} (s), 1549 cm^{-1} (m), 1445 cm^{-1} (s), 1430 cm^{-1} (s), 1280 cm^{-1} (s), 1262 cm^{-1} (m), 1226 cm^{-1} (m), 1132 cm^{-1} (s), 1072 cm^{-1} (s), 944 cm^{-1} (s), 851 cm^{-1} (s), 713 cm^{-1} (m)

*"s" = forte (transmitância ≤ 50 %), "m" = média (50 % < transmitância ≤ 70 %), "w" = fraca (transmitância > 70 %)

[000191] Um espectro de FT-Raman é representado na Figura 17 e as posições de faixa são dadas abaixo.

Posições de faixa Raman da modificação cristalina NF3 ± 2 cm^{-1} (intensidade relativa*):

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

*"s" = forte (intensidade Raman relativa $\geq 0,04$), "m" = média ($0,04 >$ intensidade Raman relativa $\geq 0,02$), "w" = fraca (intensidade Raman relativa $< 0,02$)

[000192] Modificação cristalina NF3 é uma forma cristalina, mais provavelmente uma forma de anidrato, que é também caracterizada pelas seguintes propriedades físicas:

[000193] O comportamento térmico mostra dois eventos exotérmicos em aproximadamente 100 a 130 °C e 180 a 190 °C, seguidos por um pico de fusão em aproximadamente 208 °C, com uma pequena perda de massa de aproximadamente 1,5 % peso até a temperatura de fusão. Perfil DSC (Perkin-Elmer Diamond DSC, 5 K/min, gás de purga de nitrogênio 50 mL/min) e perfil TGA (Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/min, gás de purga de nitrogênio 50 mL/min) são mostrados na Figura 18 and 19, respectivamente.

[000194] O comportamento de Absorção de Vapor de Água mostra pequenos níveis de absorção de água na adsorção na faixa de 0 a 70% de umidade relativa (RH). Os níveis de absorção de água evidentes são observados acima de 70% de RH, que resulta em formação de modificação de di-hidrato cristalina NF5 (níveis de absorção de água de aprox. 5 a 6 % em peso) em umidade relativa (RH) elevada. Uma Isoterma de Absorção de Vapor de Água [Isoterma de Absorção de Vapor de Água (25 °C) (SMS DVS Intrinsic)] da modificação cristalina NF3 é exibida na Figura 20.

Exemplo 8:

[000195] Caracterização estrutural e físico-química de hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona em sua modificação cristalina NF5.

[000196] Um padrão de Difração de Pó de Raios X (XRD) de modificação cristalina NF5 foi obtido por técnicas padrões tal como descrito em European Pharmacopeia, 6th Edition, chapter 2.9.33. A modificação cristalina NF5 é caracterizada pelo difratograma de pó de raios X (radiação de Cu-K α_1 , $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$, difratômetro Stoe StadiP 611 KL.) representado na Figure 21.

No. do Pico	d/Å	°2 θ (radiação de Cu-K α_1) $\pm 0,1^\circ$
1	28,54	3,1
2	9,41	9,4
3	6,37	13,9
4	6,10	14,5
5	5,98	14,8
6	5,82	15,2
7	5,62	15,7
9	5,32	16,6
9	5,13	17,3
10	4,96	17,9
11	4,80	18,5
12	4,69	18,9
13	4,63	19,2
14	4,48	19,8
15	4,02	22,1
16	3,90	22,8
17	3,85	23,1
18	3,73	23,9
19	3,38	26,3
20	3,32	26,8
21	3,23	27,6

[000197] A modificação cristalina NF5 é uma forma de hidrato cristalina, que é também caracterizada pelas seguintes propriedades físicas:

[000198] o comportamento térmico mostra a desidratação de água de hidrato de aprox. 30 a 100 °C em aquecimento, com subsequente fusão da forma anidrosa em aprox. 210 °C. O perfil de DSC (Perkin-Elmer Diamond DSC, 5 K/min, 50 mL/min de gás de purga de nitrogênio) e perfil de TGA (Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/min, 50 mL/min de gás de purga de nitrogênio) são exibidos na Figura 22 e 23, respectivamente.

[000199] O comportamento de Absorção de Vapor de Água mostra a perda de água de hidrato <40% de umidade relativa (RH), com reconversão à modificação cristalina NF5 de hidrato na adsorção >70% de RH. A isoterma de Absorção de Vapor de Água (25 °C) da Forma NF5 é exibida abaixo. A isoterma de absorção de Vapor de Água [Isoterma de Absorção de Vapor de Água (25 °C) (SMS DVS Intrinsic)] de modificação cristalina NF5 é exibida em Figura 24.

Exemplo 9:

[000200] A determinação da solubilidade de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona

[000201] Para a determinação de solubilidade, 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona (base livre) e seu sal de di-hidrogenofosfato são pesados em um Frasco GC, 300 µL do meio de solvente são adicionados para resultar em uma concentração possível máxima de 10mg/mL. A mistura é agitada em 1.000 rpm em uma placa de agitação magnética em temperatura ambiente. No ponto de amostragem 100 µL da solução/suspensão respectiva são transferidos a uma cápsula Eppendorff de 500 µL e são centrifugados durante 5 min em 14.000

rpm. O centrifugado é analisado através de HPLC (diluição pode ser necessária antes da análise).

[000202] A Tabela 1 mostra a solubilidade da base livre de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona e seu correspondente sal de di-hidrogenofosfato em água, medida depois de 1 e 2 horas.

Tabela 1

	Ponto de Amostra 1h		Ponto de Amostra 2h	
	Solubilidade [mg/mL]	valor de pH	Solubilidade [mg/mL]	valor de pH
base livre	0,167	n.d.	0,156	n.d.
di- hidrogenofosfato	9,863	3,91	> 10	3,97

[000203] Os resultados claramente demonstram a solubilidade significativamente elevada de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona em soluções aquosas comparado a sua base livre.

Exemplo 10:

Os experimentos de conversão de suspensão competitiva de modificações cristalinas A1 e NF3 de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona em solventes orgânicos.

[000204] Aproximadamente 10 mg de modificação cristalina A1 de anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona e 10 mg de modificação cristalina NF3 de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona foram misturados como combinação em pó, e dispersados em 1 mL de solvente orgânico em 4 mL de frascos de vidro com cápsulas seladas de PTFE. Os bastões de agitação

revestidos por PTFE foram inseridos nas dispersões antes de selagem dos frascos. As dispersões foram agitadas em frascos fechados durante 5 dias, usando um agitador magnético, em 25 °C e 50 °C, respectivamente. Os resíduos em estado sólido foram filtrados, e analisados por XRD para monitorar a forma mórfica depois da suspensão do solvente.

[000205] Os resultados dos experimentos de conversão de suspensão competitiva são compilados na Tabela 2.

Tabela 2

Suspensão em	Misturas A1+NF3 (aprox. 1:1, p/p)	
	Resíduo 25 °C, 5 d	Resíduo 50 °C, 5 d
Acetona	A1	A1
Etanol	A1	A1
1,4-Dioxano	A1	A1
THF	A1 + fração NF3 muito pequena	A1

[000206] Em ambas as temperaturas, a modificação cristalina A1 é obtida como forma única ou preferida no término dos experimentos de suspensão partindo de misturas de 1:1 binárias das formas A1 e NF3, claramente demonstrando que A1 pode ser considerada como forma mais estável.

Exemplo 11:

[000207] Um experimento de conversão de suspensão competitiva de modificações cristalinas A1 e NF5 de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona em água.

[000208] Aproximadamente 20 mg de anidrato de modificação cristalina A1 de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona e 20 mg de modificação cristalina NF5 de hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-

benzil}-2H-piridazin-3-ona foram misturados como combinação em pó, e dispersados em 0,3 mL de água em um frasco de vidro de 4 mL com uma cápsula selada de PTFE. Um bastão de agitação revestido por PTFE foi inserido na dispersão antes da selagem do frasco. A dispersão foi agitada em frasco fechado durante 12 dias, usando um agitador magnético, em 25 °C. O resíduo em estado sólido foi filtrado, e analisado por XRD para monitorar a forma mórfica depois da suspensão do solvente.

[000209] O resultado do experimento de conversão de suspensão competitiva é compilado na Tabela 3.

Tabela 3

Suspensão em	Misturas A1+NF5 (aprox. 1:1, p/p)
	Resíduo 25 °C, 12 d
Água	NF5 + frações muito pequenas de A1

[000210] Os experimentos mostram que a suspensão aquosa prolongada de modificações A1 e NF5 em 25 °C resulta em forma de hidrato NF5 como forma preferida, claramente mostrando que NF5 é a forma mais estável em um sistema de dispersão aquoso.

Exemplo 12:

[000211] Um experimento de conversão de suspensão competitiva de modificações cristalinas H1 e NF5 de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona em água.

[000212] Aproximadamente 20 mg de modificação cristalina H1 de di-hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona e 20 mg de modificação cristalina NF5 de hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona foram misturados como combinação em pó,

e dispersados em 0,3 mL de água em um frasco de vidro de 4 mL com uma cápsula selada de PTFE. Um bastão de agitação revestido de PTFE foi inserido na dispersão antes de selagem do frasco. A dispersão foi agitada em frasco fechado durante 12 dias, usando um agitador magnético, em 25 °C. O resíduo em estado sólido foi filtrado, e analisado por XRD para monitorar a forma mórfica depois da suspensão do solvente.

O resultado do experimento de conversão de suspensão competitiva é compilado na Tabela 4.

Tabela 4

Suspensão em	Misturas H1+NF5 (aprox. 1:1, p/p)
	Resíduo 25 °C, 12 d
Água	H1

[000213] Os experimentos mostram que a suspensão aquosa prolongada de modificações H1 e NF5 em 25 °C resulta em forma de di-hidrato H1 como forma preferida, claramente mostrando que H1 é uma forma estável em um sistema de dispersão aquoso.

Exemplo 13:

[000214] Um experimento de conversão de suspensão competitiva de modificações cristalinas H1 e NF3 de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona em água.

[000215] Aproximadamente 10 mg de modificação cristalina H1 de di-hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona e 10 mg de modificação cristalina NF3 de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona foram misturados como combinação em pó, e dispersados em 0,2 mL de água em um frasco de vidro de 4 mL com uma cápsula selada de PTFE. Um bastão de agitação revestido de

PTFE foi inserido na dispersão antes de selagem do frasco. A dispersão foi agitada em frasco fechado durante 5 dias, usando um agitador magnético, em 25 °C. O resíduo em estado sólido foi filtrado, e analisado por XRD para monitorar a forma mórfica depois da suspensão do solvente.

[000216] O resultado do experimento de conversão de suspensão competitiva é compilado na Tabela 5.

Tabela 5

Suspensão em	Misturas H1+NF3 (aprox. 1:1, p/p)
	Resíduo 25 °C, 5 d
Água	H1

[000217] Os experimentos mostram que a suspensão aquosa prolongada de modificações H1 e NF3 em 25 °C resulta em forma de di-hidrato H1 como forma preferida, claramente mostrando que H1 é uma forma mais estável em um sistema de dispersão aquoso.

Exemplo 14:

[000218] Determinações de solubilidade cinética de formas cristalinas A1 (anidrato) e NF3 de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona em uma mistura de 30:70 (v:v) de água:acetona depois de 2 horas.

[000219] Aproximadamente 70 mg de modificação cristalina A1 de anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona foram dispersados em 1 mL de uma mistura binária de água:acetona (30:70, v:v) em um frasco Whtamn Uniprep Syringeless Filter de 5 mL. A dispersão foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas em 450 rpm. Depois da filtragem da dispersão depois de 2 horas, o filtrado é analisado através de HPLC (diluição pode ser necessária antes da análise). O resíduo em estado sólido é analisado por Difração de Pó

de Raios X (PXRD).

[000220] Os resultados da determinação de solubilidade cinética em água:acetona são compilados na Tabela 6.

Tabela 6

Forma	Solubilidade de água:acetona (30:70, v:v) depois de 2h [mg/mL]	SS Resíduo
A1	18,2	H1
NF3	10,6	H1+NF5

[000221] Ambas as formas anidrosas sofrem conversão à forma de di-hidrato H1 (em mistura com forma de hidrato NF5 no caso da forma NF3). Os níveis de solubilidade correspondentes claramente mostram que a forma NF3 exibe um nível de solubilidade menor depois de 2 horas do que a forma A1.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona, em sua modificação cristalina A1 e que apresenta os seguintes dados de XRD:

Forma A1:

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

e apresentando picos na banda de IR band a 2949 cm⁻¹, 2885 cm⁻¹, 2368 cm⁻¹, 1661 cm⁻¹, 1603 cm⁻¹, 1549 cm⁻¹, 1446 cm⁻¹, 1429 cm⁻¹, 1283 cm⁻¹, 1261 cm⁻¹, 1226 cm⁻¹, 1132 cm⁻¹, 1068 cm⁻¹, 945 cm⁻¹, 854 cm⁻¹ e 713 cm⁻¹.

2. Composto, caracterizado pelo fato de que é di-hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona, na sua modificação cristalina H1, apresentando desidratação de água hidratada de

aproximadamente 30-120°C sob aquecimento, com posterior fusão da forma anidra a aproximadamente 208° C, e o qual apresenta ainda os seguintes dados de XRD:

Forma H1:

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

e apresentando posições de banda IR a 2984 cm⁻¹, 2944 cm⁻¹, 2451 cm⁻¹, 1661 cm⁻¹, 1603 cm⁻¹, 1548 cm⁻¹, 1446 cm⁻¹, 1430 cm⁻¹, 1277 cm⁻¹, 1260 cm⁻¹, 1226 cm⁻¹, 1124 cm⁻¹, 1040 cm⁻¹, 940 cm⁻¹, 852 cm⁻¹ e 713 cm⁻¹,

3. Composto, caracterizado pelo fato de que é hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona em sua modificação cristalina NF5 e que apresenta picos de XRD compreendendo 13,9°, 15,7°, 16,6°, 17,3°, 19,8°, e 22,1° 2θ (todos ± 0,1° 2θ, usando radiação de Cu-Kα₁), apresentando desidratação de água hidratada de

aproximadamente 30-100°C sob aquecimento, com posterior fusão da forma anidra a aproximadamente 210° C, o qual apresenta ainda seguintes dados de XRD:

Forma NF5:

No. do Pico	d/Å	°2θ (radiação de Cu-Kα₁) ± 0,1°
1	28,54	3,1
2	9,41	9,4
3	6,37	13,9
4	6,10	14,5
5	5,98	14,8
6	5,82	15,2
7	5,62	15,7
9	5,32	16,6
9	5,13	17,3
10	4,96	17,9
11	4,80	18,5
12	4,69	18,9
13	4,63	19,2
14	4,48	19,8
15	4,02	22,1
16	3,90	22,8
17	3,85	23,1
18	3,73	23,9
19	3,38	26,3
20	3,32	26,8
21	3,23	27,6

4. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3.

5. Composição farmacêutica, de acordo com a

reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que compreende ainda pelo menos um composto adicional selecionado do grupo consistindo em excipientes fisiologicamente aceitáveis, auxiliares, adjuvantes, diluentes, veículos e/ou substâncias farmacologicamente ativas adicionais diferentes dos compostos, como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 3.

6. Medicamento, caracterizado pelo fato de que compreende pelo menos um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, ou uma composição farmacêutica, como definida na reivindicação 4 ou 5.

7. Medicamento, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que é para uso no tratamento e/ou profilaxia de condições fisiológicas e/ou patofisiológicas, que são causadas, mediadas e/ou propagadas pela inibição, regulação e/ou modulação de transdução de sinal de quinases, em particular pela inibição de tirosina quinases, de preferência Met-quinase.

8. Medicamento, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que é para uso no tratamento e/ou profilaxia de condições fisiológicas e/ou patofisiológicas selecionadas do grupo consistindo em: "câncer, tumor, tumores malignos, tumores benignos, tumores sólidos, sarcomas, carcinomas, distúrbios hiperproliferativos, carcinoides, sarcomas de Ewing, sarcomas de Kaposi, tumores cerebrais, tumores originando do cérebro e/ou do sistema nervoso e/ou das meninges, gliomas, glioblastomas, neuroblastomas, câncer do estômago, câncer renal, carcinomas de células de rim, câncer de próstata, carcinomas de próstata, tumores de tecido conjuntivo, sarcomas de tecido mole, tumores do pâncreas, tumores hepáticos, tumores da cabeça, tumores do pescoço, câncer laríngeo, câncer esofágico, câncer da tireoide, osteossarcomas, retinoblastomas, timoma, câncer testicular, câncer de pulmão, adenocarcinoma de

pulmão, carcinoma de pulmão de célula pequena, carcinomas brônquicos, câncer de mama, carcinomas de mama, câncer intestinal, tumores colorretais, carcinomas do cólon, carcinomas do reto, tumores ginecológicos, tumores do ovário/tumores ovarianos, câncer uterino, câncer cervical, carcinomas da cérvix, câncer de corpo do útero, carcinomas do corpo, carcinomas do endométrio, câncer da bexiga urinária, câncer do trato urogenital, câncer de bexiga, câncer de pele, tumores epiteliais, carcinoma epitelial escamoso, basaliomas, espinaliomas, melanomas, melanomas intraoculares, leucemias, leucemia de monócito, leucemias crônicas, leucemia mielótica crônica, leucemia linfática crônica, leucemias agudas, leucemia mielótica aguda, leucemia linfática aguda e/ou linfomas".

9. Kit, caracterizado pelo fato de que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, e/ou pelo menos uma composição farmacêutica, como definida na reivindicação 4 ou 5, e uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos uma substância farmacologicamente ativa adicional diferente dos compostos, como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 3.

10. Processo para fabricação de modificação cristalina A1, como definida na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

(a) dissolução ou dispersão de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona (base livre) ou um ou mais sais desta em um solvente ou uma mistura de solvente, de preferência 2-propanol ou clorofórmio, opcionalmente sob agitação;

(b) conversão de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona (base livre) ou um ou mais sais desta no correspondente sal de di-

hidrogenofosfato por adição de solução de ácido fosfórico aquosa ou etanólica, opcionalmente sob agitação;

(c) agitação da dispersão resultante da etapa (b) em temperatura ambiente durante uma ou mais horas ou dias, de preferência durante 1 ou 2 horas;

(d) recuperação do anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona precipitado por filtragem, opcionalmente lavagem subsequente com um solvente ou uma mistura de solvente, e opcionalmente secagem subsequente, de preferência a vácuo, opcionalmente em temperatura elevada T, de preferência 30°C a 95°C, mais preferivelmente 70°C.

11. Processo para fabricação de modificação cristalina A1, como definida na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

(a) dispersão de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona (base livre) ou um ou mais sais da mesma em um solvente ou uma mistura de solvente, de preferência em água, e adição de solução de ácido fosfórico aquosa, opcionalmente sob agitação;

(b) aquecimento da dispersão resultante de etapa (a) até temperatura elevada T1, de preferência 30°C a 95°C, mais preferivelmente 50°C, opcionalmente sob agitação, e resfriamento da solução resultante, de preferência a 0°C a 40°C, mais preferivelmente a 20°C, opcionalmente sob agitação, antes da diluição dela com um solvente ou uma mistura de solvente, de preferência acetona, opcionalmente sob agitação;

(c) agitação da dispersão resultante de etapa (b) em 0°C a 40°C, de preferência 10°C, até que a cristalização esteja concluída e/ou incubação dela em temperatura ambiente durante uma ou mais

horas ou dias, opcionalmente sob agitação;

(d) recuperação do anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona precipitado por filtração, opcionalmente resfriamento da dispersão resultante da etapa (c) a 0°C a 20°C, de preferência 5°C, antes de filtração opcionalmente sob agitação, opcionalmente lavagem subsequente com um solvente ou uma mistura de solvente, de preferência acetona, e opcionalmente secagem subsequente, de preferência a vácuo, opcionalmente em temperatura elevada T2, de preferência 30°C a 95°C, mais preferivelmente 70°C;

(e) opcionalmente, ebulição dos cristais secos resultantes da etapa (d) em um solvente ou uma mistura de solvente, de preferência etanol, como dispersão durante um ou mais minutos, de preferência 30 minutos, e recuperação deles por filtração da dispersão quente.

12. Processo para fabricação de modificação cristalina A1, como definida na reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende as etapas de:

(a) dispersão de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona (base livre) ou um ou mais sais da mesma em uma mistura de solvente, de preferência em misturas de água:acetona, e adição de solução de ácido fosfórico aquosa, opcionalmente sob agitação;

(b) aquecimento da dispersão resultante de etapa (a) até temperatura elevada T1, de preferência 30°C a 95°C, mais preferivelmente 55°C, opcionalmente sob agitação, e resfriamento da solução resultante, de preferência a 0°C a 50°C, opcionalmente sob agitação, com uma taxa de resfriamento definida, de preferência 0,1 a 1 K/min, mais preferivelmente 0,1 a 0,3 K/min, opcionalmente sob agitação, até que a cristalização ocorra;

(c) resfriamento adicional da dispersão resultante da etapa (b) de preferência a -20°C a 0°C, mais preferivelmente a -10°C, opcionalmente sob agitação, com uma taxa de resfriamento definida, de preferência 0,1 a 1 K/min, mais preferivelmente 0,1 a 0,3 K/min, opcionalmente sob agitação;

(d) agitação da dispersão resultante da etapa (c) em -20°C a 40°C, de preferência -10°C, até que a cristalização esteja concluída;

(e) recuperação de anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona cristalizado por filtração, opcionalmente lavagem subsequente com um solvente ou uma mistura de solvente, de preferência acetona, e opcionalmente secagem subsequente, de preferência a vácuo, opcionalmente em temperatura elevada T2, de preferência 30°C a 95°C, mais preferivelmente 70°C,

13. Processo para fabricação de modificação cristalina H1, como definida na reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

(a) dispersão da modificação cristalina A1 de anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona, como definida na reivindicação 1, em uma superfície, de preferência uma superfície com borda de um recipiente, mais preferivelmente de uma placa de Petri; e

(b) subsequentemente incubação dela em um dessecador selado sobre água ou misturas de solvente aquosas durante um ou mais dias ou semanas.

14. Processo para fabricação de modificação cristalina H1, como definida na reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

(a) dispersão da modificação cristalina A1 de anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-

etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona, como definida na reivindicação 1, em uma mistura de dois ou mais solventes, de preferência uma mistura binária, onde de preferência os solventes são selecionados do grupo consistindo em: "água, metanol, etanol, 2-propanol, acetona, TFH e acetonitrila", opcionalmente sob agitação, e agitação da dispersão resultante em temperatura elevada T1, de preferência 30°C a 95°C, mais preferivelmente 50°C, durante um ou mais dias ou semanas; e

(b) recuperação de di-hidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona precipitado por filtração, opcionalmente lavagem subsequente com um solvente ou uma mistura de solvente, e opcionalmente secagem subsequente, de preferência a vácuo, opcionalmente em temperatura elevada T2, de preferência 30°C a 95°C, mais preferivelmente 70°C.

15. Processo para fabricação de modificação cristalina NF5, como definida na reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

(a) dissolução de modificação cristalina A1 de anidrato de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona, como definida na reivindicação 1, em uma mistura binária de solvente, de preferência água:metanol, mais preferivelmente em uma relação de 1:1 (v:v), e evaporação rapidamente da mistura de solvente em temperatura elevada, de preferência 40 a 80 °C, mais preferivelmente 60 °C, sob vácuo até que um precipitado seja obtido; e

(b) opcionalmente, dispersão adicional do precipitado obtido da etapa (a) como um pó em uma superfície, de preferência uma superfície com borda de um recipiente, mais preferivelmente de uma placa de Petri, e subsequentemente incubação dela em um

dessecador selado sobre água ou soluções de sal aquosas com umidade relativa (RH) definida, de preferência 80 a 100% de RH, mais preferivelmente 90 a 100% de RH, durante um ou mais dias ou semanas.

16. Processo para fabricação de modificação cristalina NF5, como definida na reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de:

(a) dispersão de forma cristalina NF3 de di-hidrogenofosfato de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona como um pó, como definida no Exemplo 7, em uma superfície, de preferência uma superfície com borda de um recipiente, mais preferivelmente de uma placa de Petri, e subsequentemente incubação dela em um dessecador selado sobre água ou soluções de sal aquosas com umidade relativa (RH) definida, de preferência 80 a 100% de RH, mais preferivelmente 90 a 100% de RH, durante um ou mais dias ou semanas.

FIG. 1

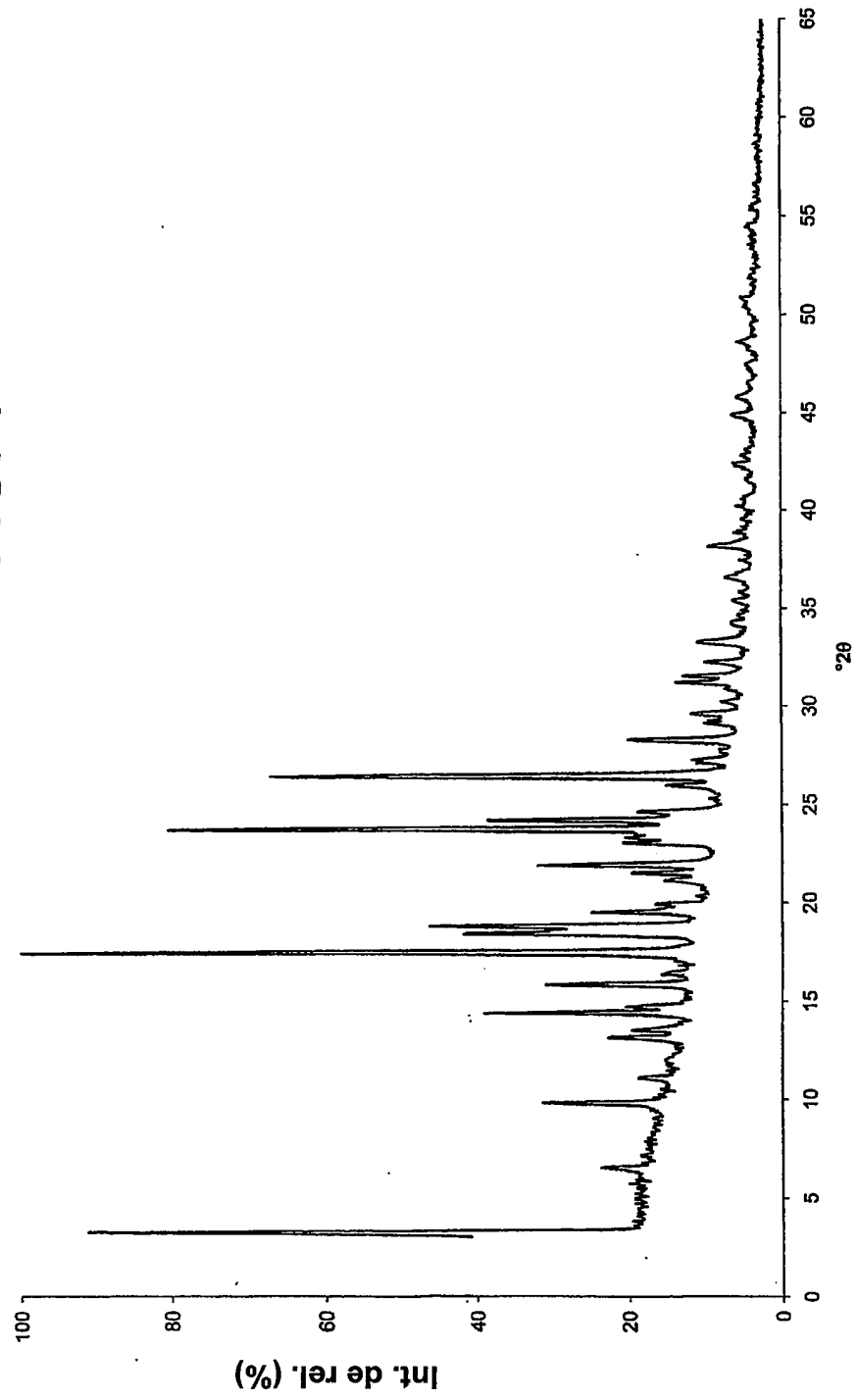


FIG. 2

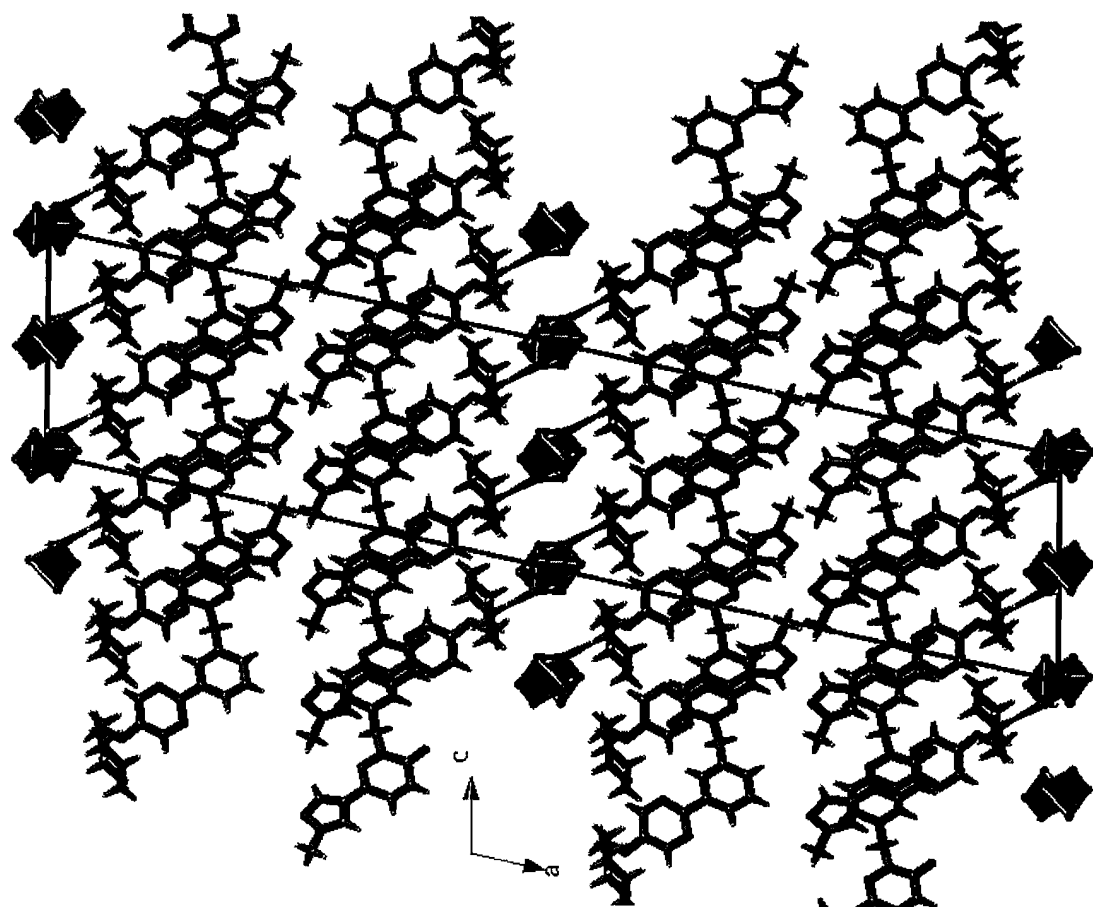


FIG. 3

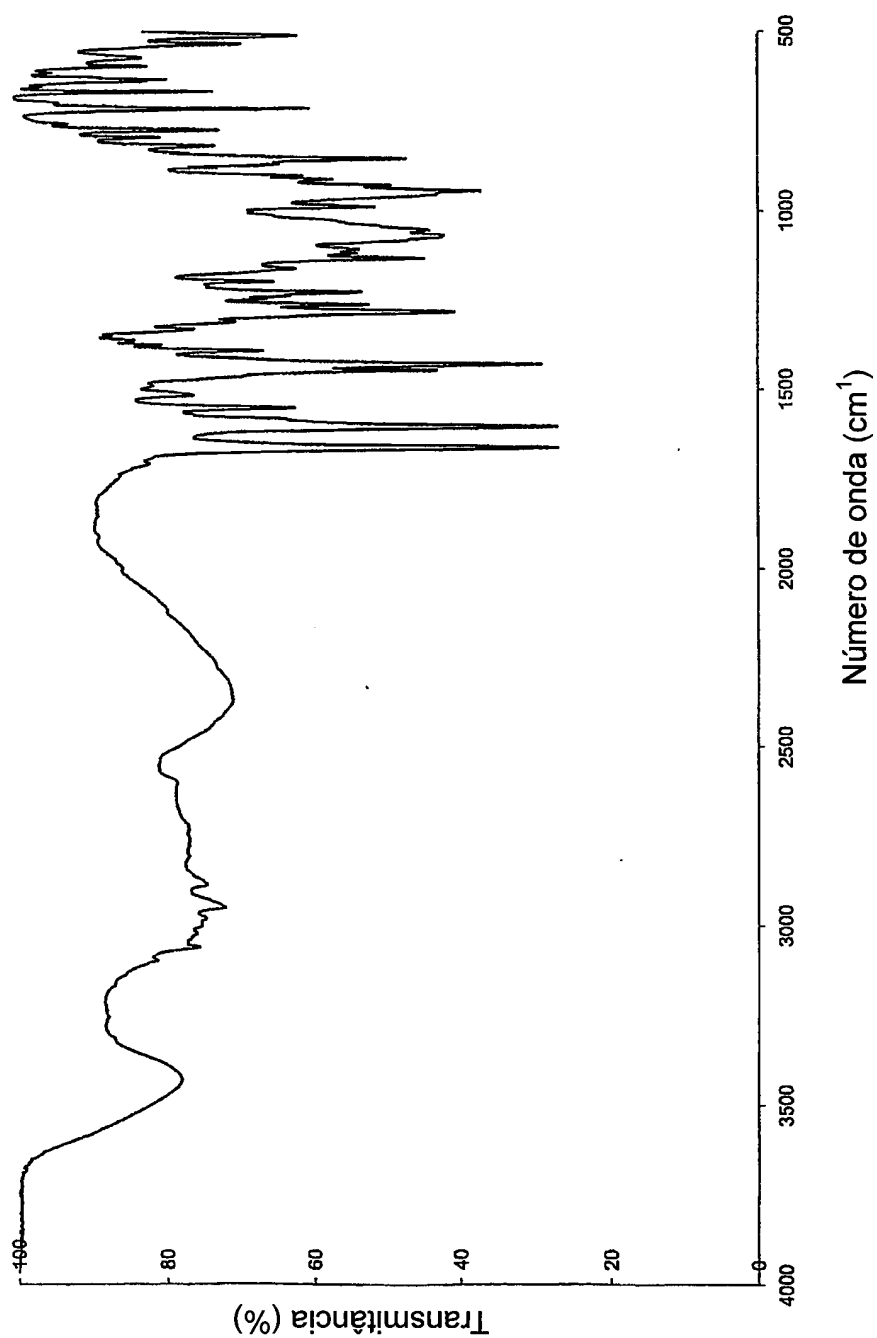
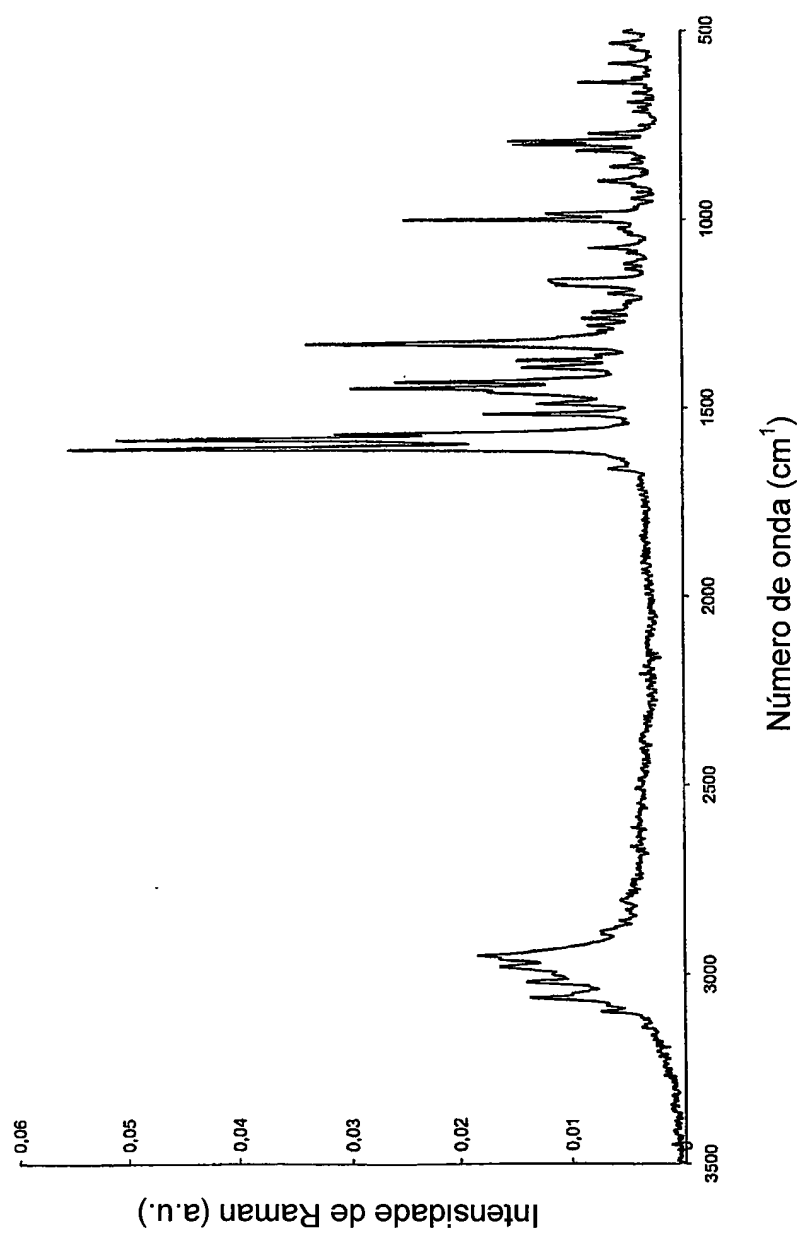


FIG. 4



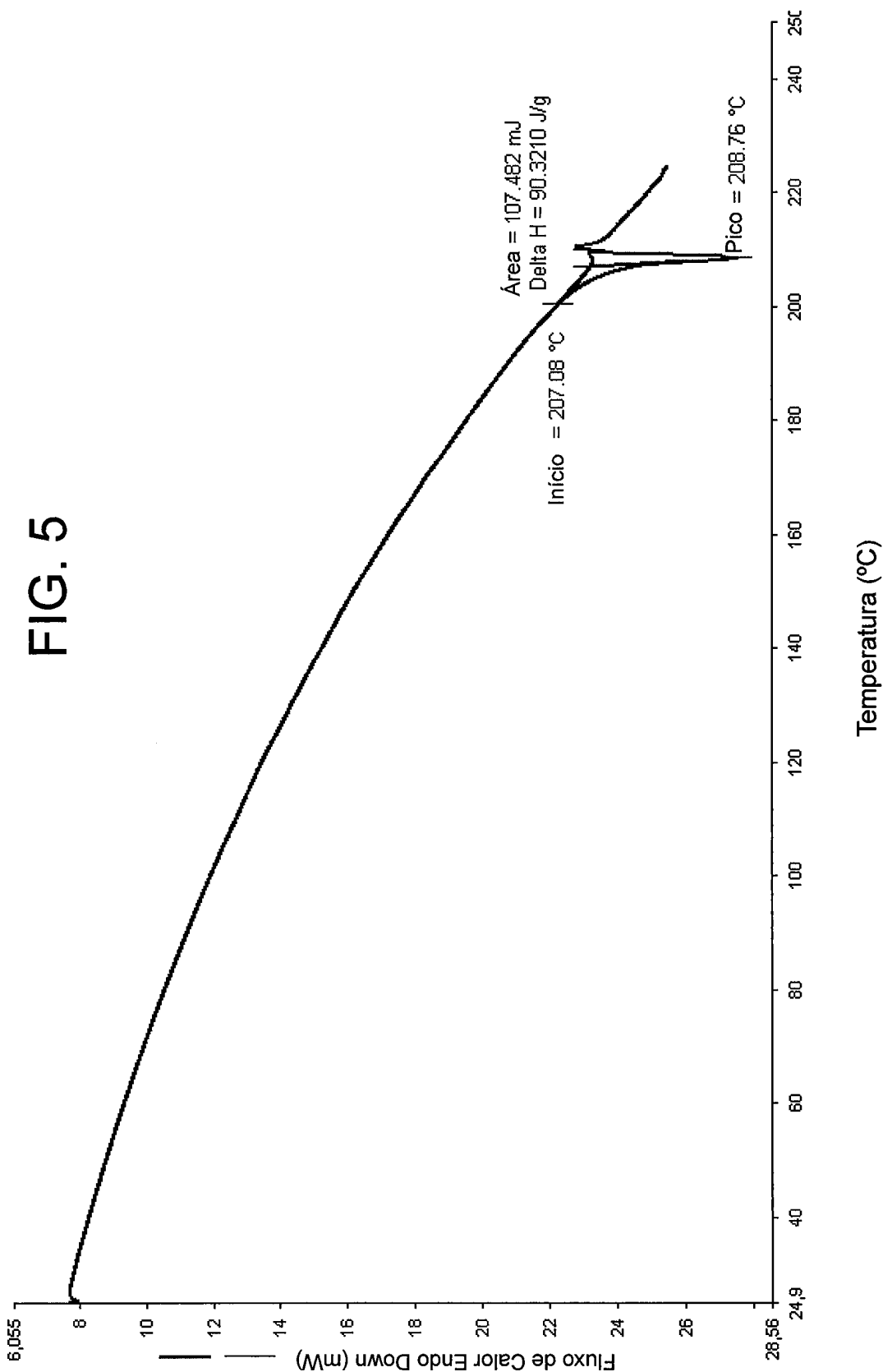


FIG. 6

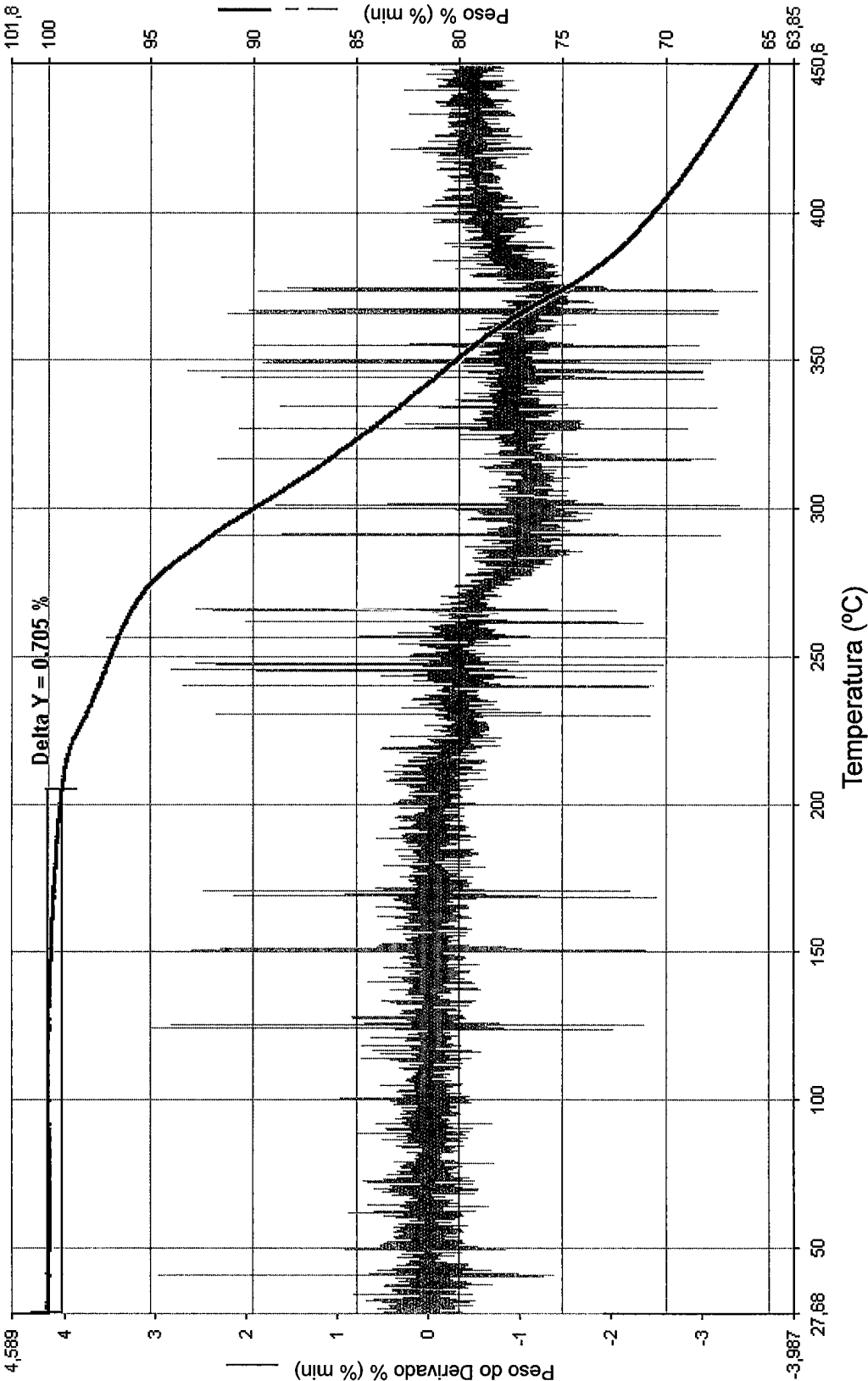


FIG. 7

DVZ Plotagem da Isoterma

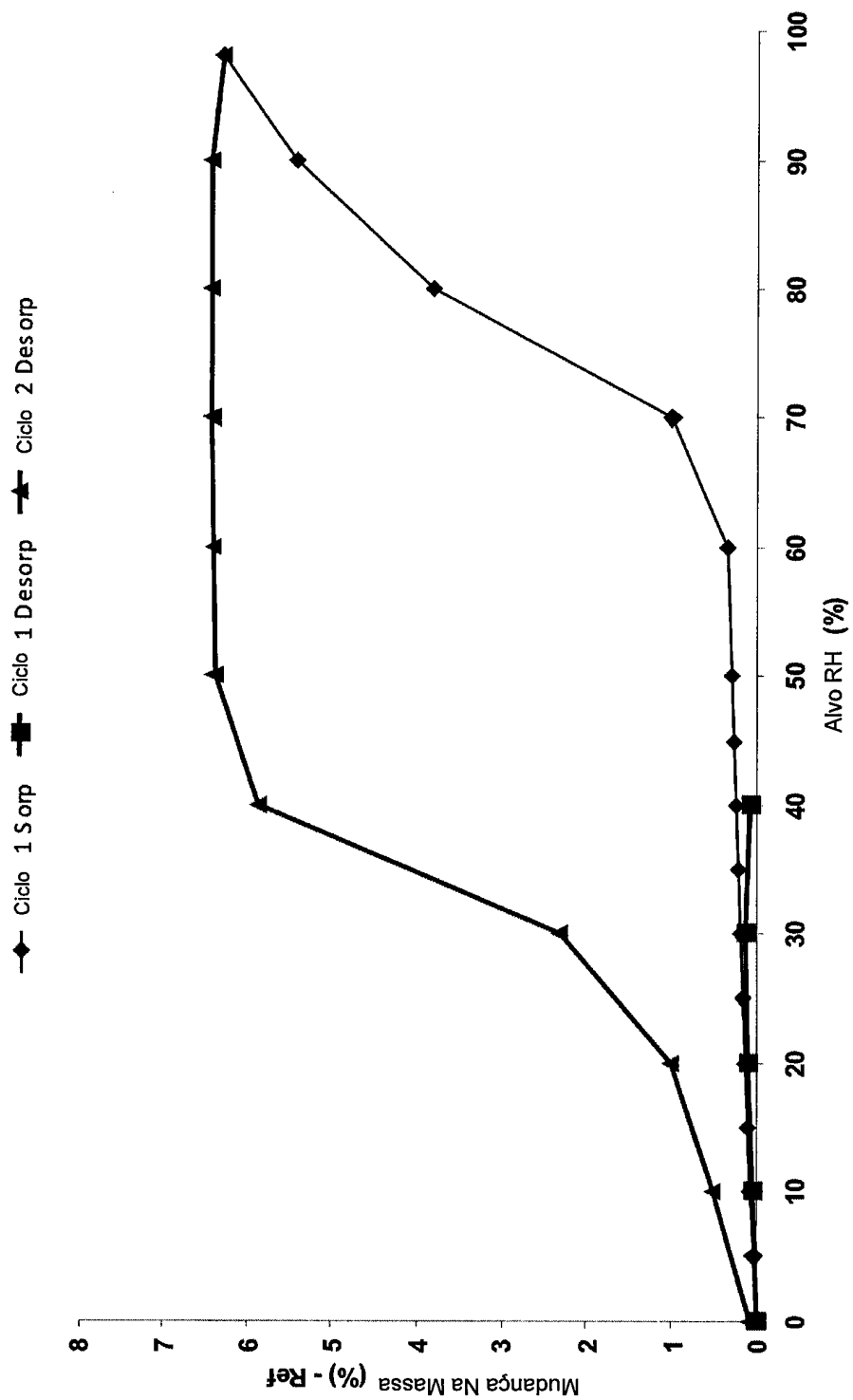


FIG. 8
DVZ Plotagem da Isoterma

▲

 Ciclo 2 Desorp

◆

 Ciclo 1 Sorp

■

 Ciclo 1 Desorp

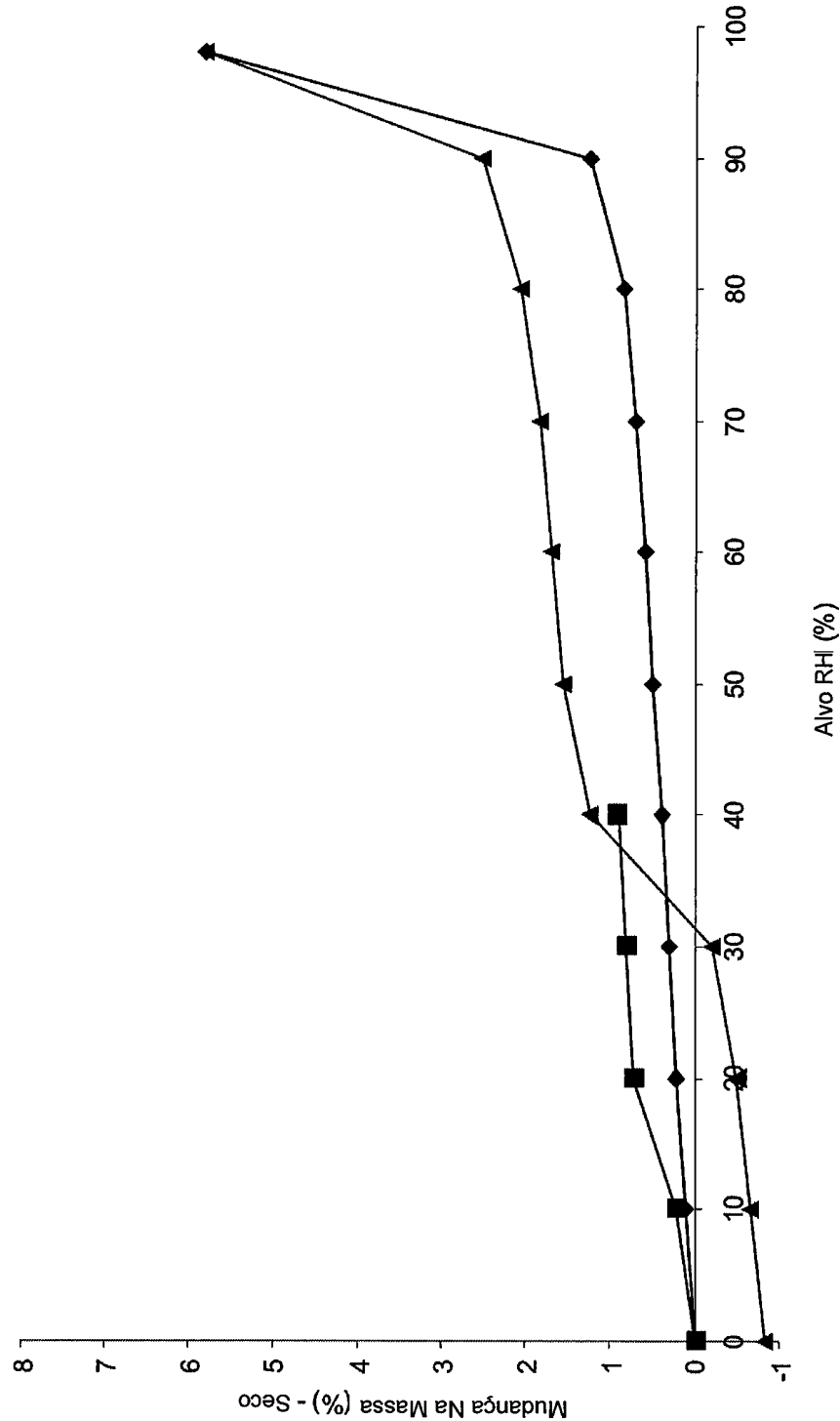


FIG. 9

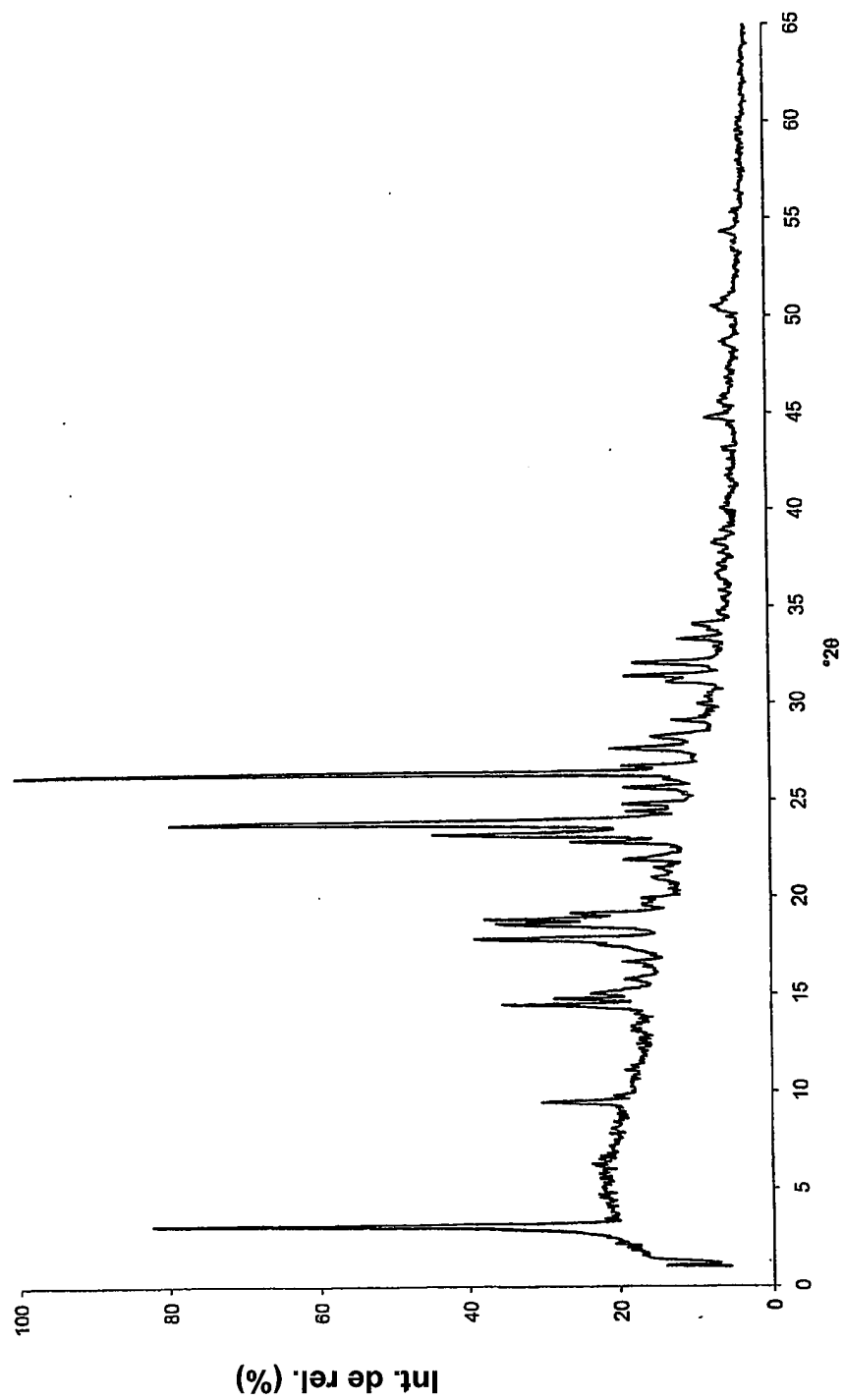


FIG. 10

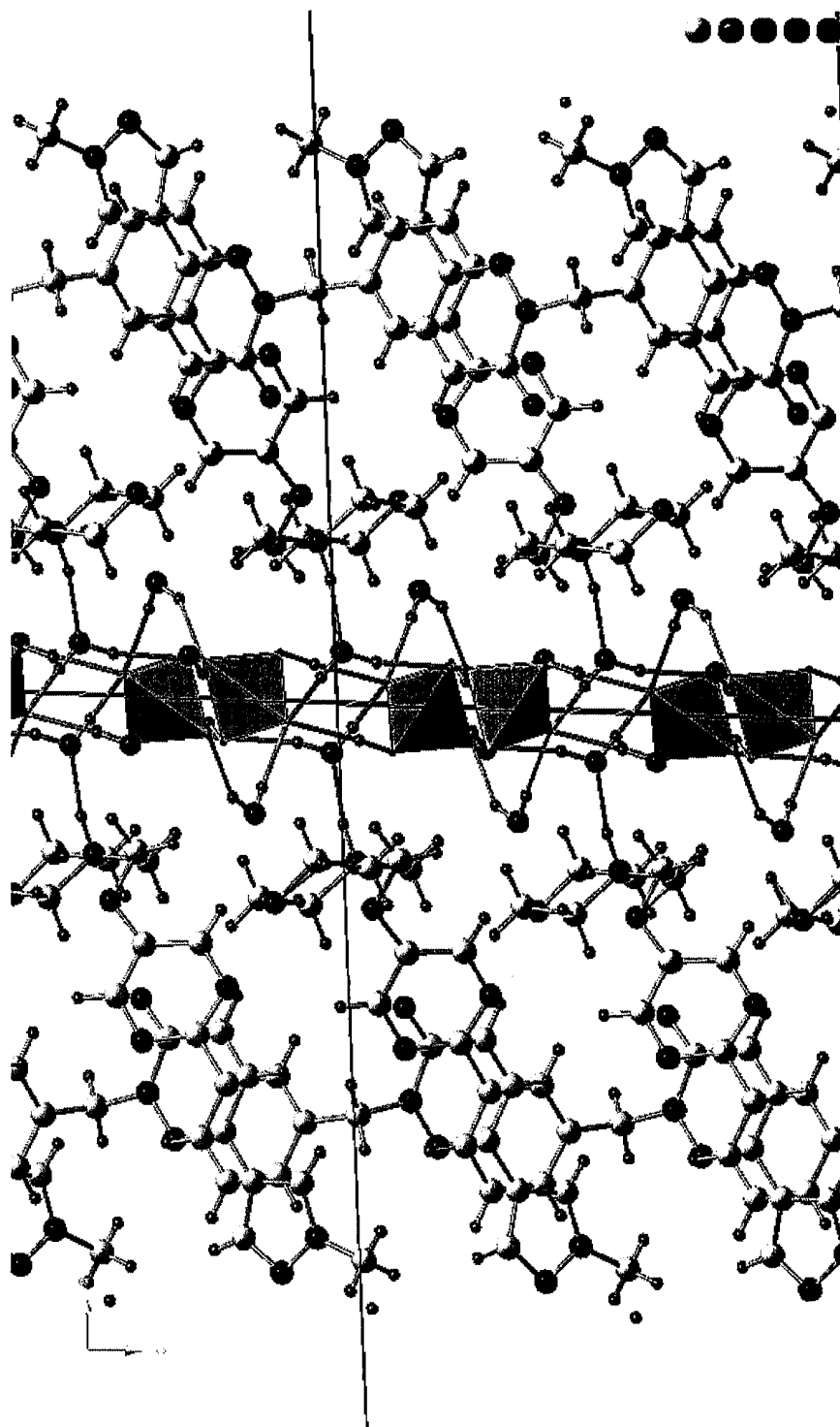


FIG. 11

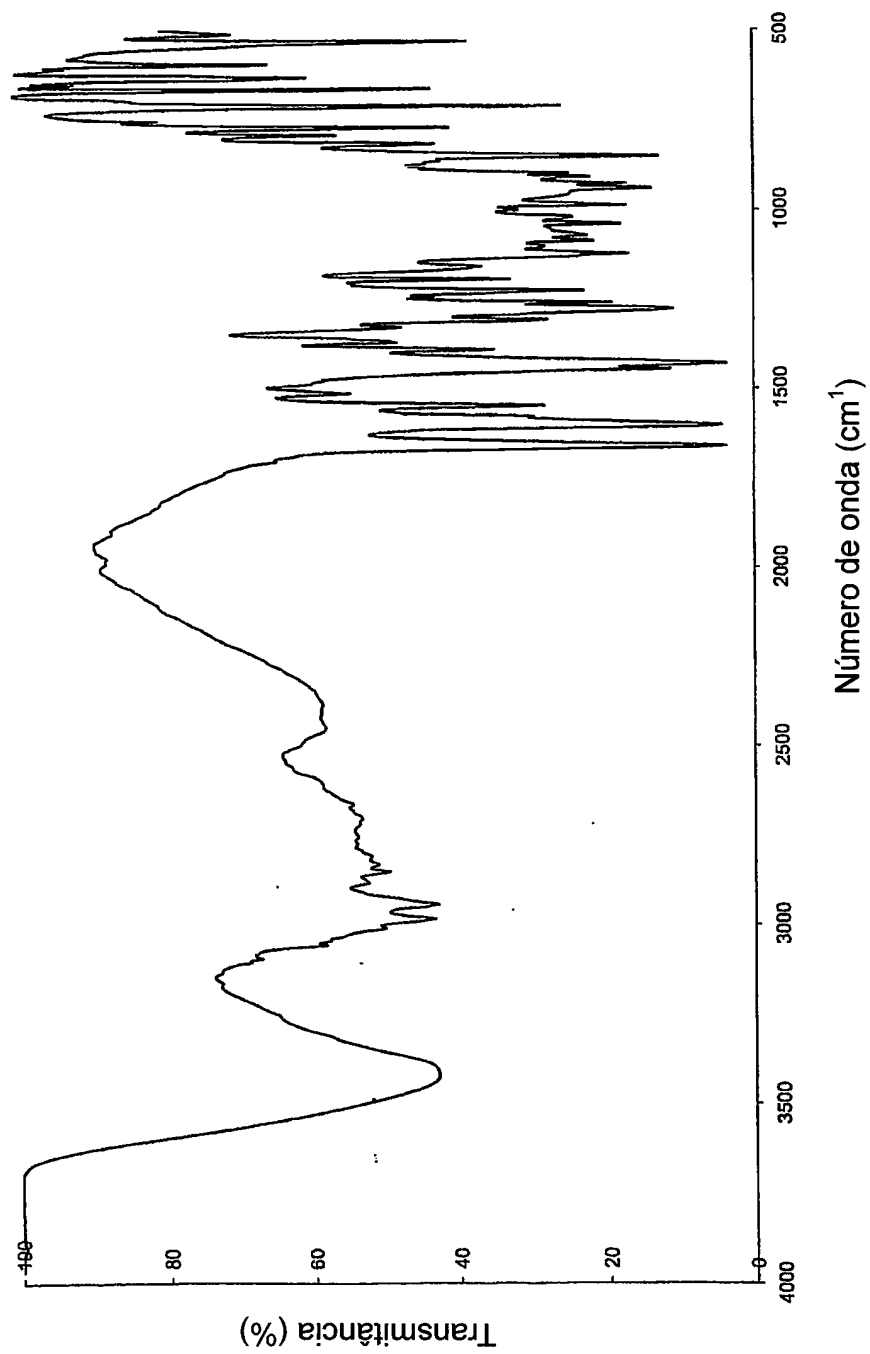


FIG. 12

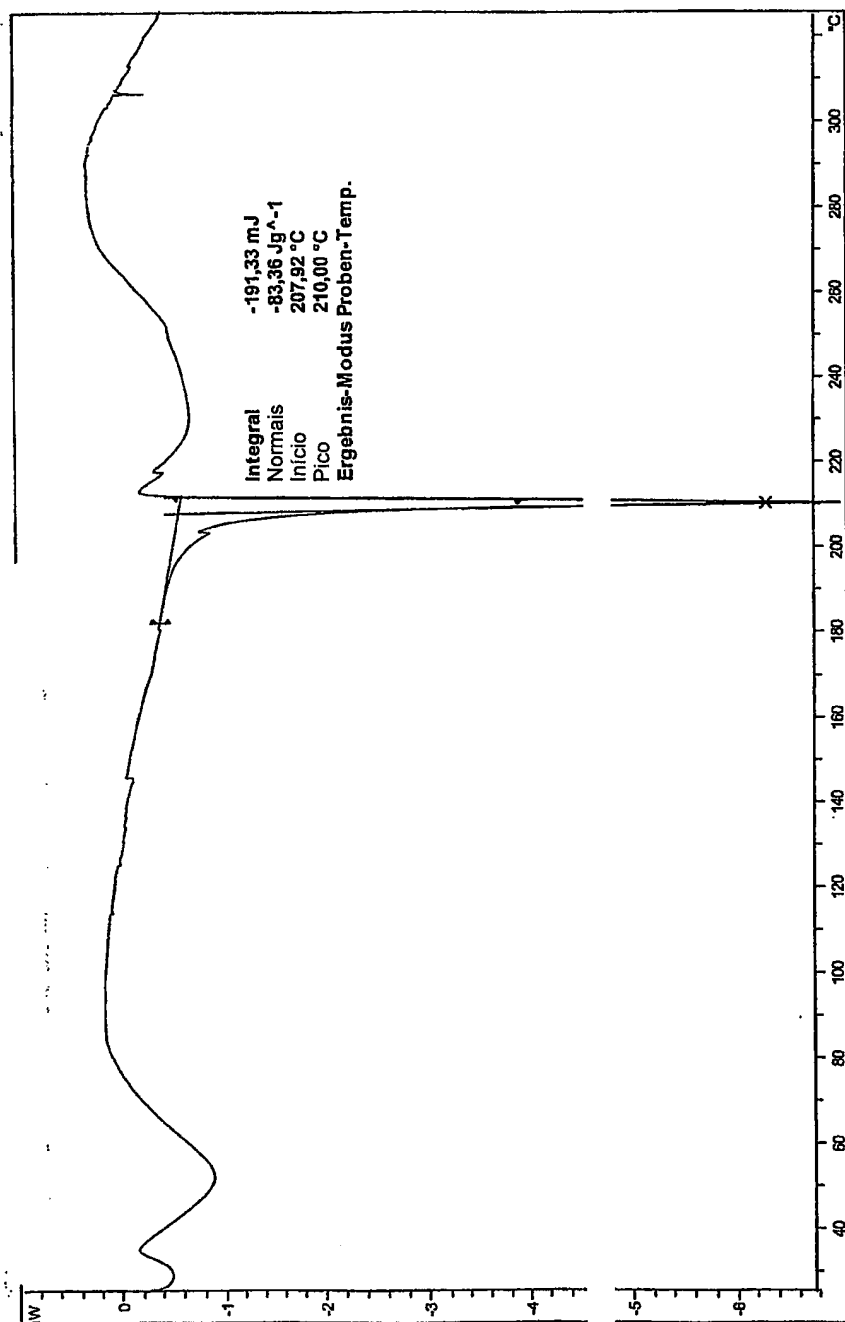


FIG. 13

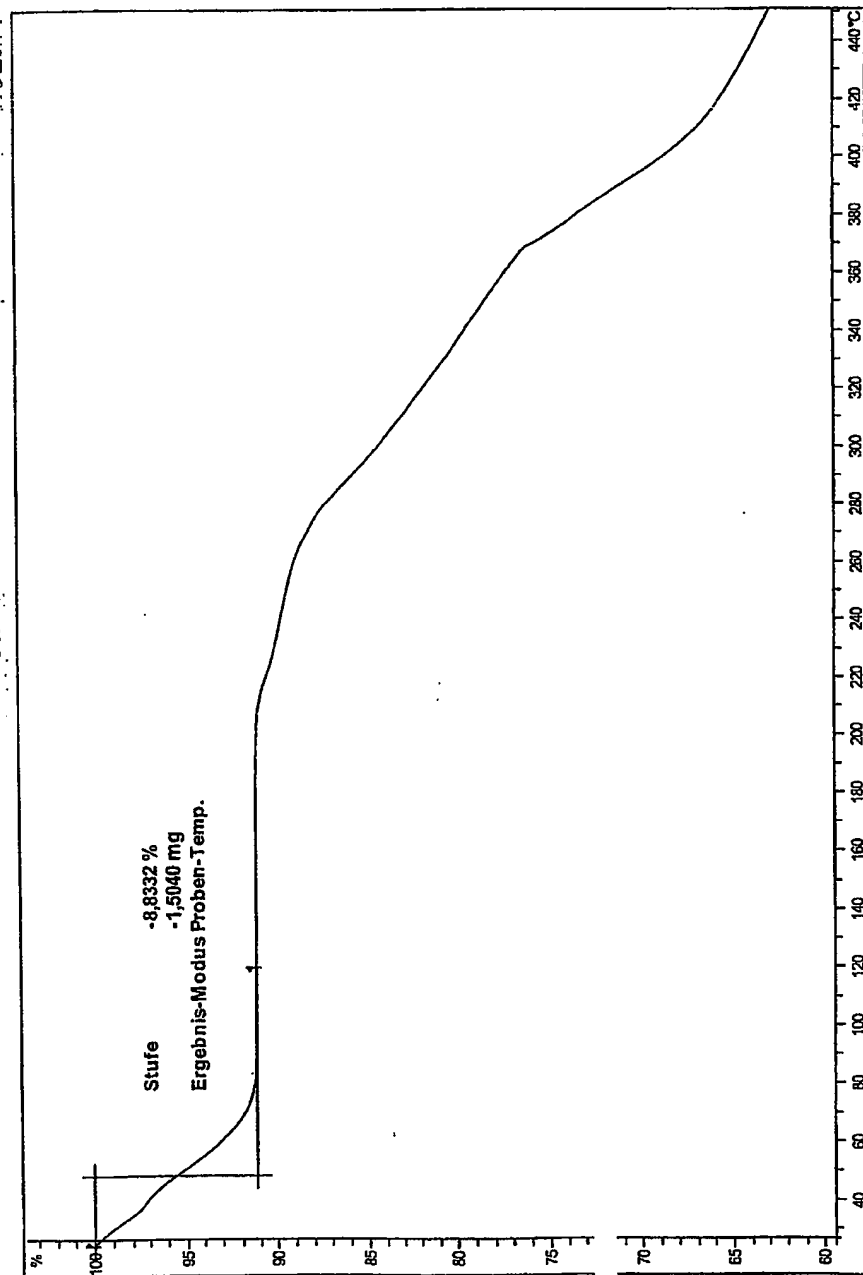


FIG. 14

DVZ Plotagem da Isoterma

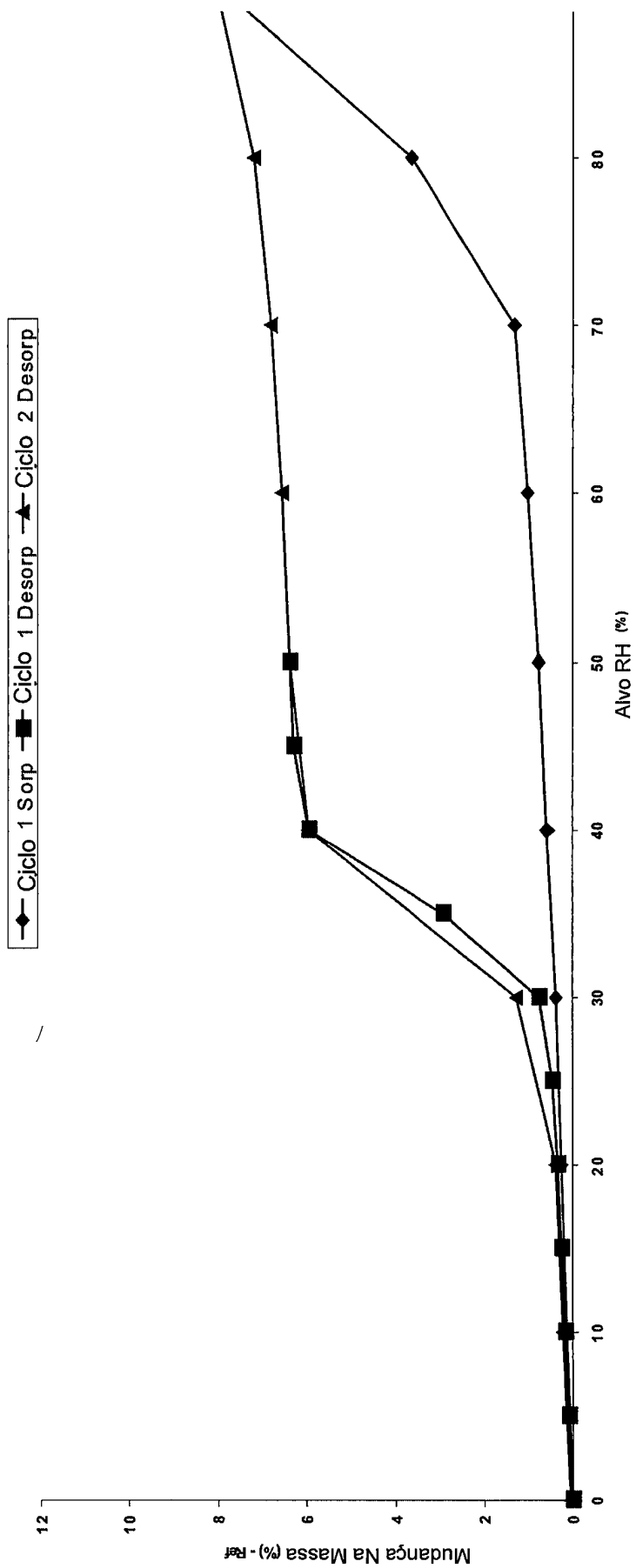


FIG. 15

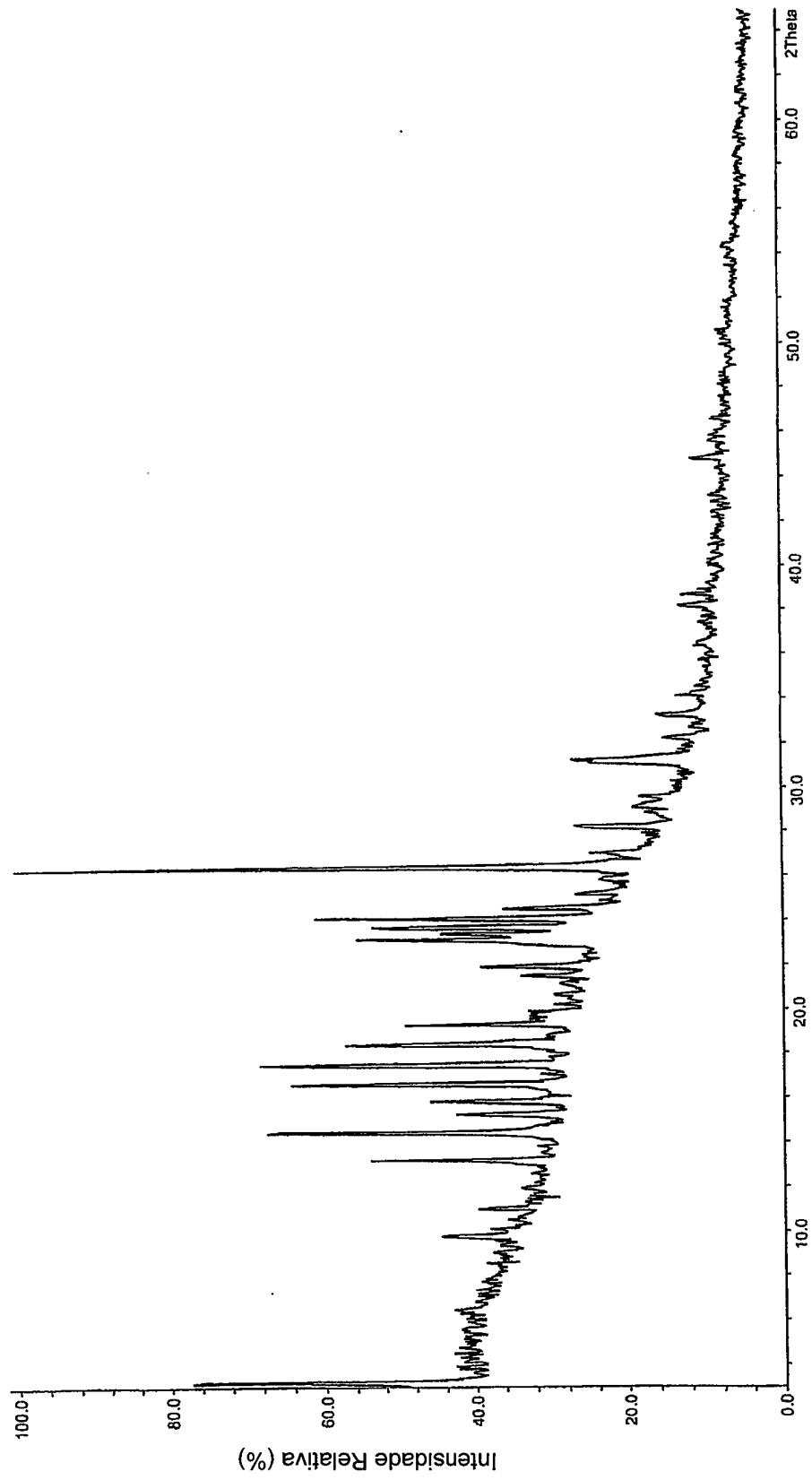


FIG. 16

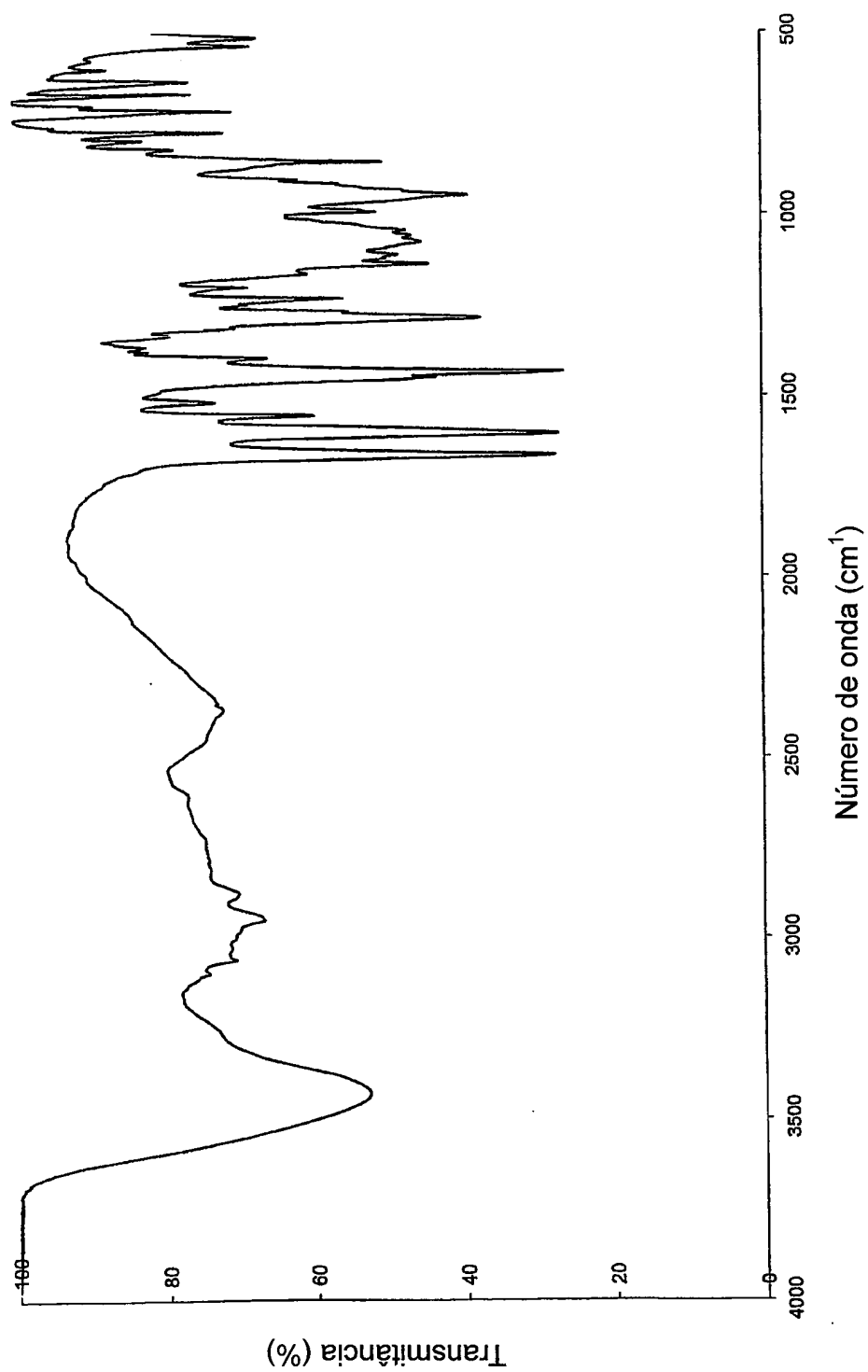


FIG. 17

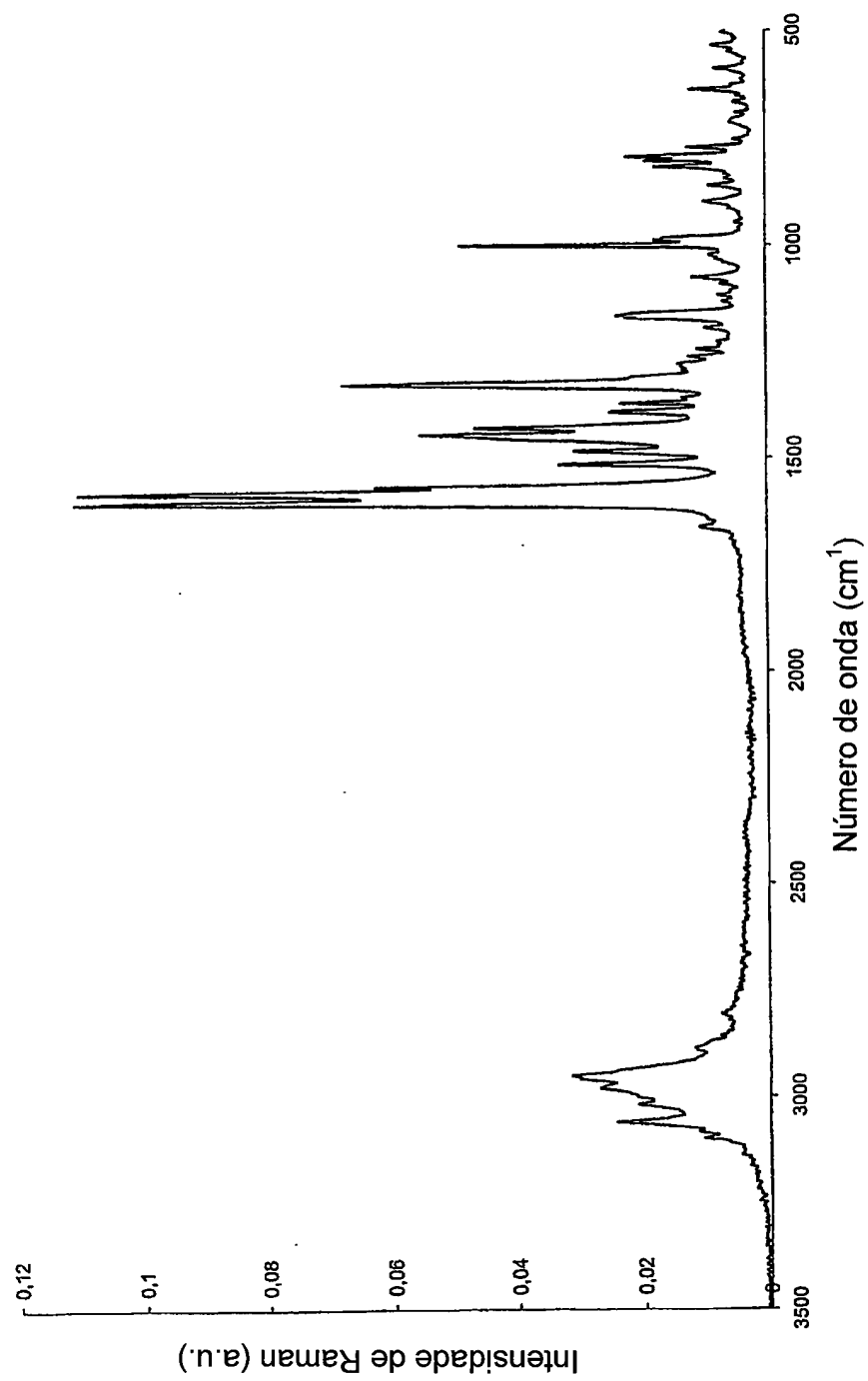


FIG. 18

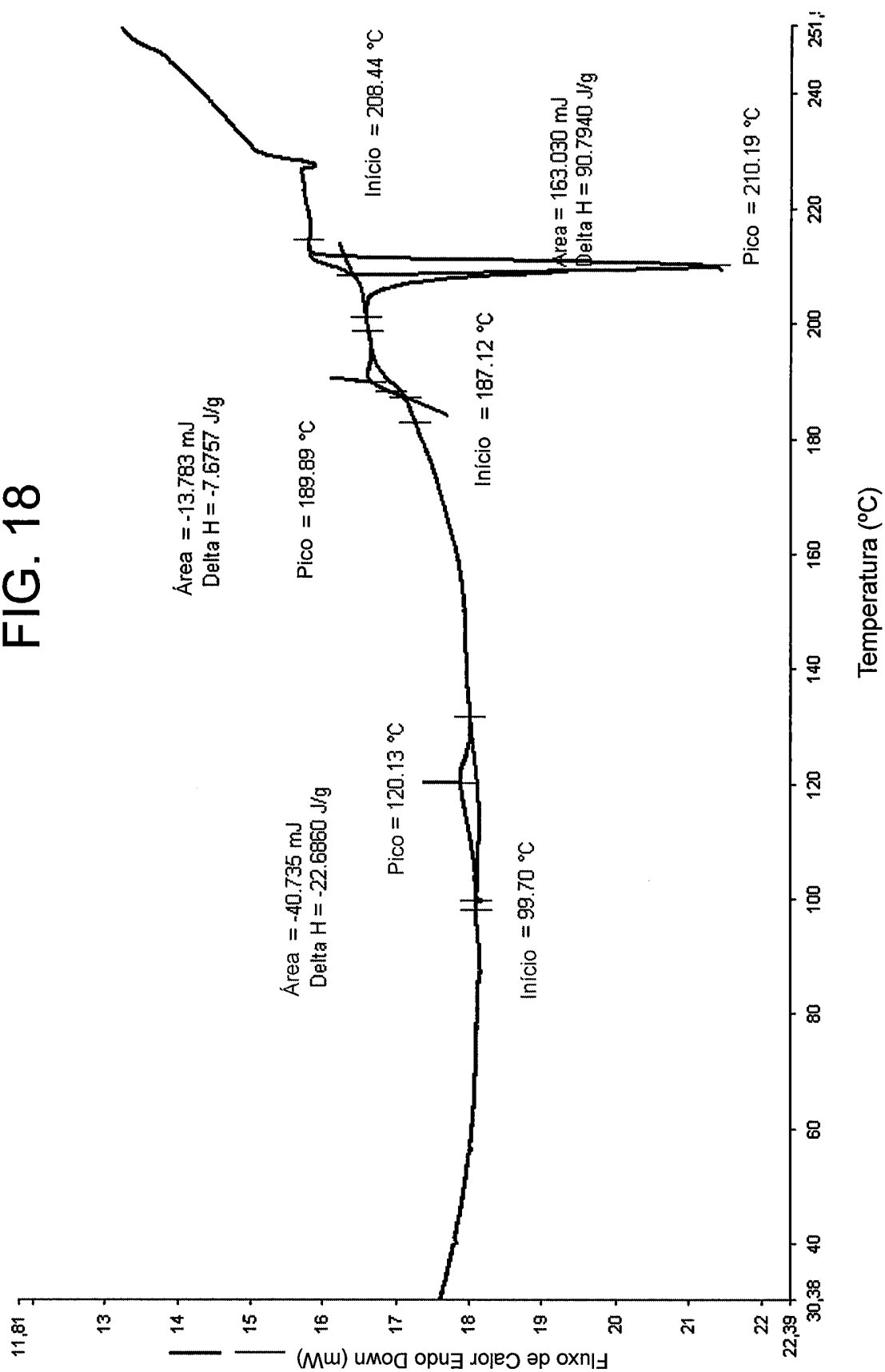
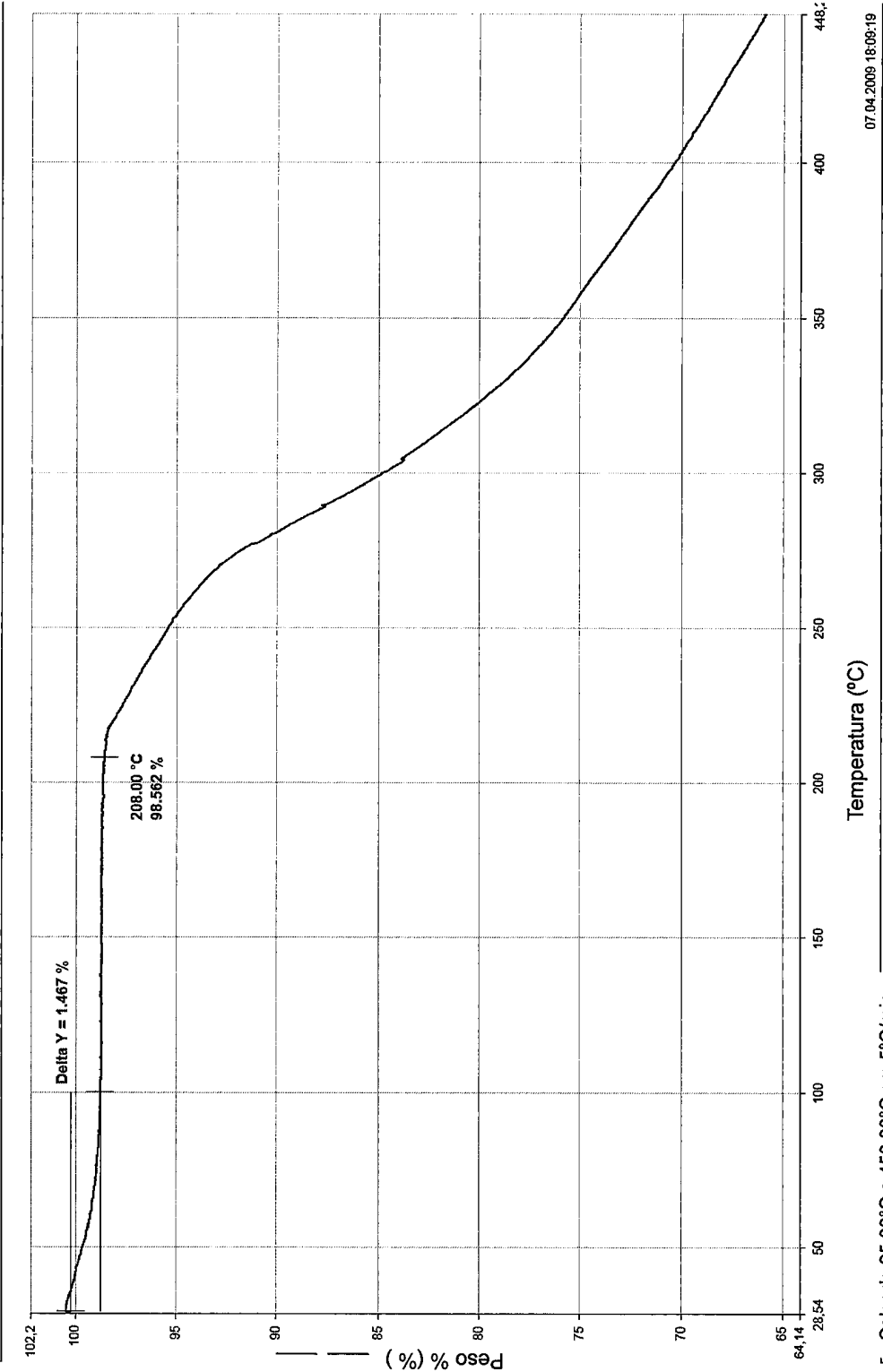


FIG. 19



[1] Calor de 25,00°C a 450,00°C em 5°C/min

FIG. 20

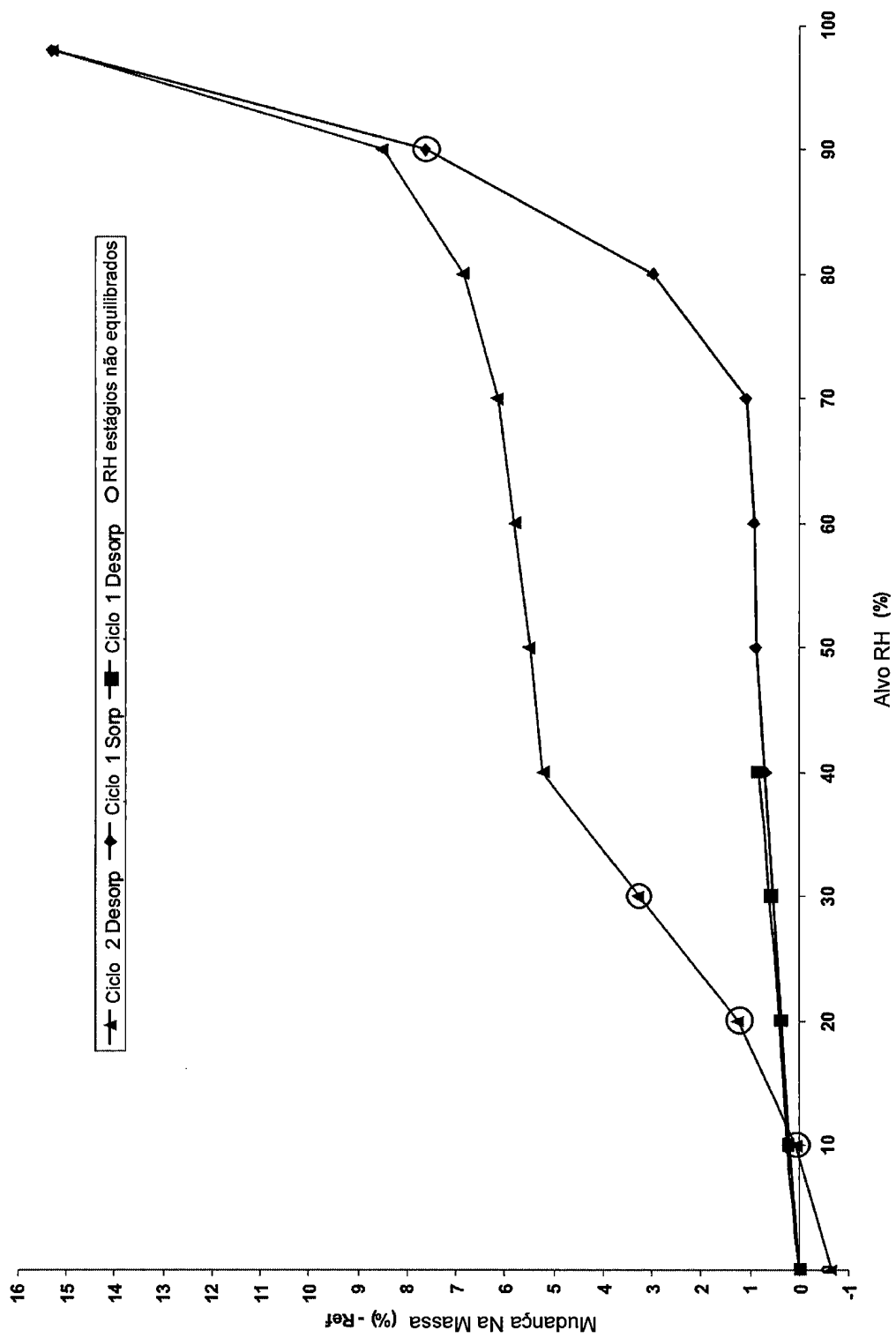
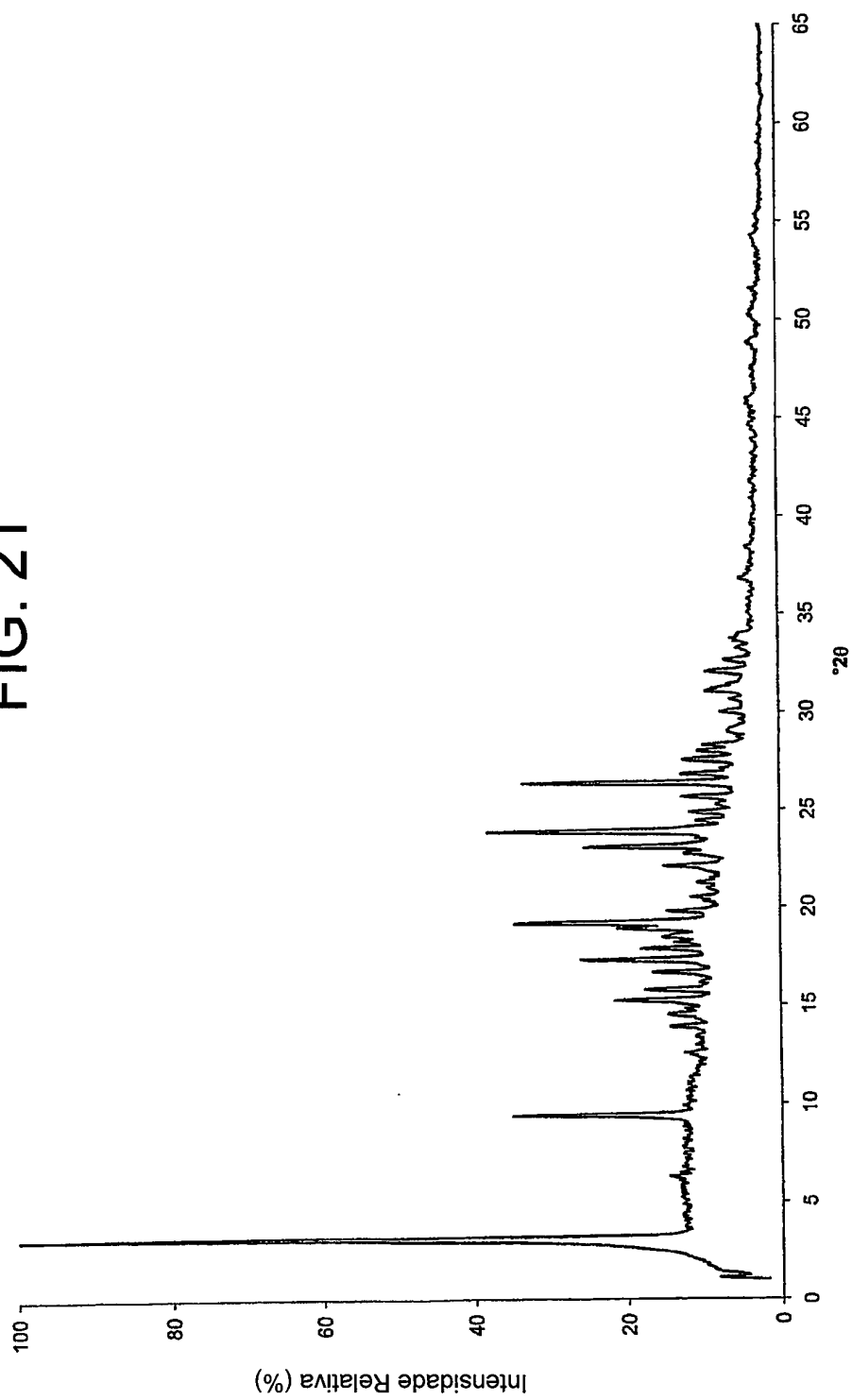


FIG. 21



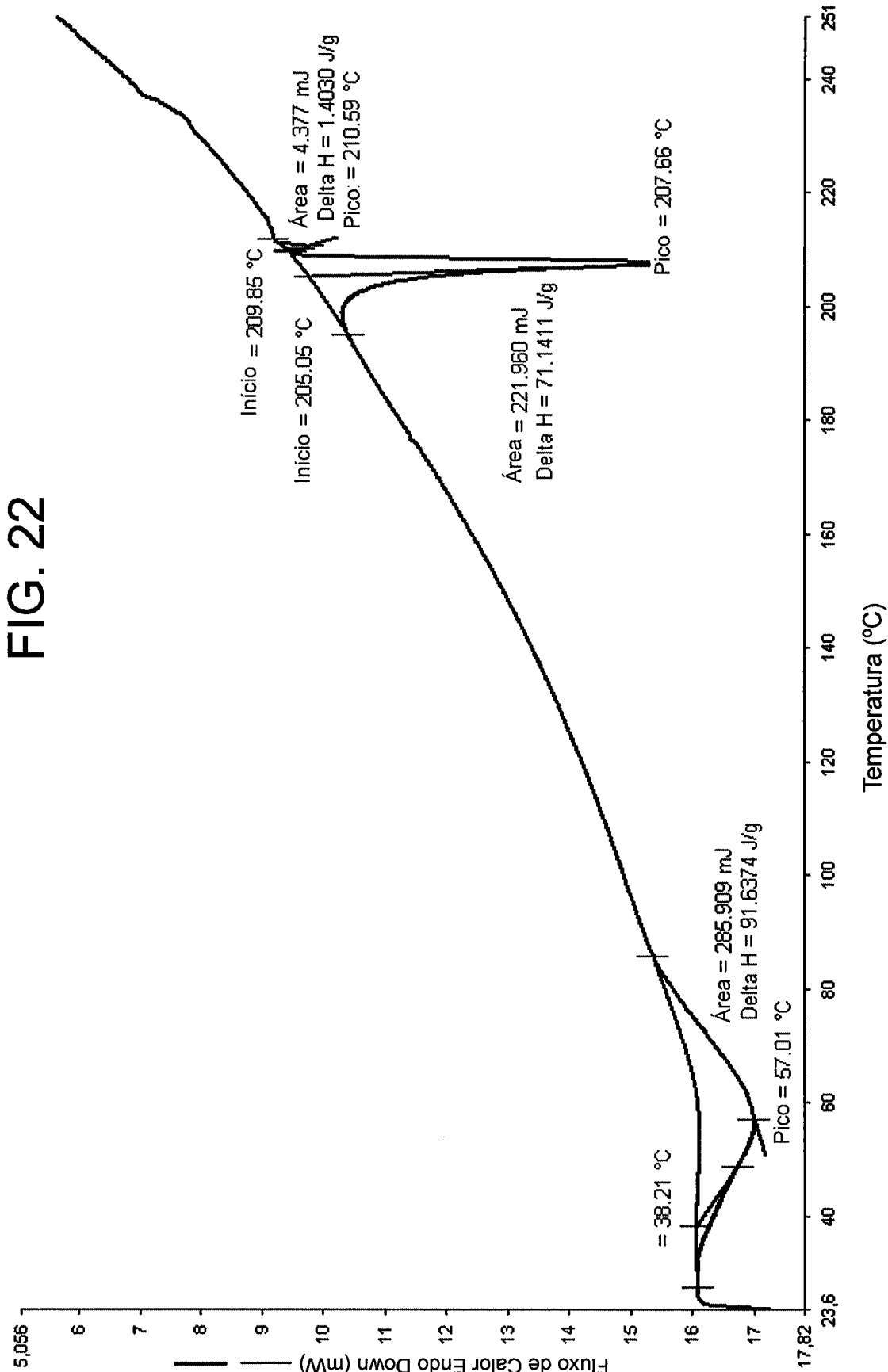


FIG. 22

FIG. 23

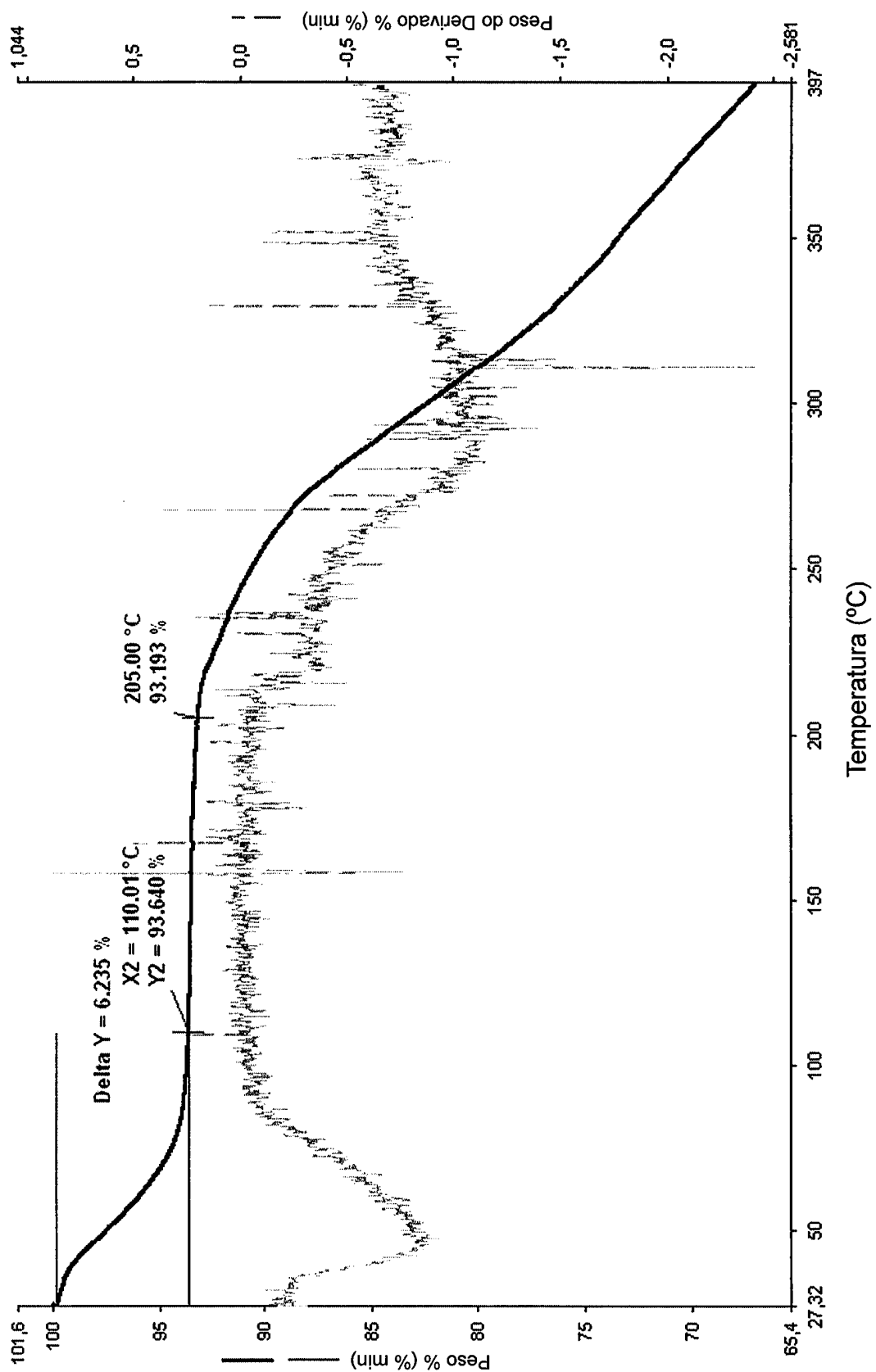


FIG. 24

