



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 103646

(13) C2

(51) МПК

C07D 403/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

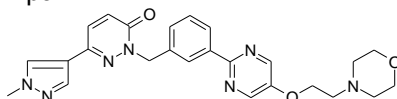
(21) Номер заявки:	а 2011 09101	(72) Винахідник(и):	Бекер Аксель (DE), Куен Клеменс (DE), Сааль Крістоф (DE), Шадт Олівер (DE), Дорш Дітер (DE), Крігбаум Єва (AT/DE), Штібер Франк (DE), Доніні Крістіна (IT/CH)
(22) Дата подання заявки:	24.11.2009	(73) Власник(и):	МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ, Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt, Germany (DE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	11.11.2013	(74) Представник:	Льгова Майя Миколаївна, реєстр. №12
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	08022253.2	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2009007074 (A1), 15.01.2009 WO 2007065518 (A1), 14.06.2007
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	22.12.2008		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.08.2011, Бюл.№ 16		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	11.11.2013, Бюл.№ 21		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2009/008358, 24.11.2009		

(54) ПОЛІМОРФНІ ФОРМИ 6-(1-МЕТИЛ-1Н-ПІРАЗОЛ-4-ІЛ)-2-{3-[5-(2-МОРФОЛІН-4-ІЛЕТОКСИ)-ПІРИМІДИН-2-ІЛ]-БЕНЗИЛ}-2Н-ПІРИДАЗИН-3-ОНУ ТА СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ)

(57) Реферат:

Даний винахід стосується дигідрофосфату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-ілетокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону, його сольватів і кристалічних модифікацій.

Даний винахід також стосується способів одержання цих кристалічних модифікацій, а також їх застосування в лікуванні і/або профілактиці фізіологічних або патофізіологічних станів, викликаних, опосередкованих і/або розповсюджуваних інгібуванням, регулюванням і/або модулюванням трансдукції сигналу кіназ, зокрема інгібуванням тирозинкіназ, наприклад патофізіологічних станів, таких як рак.



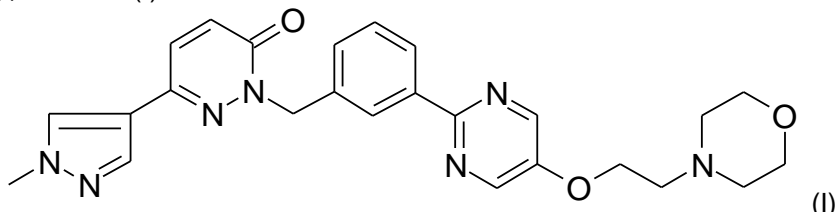
UA 103646 C2

Галузь винаходу

Даний винахід відноситься до 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону, його сольватів і кристалічних модифікацій, а також їх застосування в медицині й способів одержання.

5 Рівень техніки

6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-он(I)



10 уперше був описаний у міжнародних патентних заявках РСТ/ЕР2008/003473, поданої 29 квітня 2008 р., і РСТ/ЕР2008/005508, поданої 4 липня 2008 р.

У заявці РСТ/ЕР2008/003473 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-он вказується як сполука "A229". У Прикладі 38 із заявки РСТ/ЕР2008/003473 описується перший спосіб синтезування 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-он. р-толуолсульфонат і
15 фосфат згадуються в якості можливих сольових форм. Крім того, у Прикладі 39 із заявки РСТ/ЕР2008/003473 описується альтернативний спосіб синтезування 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону. У Прикладі 1 із заявки РСТ/ЕР2008/005508 описується такий же перший спосіб синтезування 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону, а
20 також згадуються р-толуол-сульфонат і фосфат у якості можливих сольових форм. Приклад 2 із заявки РСТ/ЕР2008/005508 відноситься до сульфату, мезилату, безилату, тозилату, фумарату й малеату у якості додаткових сольових форм.

У жодному із двох документів відомого рівня техніки не сказано про 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-он-2-іл]-бензил}-2Н-
25 піридазин-3-ону як дигідрофосфатної солі, а також не згадуються поліморфні форми, кристалічні модифікації або інші подібні сполуки дигідрофосфату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону.

Певні кристалічні, тобто, морфологічні або поліморфні форми фармацевтичних сполук можуть становити інтерес для тих, хто займається розробкою прийнятних фармацевтичних лікарських форм. Справа в тому, що якщо певна поліморфна форма не залишається незмінною
30 під час клінічних досліджень і випробувань на стабільність, то точні застосовувані або обмірювані дози в різних партіях можуть бути непорівнянні. Після того, як фармацевтична сполука була виготовлена для застосування, необхідно перевірити морфологічну або поліморфну форму, що доставляється в кожній лікарській формі, для того, щоб упевнитися, що
35 процес виробництва забезпечує доставку такої ж форми, і кожна доза включає однакову кількість медикаменту. Таким чином, необхідно гарантувати, щоб була присутня кожна окрема морфологічна або поліморфна форма або відома комбінація морфологічних або поліморфних форм. Крім того, деякі морфологічні або поліморфні форми можуть демонструвати підвищену термодинамічну стійкість і можуть бути більш підходящими, ніж інші морфологічні або
40 поліморфні форми, для включення у фармацевтичні композиції.

Посилання на будь-яке джерело в цій заявці не обов'язково припускає, що це джерело відноситься до релевантного рівня техніки стосовно цієї заявки.

Опис винаходу

Ціль даного винаходу полягає в забезпеченні нових сольових форм 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону, а також його нових поліморфних форм.

Несподівано було виявлено, що ціль винаходу в одному аспекті досягається шляхом забезпечення 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону.

50 Несподівано було виявлено, що ціль винаходу в іншому аспекті досягається шляхом забезпечення сольвату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону, переважно гідрату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону.

Було виявлено, що дигідрофосфат 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-

етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону здатний утворювати сольвати в кристалічних модифікаціях. Прикладами таких сольватів можуть бути сольвати з води, сольвати зі спиртів, таких, як метанол, етанол, пропан-1-ол або пропан-2-ол; сольвати з органічних складних ефірів, таких, як етилацетат; сольвати з нітрilів, таких, як ацетонітрил; сольвати з кетонів, таких, як ацетон і бутанон; сольвати з ефірів, таких, як тетрагідрофуран (THF), і сольвати із хлорованих вуглеводнів, таких, як хлороформ і сольвати вуглеводнів, таких, як n-гептан або толуол. Оптимальні сольвати утворюються з полярними розчинниками, переважно водою, спиртами, органічними складними ефірами, нітрилами, кетонами й ефірами.

Переважно дигідрофосфат 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону утворює ангідрати й сольвати з водою, ацетоном, тетрагідрофураном, метанолом, етилацетатом або n-гептаном у кристалічних модифікаціях, що означає, що зв'язаний розчинник разом з дигідрофосфатом 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону утворюють кристалічну структуру. Молярне відношення розчинника 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону може бути різним, як відомо фахівцям у даній галузі. Переважно молярне відношення становить від 0,25:1 до 2,5:1, більш переважно – від 0,5:1 до 1:1, найбільше переважно – 1:1 (сольват з n-гептаном 1/15:1). Слід розуміти, що дані ангідрати й сольвати згідно з винаходом можуть містити незв'язану воду, тобто, воду, відмінну від кристалізаційної води.

Отже, в оптимальному варіанті здійснення сольват дигідрофосфату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону, переважно -(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-он дигідрофосфат гідрат, забезпечується в його кристалічних модифікаціях.

Несподівано було виявлено, що ціль винаходу в іншому аспекті досягається шляхом забезпечення ангідрату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону.

В оптимальному варіанті здійснення ангідрат 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону забезпечується в його кристалічній модифікації А1, яка характеризується піками при дифракційному рентгенівському аналізі, що включають 3,2, 6,5, 9,8° і 13,1° 2 θ (усі $\pm 0,1^\circ$ 2 θ , із застосуванням Cu-K α_1 -випромінювання).

В оптимальному варіанті здійснення ангідрат 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону забезпечується в його кристалічній модифікації А1, яка характеризується піками при дифракційному рентгенівському аналізі, що включають 18,4, 18,8, 23,7, 24,2, 26,4° і 28,2° 2 θ (усі $\pm 0,1^\circ$ 2 θ , із застосуванням Cu-K α_1 -випромінювання).

В оптимальному варіанті здійснення ангідрат 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону забезпечується в його кристалічній модифікації А1, яка характеризується піками при дифракційному рентгенівському аналізі, що включають 14,4, 15,8, 17,5, 19,5° і 21,9° 2 θ (усі $\pm 0,1^\circ$ 2 θ , із застосуванням Cu-K α_1 -випромінювання).

В оптимальному варіанті здійснення ангідрат 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону забезпечується в його кристалічній модифікації А1, яка характеризується наступними даними дифракційного рентгенівського аналізу:

Форма А1:

№ піка	d/Å	2θ (Cu-K α_1 -випромінювання) $\pm 0,1^\circ$	Індукування (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)

№ піка	d/Å	$^{\circ}2\theta$ (Cu-K α_1 -випромінювання) $\pm 0,1^{\circ}$	Індукування (h, k, l)
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)

Несподівано було виявлено, що ціль винаходу в іншому аспекті досягається шляхом забезпечення дигідрату 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону.

В оптимальному варіанті здійснення дигідрат 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону забезпечується в його кристалічній модифікації H1, яка характеризується піками при дифракційному рентгенівському аналізі, що включають 3,1, 9,4° і 18,8° 2 θ (усі $\pm 0,1^{\circ}$ 2 θ , із застосуванням Cu-K α_1 -випромінювання

В оптимальному варіанті здійснення дигідрат 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону забезпечується в його кристалічній модифікації H1, яка характеризується піками при дифракційному рентгенівському аналізі, що включають 19,1, 22,8° і 26,4° 2 θ (усі $\pm 0,1^{\circ}$ 2 θ , із застосуванням Cu-K α_1 -випромінювання

В оптимальному варіанті здійснення дигідрат 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону забезпечується в його кристалічній модифікації H1, яка характеризується піками при дифракційному рентгенівському аналізі, що включають 14,4, 15,0, і 17,8° 2 θ (усі $\pm 0,1^{\circ}$ 2 θ , із застосуванням Cu-K α_1 -випромінювання

В оптимальному варіанті здійснення дигідрат 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону забезпечується в його кристалічній модифікації H1, яка характеризується піками при дифракційному рентгенівському аналізі, що включають 14,7, 18,6, 23,2, 23,8, 26,8° і 27,6° 2 θ (усі $\pm 0,1^{\circ}$ 2 θ , с застосуванням Cu-K α_1 -випромінювання

В оптимальному варіанті здійснення дигідрат 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону забезпечується в його кристалічній модифікації H1, яка характеризується наступними даними дифракційного рентгенівського аналізу:

Форма H1:

№ піка	d/Å	$^{\circ}2\theta$ (Cu-K α_1 -випромінювання) $\pm 0,1^{\circ}$	Індукування (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)

Несподівано було виявлено, що ціль винаходу в іншому аспекті досягається шляхом забезпечення 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону в його кристалічній модифікації NF3 (кристалічна модифікація NF3

може бути гідратом або ангідратом), яка характеризується піками при дифракційному

рентгенівському аналізу, що включають 15.3, 16.7, 21.6, і 23.1° 2 θ (усі $\pm 0,1^\circ$ 2 θ , із застосуванням Cu-K α_1 -випромінювання)

- 5 В оптимальному варіанті здійснення дигідрофосфат 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону забезпечується в його кристалічній модифікації NF3, яка характеризується наступними даними дифракційного рентгенівського аналізу:

Форма NF3:

№ піка	d/Å	°2 θ (Cu-K α_1 -випромінювання) $\pm 0,1^\circ$
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
8	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

10

Несподівано було виявлено, що ціль винаходу в іншому аспекті досягається шляхом забезпечення гідрат 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону в його кристалічній модифікації NF5, яка характеризується піками при дифракційному рентгенівському аналізу, що включають 13,9, 15,7, 16,6, 17,3, 19,8° і 22,1° 2 θ (усі $\pm 0,1^\circ$ 2 θ , із застосуванням Cu-K α_1 -випромінювання)

15

В оптимальному варіанті здійснення гідрат 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону забезпечується в його кристалічній модифікації NF5, яка характеризується наступними даними дифракційного рентгенівського аналізу:

20

Форма NF5:

№ піка	d/Å	°2 θ (Cu-K α_1 -випромінювання) $\pm 0,1^\circ$
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
8	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

№ піка	d/Å	°2θ (Cu-Kα1-випромінювання) ± 0,1°
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

У контексті даного винаходу термін "кристалічна модифікація" застосовується як синонім термінів "кристалічна форма", "поліморфна форма", "поліморфна модифікація", "морфологічна форма" і т.п.

Кристалічні модифікації згідно з винаходом, зокрема, кристалічна модифікація А1 ангідрату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону, кристалічна модифікація Н1 дигідрату дигідрофосфату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону, кристалічна модифікація NF3 дигідрофосфату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону (кристалічна модифікація NF3 може бути гідратом або ангідратом) і кристалічна модифікація NF5 гідрату дигідрофосфату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону несподівано характеризуються, крім іншого, а зменшеною гігроскопічністю, кращим пресуванням під час процесу таблетування, більш тривалим строком зберігання, кращою термодинамічною стійкістю, тобто, стійкістю до тепла й вологості, кращою стійкістю до сонячного світла, тобто, ультрафіолетовим променям, підвищеною об'ємною щільністю, поліпшеною розчинністю, характеристиками біодоступності, що зберігаються незмінними в різних партіях, кращою плинністю й придатністю для обробки в процесі таблетування, поліпшеною коліростійкістю й кращими фільтраційними властивостями в процесі виробництва. Таким чином, завдяки використанню кристалічних модифікацій згідно даного винаходу, існує можливість одержання фармацевтичних композицій з поліпшеною гомогенністю, стійкістю, чистотою й однаковістю в різних партіях.

Крім того, кристалічна модифікація А1 ангідрату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону демонструє чудові якості відносно сушіння (не відбувається втрати гідратної води) і виявляє відмінні властивості, що стосуються фізичної стійкості в мінливих умовах відносної вологості (RH) (фізично стійка форма в діапазоні вологості від 0 % до як мінімум 70 % RH) у порівнянні з кристалічною модифікацією Н1 дигідрату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону й кристалічною модифікацією NF5 гідрату дигідрофосфату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону. Крім того, кристалічна модифікація А1 ангідрату дигідрофосфату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону може розглядатися як термодинамічно більш стійка форма в порівнянні із кристалічною модифікацією NF3 дигідрофосфату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-ил)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-ил-етокси)-піримідин-2-ил]-бензил}-2Н-пиридазин-3-ону, як показують порівняльні експерименти з перетворенням двокомпонентної суспензії форм А1 і NF3 у різних органічних розчинниках при 25 °С і при 50 °С, відповідно (см. Приклад 10).

На відміну від вищезгаданої, кристалічна модифікація NF3 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону також демонструє чудові якості відносно сушіння (не відбувається втрати гідратної води) і виявляє відмінні властивості, що стосуються фізичної стійкості в мінливих умовах відносної вологості (RH) (фізично стійка форма в діапазоні вологості від 0 % до як мінімум 70 % RH) у порівнянні із кристалічною модифікацією Н1 дигідрату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону й кристалічною модифікацією NF5 гідрату дигідрофосфату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону. Крім того, кристалічна модифікація NF3 дигідрофосфату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону демонструє більш низьку кінетичну розчинність у суміші води:ацетону (30:70, (об'єм:об'єм), через 2 години) у порівнянні із кристалічною модифікацією А1 ангідрату дигідрофосфату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону, що забезпечує більш високий вихід процесів кристалізації в цієї прийнятної для процесу

суміші розчинників (см. Приклад 14).

З іншого боку, кристалічна модифікація NF5 гідрату дигідрофосфату 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону представляє більш стійку форму при високій активності води й, отже, є більш кращою у водних дисперсійних системах у порівнянні із кристалічною модифікацією A1 ангідрату дигідрофосфату 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону, як показують порівняльні експерименти з перетворенням суспензії із двокомпонентною сумішшю форм NF5 і A1 у деіонізованій воді при 25 °C. (см. Приклад 11).

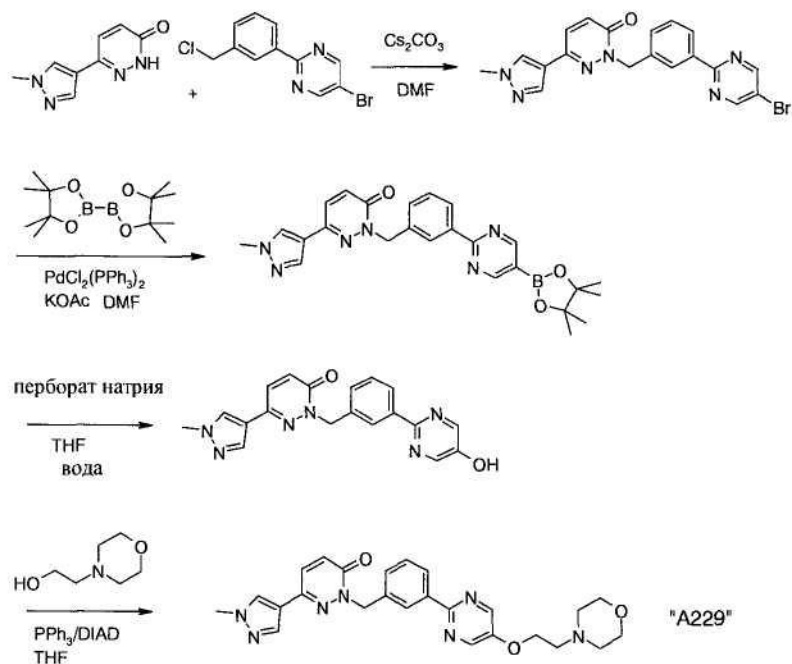
Крім того, кристалічна модифікація H1 дигідрату 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону представляє стійку форму при високій активності води й, отже, є більш кращою у водних дисперсійних системах у порівнянні із кристалічною модифікацією NF5 гідрату дигідрофосфату 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону, як показують порівняльні експерименти з перетворенням суспензії та із двокомпонентною сумішшю форм NF5 і H1 у деіонізованій воді при 25 °C, з одержанням у результаті форма H1 через певний час (см. Приклад 12). Крім того, кристалічна модифікація H1 дигідрату 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону є кращою у водних дисперсійних системах у порівнянні із кристалічною модифікацією NF3 дигідрофосфату 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону, як показують порівняльні експерименти з перетворенням суспензії та із двокомпонентною сумішшю форм H1 і NF3 у деіонізованій воді при 25 °C, з одержанням у результаті форми H1 через певний час (см. Приклад 13).

Стосовно до 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону в порівнянні з 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону (вільна основа), дигідрофосфатна сіль демонструє значно переважаючу стійкість у водяному розчині й поліпшену стійкість активного фармацевтичного інгредієнта (API) у розчині.

Кристалічні модифікації згідно з даним винаходом можуть характеризуватися у відповідності зі стандартними способами, які описуються, наприклад, у публікації Rolf Hilfiker, "Polymorphism in the Pharmaceutical Industry", Wiley-vch, Weinheim 2006 та посиланнях, що наведені в ній, наприклад, про рентгенівську дифракцію (XRD; розділ 6), про інфрачервону й рамановську спектроскопії (розділ 5), про диференціальну сканувальну калориметрію (DSC) та про термогравіметричний аналіз (TGA) (глава 3), про дослідження сорбції водяної пари (глава 9), або описуються, наприклад, у публікації H.G. Brittain (editor), Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Vol. 95, Marcel Dekker Inc., New York 1999 (розділ 6: усі згадані в ній способи).

Дигідрофосфат 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону, сольват дигідрофосфату 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону, переважно гідрат дигідрофосфату 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону, переважно гідрат 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону в його кристалічній модифікації, гідрат дигідрофосфату 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону у його кристалічній модифікації NF5, ангідрат дигідрофосфату 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону, ангідрат 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону в його кристалічній модифікації, ангідрат дигідрофосфату 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону у його кристалічній модифікації A1, дигідрат дигідрофосфату 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону, дигідрат дигідрофосфату 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-он у його кристалічній модифікації, дигідрат дигідрофосфату 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону у його кристалічній модифікації H1 і дигідрофосфат 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону у його кристалічній модифікації NF3 тут і далі вказуються як "продукт(и) згідно (даному) винаходу".

6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-он(вільна основа) може бути синтезований, як описується в публікації PCT/EP2008/003473, приклад 38, і публікації PCT/EP2008/005508, приклад 1, у такий спосіб:



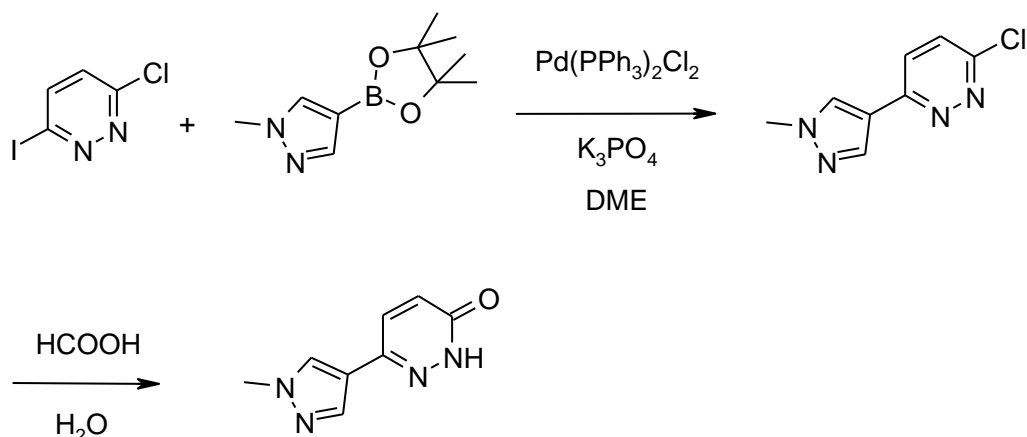
Суспензію 7,68 г (43,6 ммоль) 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2H-піридазин-3-ону в 90 мл DMF піддають реакції з 12,4 г (43,6 ммоль) 5-бromo-2-(3-хлорометил-феніл)-піримідину й 14,2 г (43,6 ммоль) карбонату цезію протягом 24 годин при кімнатній температурі при перемішуванні. Реакційну суміш додають до 400 мл води. осад, що утворився в результаті, 2-[3-(5-бромопіримідин-2-іл)-бензил]-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2H-піридазин-3-ону відсмоктують, промивають водою й висушують *in vacuo*.

Суспензію 14,0 г (33,0 ммоль) 2-[3-(5-бромопіримідин-2-іл)-бензил]-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2H-піридазин-3-ону в 65 мл DMF піддають реакції з 10,9 г (42,9 г) біс(пінаcolato)дибору й 9,72 г (99,0 ммоль) ацетату калію й нагрівають в атмосфері азоту до 70° С. Після 15 хвилин перемішування при цій температурі додають 695 мг (0,99 ммоль) біс(трифенілфосфін)-паладій(II)-хлориду й реакційну суміш перемішують протягом 18 годин при 70 °С в атмосфері азоту. Потім реакційної суміші дають охолоджуватися до кімнатної температури, додають воду й дихлорометан і реакційну суміш фільтрують над діатомітом/кізельгуром перед відділенням органічної фази. Потім органічну фазу сушать над сульфатом натрію, концентрують і залишок рекристалізують з 2-пропанолу для одержання 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[3-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піримідин-2-іл]-бензил]-2H-піридазин-3-ону.

До суспензії 13,4 г (28,4 ммоль) 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[3-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піримідин-2-іл]-бензил]-2H-піридазин-3-ону в 55 мл THF і 55 мл води порціями додають 8,50 г (85,1 ммоль) перборату натрію при крижаному охолодженні. Реакційну суміш перемішують протягом двох годин при кімнатній температурі перед відсмоктуванням над діатомітом/кізельгуром. Фільтрат концентрують *in vacuo* приблизно до половини первісного об'єму й титрують до рН 1 за допомогою 2N хлористоводневої кислоти. осад, що утворився в результаті, 2-[6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2H-піридазин-3-ону відсмоктують, промивають водою й висушують *in vacuo*.

До суспензії 360 мг (1,00 ммоль) 2-[3-(5-гідрокси-піримідин-2-іл)-бензил]-6-(1-метил-1H-піразол-4-ил)-2H-піридазин-3-ону у 2 мл THF послідовно додають 394 мг (1,50 ммоль) трифенілфосфіну й 242 мкл (2,00 ммоль) 4-(2-гідроксиетил)морфоліну. При крижаному охолодженні по краплі повільно додають 294 мкл (1,50 ммоль) діізопропілазодикарбоксилат. Розчин, що утворився в результаті, перемішують протягом 18 годин при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш концентрують *in vacuo* і олійний залишок розчиняють в 2-пропанолі. Тверду речовину через якийсь час, 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил]-2H-піридазин-3-ону, що утворилася, відсмоктують, промивають 2-пропанолом і *tert*-бутилметилмовим ефіром і висушують *in vacuo*.

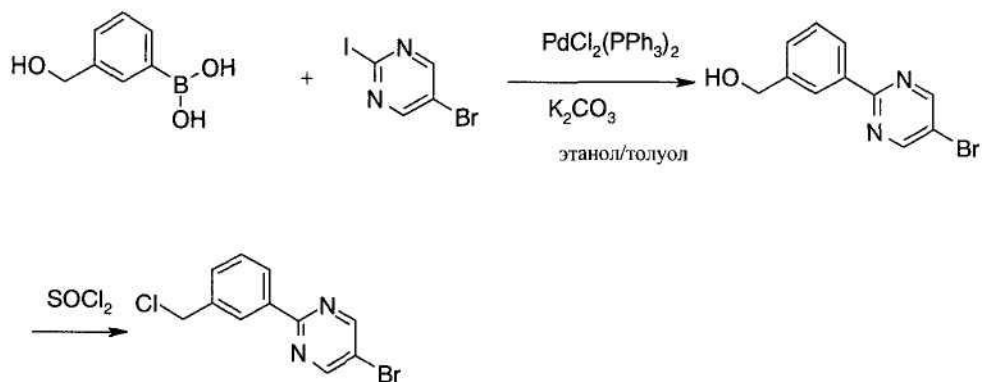
Вихідний продукт 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2H-піридазин-3-он може бути синтезований, як описується в публікації РСТ/EP2008/003473 (сторінки з 65 по 66) у такий спосіб:



Розчин 815 г (3,39 моль) 3-хлоро-6-йодо-піридазин в 3,8 л 1, 2- диметоксиетану піддають реакції з 705 г (3,39 моль) піналового складного ефіру метил-1Н-піразол-4-боронової кислоти й 1,44 кг трикалійфосфат тригідрату. Суспензію, що утворюється в результаті, нагрівають до 80 °С в атмосфері азоту й при перемішуванні й додають 59,5 г (85 ммоль) біс(трифенілфосфін)-паладій(II)-хлориду. Реакційну суміш перемішують протягом 3 годин при 80° С. Потім реакційній суміші дають охолоджуватися до кімнатної температури й додають 9 л води. Осад 3-хлоро-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-піридазину, що утворився в результаті, відсмоктують, промивають водою й висушують in vacuo.

Суспензію 615 г (2,90 моль) 3-хлоро-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-піридазину в суміші 1,86 л мурашиної кислоти й 2,61 л води нагрівають до 80° С при перемішуванні й продовжують перемішувати протягом 28 годин при цій температурі. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, додають активоване вугілля й суміш відсмоктують. Фільтрат титрують при крижаному охолодженні 40 % водяним розчином каустичної соди до рН 7 і потім інкубують протягом 16 годин при 6° С. Осад 6- (метил-1Н-піразол-4-іл)-2 піридазин-3-ону, що утворився в результаті, відсмоктують, промивають водою й висушують in vacuo.

Вихідний продукт 5-бромо-2-(3-хлорометил-феніл)-піримідин може бути синтезований, як описується в публікації РСТ/ЕР2008/003473, Приклад 36, у такий спосіб:

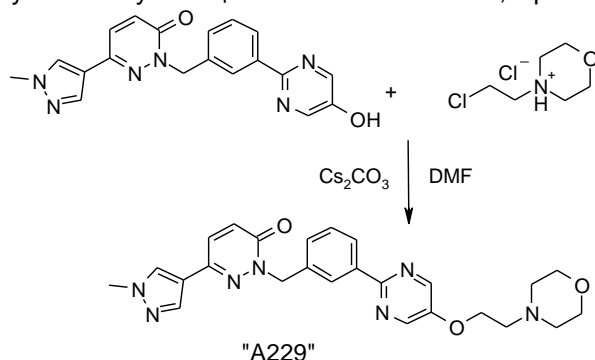


Розчин 95,0 г (332 ммоль) 5-бромо-2-йодопіримідину в 325 мл толуолу, який тримають в атмосфері азоту, піддають реакції з розчином 70,0 г (660 ммоль) карбонату натрію в 325 мл води з нагріванням суміші до 80 °С. До реакційної суміші додають 2,3 г (3,3 ммоль) біс(трифенілфосфін)-паладій(II)-хлориду, а потім по краплі додають розчин 50,0 г (329 ммоль) 3-(гідроксиметил)-бензолборонової кислоти в 650 мл етанолу. Реакційну суміш перемішують протягом 18 годин при 80° С. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури й фільтрують. Фільтрат піддають реакції з 1 л етилацетату й 1 л води. Органічну фазу відокремлюють, висушують над сульфатом натрію й концентрують. Залишок [3-(5-бромопіримідин-2-іл)-феніл]-метанолу рекристалізують з 2-пропанолу.

До 159 мл (2,19 моль) тіонілхлориду, який тримають при 30° С, порціями при перемішуванні додають 116 г (438 ммоль) [3-(5-бромо-піримідин-2-іл)-феніл]-метанолу. Реакційну суміш перемішують протягом 18 годин при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш

концентрують. Залишок розчиняють у толуолі й знову концентрують. Процедуру повторюють тричі. Кінцевий залишок 5-бром-2-(хлоро-метил-феніл)-піримідину рекристалізують з толуолу.

В альтернативному варіанті 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-он (вільна основа) може бути синтезований, як описується в публікації РСТ/EP2008/003473, Приклад 39, у такий спосіб:



Суспензію 360 мг (1,00 ммоль) 2-3-(5-гідрокси-піримідин-2-іл)-бензил]-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2Н-піридазин-3-ону, 195 мг (1,05 ммоль) N-(2-хлороетил)-морфолінійхлориду й 521 мг (1,60 ммоль) карбонату цезію в 2 мл DMF нагрівають до 80° С при перемішуванні й продовжують перемішувати протягом 6 годин при цій температурі. Потім реакційної суміші дають охолонути й додають 50 мл води. Осад 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону, що утворився в результаті, відсмоктують, промивають водою й висушують in vacuo.

В іншому аспекті винаходу забезпечується фармацевтична композиція, що включає терапевтично ефективну кількість як мінімум одного продукту винаходу.

В оптимальному варіанті здійснення фармацевтична композиція також включає як мінімум одну додаткову сполуку, обрану із групи, до якої відноситься фізіологічно прийнятні формотворні, допоміжні речовини, ад'юванти, розріджувачі, носії і/або додаткові фармацевтично активні речовини, що не є продуктами винаходу.

Ще один варіант здійснення даного винаходу відноситься до способу виробництва вищезгаданих фармацевтичних композицій, що характеризується тим, що один або кілька продуктів винаходу й одна або кілька сполук, обраних із групи, до якої відносяться тверді, рідкі або напіврідкі формотворні, допоміжні речовини, ад'юванти, розріджувачі, носії й фармацевтично активні речовини, що не є продуктами винаходу, перетворюють у прийнятну лікарську форму.

У контексті даного опису термін "ефективна кількість" означає будь-яку кількість медикаменту або фармацевтичного засобу, що викликає біологічну або медичну реакцію тканини, системи, організму людини або тварини, якої домагається, наприклад, дослідник або клінічний лікар. Крім того, термін "терапевтично ефективна кількість" означає будь-яку кількість, яка, у порівнянні з відповідним суб'єктом, що не одержали такої кількості, у результаті забезпечує поліпшене лікування, загоєння, профілактику або зменшення інтенсивності симптомів хвороби, порушення або побічного ефекту, або зниження швидкості прогресування хвороби або порушення. Термін також охоплює кількості, ефективні для підвищення нормальної фізіологічної функції.

В іншому аспекті винаходу забезпечується медикамент, що включає як мінімум один продукт винаходу або фармацевтичну композицію, як описано авторами.

У ще одному аспекті винаходу забезпечується описаний авторами медикамент, призначений для лікування і/або профілактики фізіологічних або патофізіологічних станів, викликуваних, опосередкованих і/або розповсюджуваних інгібуванням, регулюванням і/або модулюванням трансдукції сигналу кіназ, зокрема, інгібуванням тирозинкіназ, переважно Met-кінази. Також передбачається відповідне застосування для виготовлення медикаменту для застосування і/або профілактики вищезгаданих станів.

У ще одному аспекті винаходу забезпечується описаний авторами медикамент, призначений для лікування і/або профілактики фізіологічних або патофізіологічних станів, обраних із групи, до якої відносяться: "рак, пухлина, злоякісні пухлини, доброякісні пухлини, щільні пухлини, саркоми, карциноми, гіперпроліферативні порушення, карциноїди, саркоми Юїнга, саркоми Капоши, пухлини головного мозку, пухлини, що виникають у головному мозку і/або нервовій системі і/або оболонці головного мозку, гліоми, гліобластоми, нейробластоми, рак

шлунка, рак нирок, карциноми клітин нирок, рак передміхурової залози, карциноми передміхурової залози, пухлини сполучних тканин, саркоми м'яких тканин, пухлини підшлункової залози, пухлини печінки, пухлини голови, пухлини шиї, рак гортані, рак стравоходу, рак щитовидної залози, остеосаркоми, ретинобластоми, тимома, рак яєчка, рак легенів, аденокарцинома легенів, дрібноклітинна карцинома легкого, бронхіальні карциноми, рак молочної залози, карциноми грудної залози, рак кишечника, колоректальні пухлини, карциноми товстої кишки, карциноми прямої кишки, гінекологічні пухлини, пухлини яєчників / оваріальні пухлини, рак матки, рак шийки матки, карциноми шийки матки, рак тіла матки, карциноми тіла, карциноми ендометрія, рак сечового міхура, рак сечостатевого тракту, рак шкіри, епітеліальні пухлини, сквамозна епітеліальна карцинома, базаліоми, спиналіоми, меланоми, внутрішньоочні меланоми, лейкої, моноцитарна лейкої, хронічні лейкої, хронічна мієлотична лейкої, хронічна лімфатична лейкої, гострі лейкої, гостра мієлотична лейкої, гостра лімфатична лейкої і/або лімфоми". Також передбачається відповідне застосування для виготовлення медикаменту для застосування і/або профілактики вищезгаданих станів.

В іншому аспекті винаходу забезпечується описаний авторами медикамент, причому такий медикамент включає як мінімум одну додаткову фармакологічно активну речовину (ліки, інгредієнт).

В оптимальному варіанті здійснення як мінімум одною фармакологічно активною речовиною є описана авторами речовина.

В іншому аспекті винаходу забезпечується описаний авторами медикамент, причому медикамент застосовується до і/або під час і/або після лікування як мінімум одною додатковою фармакологічно активною речовиною.

В оптимальному варіанті здійснення як мінімум одною фармакологічно активною речовиною є описана авторами речовина.

У ще одному аспекті винаходу забезпечується комплект, що включає терапевтично ефективну кількість як мінімум одного продукту винаходу і/або як мінімум одну фармацевтичну композицію, як описано авторами, і терапевтично ефективну кількість як мінімум ще одної фармакологічно активної речовини, які не є продуктами винаходу.

Продукти винаходу можуть застосовуватися в комбінації з однією або декількома іншими фармакологічно активними речовинами (інгредієнтами, ліками) для лікування, профілактики, придушення або зменшення симптомів хвороб або станів, при яких застосовуються продукти винаходу або інші речовини. Як правило, комбінація медикаментів є більш безпечною або більш ефективною, чим окремих медикаментів, або комбінація є більш безпечною або більш ефективною, чим можна було б очікувати з урахуванням сумарних властивостей окремих медикаментів. Цей(і) інший(і) медикамент(и) може (можуть) вводитися таким шляхом і в такій кількості, які застосовують одночасно або послідовно, із продуктом винаходу. Якщо продукт винаходу застосовується одночасно з одним або декількома іншими медикаментами, перевагу віддають комбінованому продукту, що містить такий(і) інший(і) медикамент(и) і продукт винаходу. Однак комбінована терапія також включає види терапії, згідно з якими продукт винаходу й один або декілька інших медикаментів вводяться в різних режимах, що перекриваються. Передбачається, що при застосуванні з іншими активними інгредієнтами продукт згідно даного винаходу або інший активний інгредієнт, або й те, і інше, можуть застосовуватися в більш низьких дозах, чим при їхньому окремому застосуванні. Відповідно, до фармацевтичних композицій згідно даного винаходу (описаним авторами фармацевтичним композиціям) відносяться такі, які містять один або декілька інших активних інгредієнтів, додатково до продукту винаходу.

Прикладами інших фармакологічно активних речовин (інгредієнтів, ліків), які можуть вводитися в комбінації із продуктом винаходу й вводяться окремо або в одній фармацевтичній композиції, є, крім інших, класи сполук і конкретні сполуки, перераховані в Таблиці 1:

Таблиця 1

Алкілюючі агенти	Циклофосфамід Бусульфан Іфосфамід Мелфалан Гексаметилмеламін Тіотепа Хлорамбуцил Дакарбазин Кармустин	Ломустин Прокарбазин Альтретамін Естрамустинфосфат Мехлоретамін Стрептозоцин Темозоломид Семустин
Платинові агенти	Цисплатин Оксаліплатин Спіроплатин Карбоксифталатоплатина Тетраплатин Орміплатин Іпроплатин	Карбоплатин ZD-0473 (Anormed) Лобаплатин (Aeternazentaris) Сатраплатин (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Антиметаболіти	Азацитидин Гемцитабін Капецитабін 5-фторурацил Флоксурин 2-хлордезоксиаденозин 6-меркаптопурин 6-тіогuanин Цитарабін 2-фтордезоксцитидин Метотрексат Идатрексат	Томудекс Триметрексат Дезоксикоформіцин Флударабін Пентостатин Ралтитрексед Гідроксисечовина Децитабін (Supergen) Клофарабін (Bioenvision) Ірофульвен (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Етинілцитидин (Taiho)
Інгібітори топоізомерази	Амсакрин Епірубіцин Етопозид Тенипозид або Митоксантрон Іринотекан (CPT-11) 10-гідроксиамптецин Топотекан Дексразоксанет (Topotarget) Піксантрон (Novuspharma) Аналог ребеккаміцину (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Рубітекан (Supergen) Екзатеканмезилат (Daiichi) Квінамед (Chemgenex) Гіматекан (Sigma-Tau) Дифломотекан (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Ельсамітруцин (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (Bionumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Протипухлинні антибіотики	Дактиноміцин (Актиноміцин D) Доксорубіцин (Адріаміцин) Дезоксирубіцин Валрубіцин Даунорубіцин (Дауноміцин) Епірубіцин Терарубіцин Ідарубіцин Рубідазон Пликаміцин Р Порфіроміцин Ціаноморфолінодоксо-Рубіцин Мітоксантрон (Новантрон)	Амонафід Азонафід Антрапіразол Оксантразол Лозоксантрон Блеоміцинсульфат (Blenoxan) Блеоміцинова кислота Блеоміцин А Блеоміцин В Мітоміцин С MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)

Продовження таблиці 1

Антимітотичні агенти	Паклитаксел Доцетаксел Колхицин Вінбластин Вінкристин Вінорелбін Віндезин Доластатин 10 (NCI) Ризоксин (Fujisawa) Мивобулін (Warner-Lambert) Цематодин (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Епотилон В (Novartis) Т 900607 (Tularik) Т 138067 (Tularik) Криптофіцин 52 (Eli Lilly) Вінфлуїнін (Fabre) Ауристатин РЕ (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Таксопрексин (Protarga)	SB 408075 (Glaxosmithkline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Комбретастатин А4 (BMS) ізогомогаліхондрин-В (Pharmamar) ZD 6126 (Astrazeneca) Пег-паклитаксел (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient Neuropharma) Азаепотилон В (BMS) BNP-7787 (Bionumerik) Са-4-пролікі (Oxigene) Доластатин-10 (Nrh) CA-4 (Oxigene)
Інгібітори ароматази	Аміноглутетимід Летрозол Анастрозол Форместан	Ексеместан Атаместан (Biomedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Інгібітори тимідилатсинтази	Пеметрексед (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Нолатрексед (Eximias) Cofactor™ (Biokeys)
Антагоністи ДНК	Трабектедин (Pharmamar) Глуфосфамід (Baxter International) Альбумін + 32P (Isotope Розчини) Тимектацин (Newbiotics) Едотреотид (Novartis)	Мафосфамід (Baxter International) Апазиквон (Spectrum Pharmaceuticals) О 6-бензилгуанін (Paligent)
Інгібітори фарнезилтрансферази	Арглабін (Nuoncology Labs) Лонафарніб (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Типіфарніб (Johnson & Johnson) Периліловий спирт (DOR Biopharma)
Інгібітори протонного насоса	CBT-1 (CBA Pharma) Тариквидар (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Зосуквидар-Тригідрохлорид (Eli Lilly) Бірікодар-Дицитрат (Vertex)
Інгібітори гістон-ацетилтрансферази	Тацединалін (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Півалоілоксиметилбутират (Titan) Депсипептид (Fujisawa)
Інгібітори металопротеїнази / Інгібітори рибонуклеозид-редуктази	Неовастат (Aeterna Laboratories) Маримастат (British Biotech) Мальтолат галію (Titan) Триапін (Vion)	CMT-3 (Collagenex) BMS-275291 (Celltech) Тезацитабін (Aventis) Дидокс (Molecules for Health)

Продовження таблиці 1

Агоністи / антагоністи Фно-Альфа	Вірулизин (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Ревимід (Celgene)
Антагоністи рецептора ендотеліна-А	Атрасентан (Abbot) ZD-4054 (Astrazeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Агоністи рецептора ретиноевой кислоти	Фенретинид (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Алитретиноїн (Ligand)
Иммуномодулятори	Интерферон Онкофар (Antigenics) GMK (Progenics) Вакцина аденокарциноми (Biomira) СТР-37 (AVI Biopharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Вакцина Синкровкакс (CTL Immuno) Вакцина меланоми (CTL Immuno) Вакцина p21-RAS (Gemvax)	Dexosome therapy (Anosys) Пентрикс (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Вакцина раку (Intercell) Норелін (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) 13-алетин (Dovetail) CII-thera (Vasogen)
Гормональні антигормональні засоби	Естрогени Кон'юговані естрогени Етинилестрадіол Хлоротрианизен Іденестрол Гідроксипрогестеронкапроат Медроксипрогестерон Тестостерон Тестостеронпропионат Флуоксиместерон Метилтестостерон Диетилсильбестрол Мегестрол Тамоксифен Торемофін Дексаметазон	Преднізон Метилпреднизолон Преднізолон Аміноглутетимід Лейпролід Гозерелін Лейпорелін Цетрореликс Бикалутамід Флутамід Октреотид Нілутамід Митотан P-04 (Novogen) 2-метоксиестрадіол (Entremed) Арзоксифен (Eli Lilly)
Фотодинамічні агенти	Талапорфін (Light Sciences) Тералюкс (Theratechnologies) Мотексафін (Pharmacyclics)	Бактеріофеофорбід палладія (Yeda) Тексафін лютетію (Pharmacyclics) Гіперіцин

Продовження таблиці 1

Інгібітори тирозинкінази	Іматиниб (Novartis) Лефлуномід (Sugen/Pharmacia) Zdl839 (Astrazeneca) Ерлотиниб (Oncogene Science) Канертиниб (Pfizer) Скваламін (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (Astrazeneca) ZD6474 (Astrazeneca) Ваталаниб (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (Glaxosmithkline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Кахалид F (Pharmamar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Феноксодіол O Трастузумаб (Genentech) C225 (Imclone) rhu-mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (Imclone)
Інші агенти	SR-27897 (інгібітор CCK-A, Sanofi-Synthelabo) Токладезин (агоніст циклічного AMP, Ribapharm) Альвоцидиб (інгібітор CDK, Aventis) CV-247 (інгібітор COX-2, Ivy Medical) P54 (інгібітор COX-2, Phytopharm) Capcell™ (стимулятори CYP450, Bavarian Nordic) GCS-100 (антагоніст gal3, Glycogenesys) Імуноген G17DT (Gastrin інгібітор, Aphron) Ефапроксирал (оксигенатор, Allos Therapeutics) PI-88 (інгібітор гепаранази, Progen) Тесмилифен (антагоніст гістаміну, YM Biosciences) Гістамін (агоніст рецептора гістаміну-H2, Maxim) Тіазофурин (інгібітор IMPDH, Ribapharm) Циленгитид (антагоніст інтегрину, Merck KgaA) SR-31747 (антагоніст IL-1, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (інгібітор mtor-кінази, Wyeth) Екисулинд (інгібітор PDE-V, Cell Pathways) CP-461 (інгібітор PDE-V, Cell Pathways) AG-2037 (інгібітор GART, Pfizer) WX-UK1 (інгібітор активатора плазміногена, Wilex) PBI-1402 (стимулятори PMN, Prometic Lifesciences) Бортезомиб (інгібітор протеосоми, Millennium) SRL-172 (стимулятори T-Клітин, SR Pharma)	BCX-1777 (інгібітор PNP, Biocryst) Ранпріназа (стимулятори рибонуклеази, Alfacell) Галарубіцин (інгібітор синтезу РНК, Dong-A) Тирапазамін (відбудовний агент, SRI International) N-ацетилцистеїн (відбудовний агент, Zambon) R-флурбіпрофен (інгібітор Nf-Каппа B, Encore) 3CPA (інгібітор Nf-Каппа B, Active Biotech) Сеокальцитол (агоніст рецептора вітаміну D, Leo) 131-I-TM-601 (антагоніст ДНК, Transmolecular) Ефлорнитин (інгібітор ODC, ILEX Oncology) Мінодренова кислота (інгібітор остеокластов, Yamapouchi) Індисулам (стимулятори p53, Eisai) Аплидин (інгібітор PPT, Pharmamar) Ритуксимаб (антитіло до CD20, Genentech) Гемтузумаб (антитіло до CD33, Wyeth Ayerst) PG2 (підсилювач гематопоезу, Pharmagenesis) Імунол™ (Триклозан, для промивання порожнини рота, Endo) Триацетилуридин (пролікі уридину, Welistat) SN-4071 (засіб проти саркоми, Signature Bioscience) Transmid-107™ (імунотоксин, KS Biomedix) PCK-3145 (підсилювач апоптоза, Procyon) Доранидазол (підсилювач апоптоза,

	TLK-286 (інгібітор глутатіон-S-трансферази, Telik) PT-100 (агоніст фактора росту, Point Therapeutics) Мидостаурин (інгібітор PKC, Novartis) Бріостатин-1 (стимулятори PKC, GPC Biotech) CDA-II (підсилювач апоптоза, Everlife) SDX-101 (підсилювач апоптоза, Salmedix) Цефлатонин (підсилювач апоптоза, Chemgenex)	Pola) CHS-828 (цитотоксичний засіб, Leo) транс-ретиноева кислота (диференціатор, NIH) MX6 (підсилювач апоптоза, MAXIA) Апомін (підсилювач апоптоза, ILEX Oncology) Уроцидин (підсилювач апоптоза, Bioniche) Ro-31-7453 (підсилювач апоптоза, La Roche) Бросталицин (підсилювач апоптоза, Pharmacia)
--	--	--

В оптимальному варіанті здійснення продукт винаходу вводять у комбінації з одним або декількома відомими протипухлинними засобами, до яких відносяться наступні: модулятори рецептора естрогену, модулятори рецептора андрогену, модулятори ретиноїдного рецептора, цитотоксичні речовини, антипроліферативні агенти, інгібітори фенілпротеїнтрансферази, інгібітори HMG-CoA-редуктази, інгібітори ВІЛ-протеази, інгібітори зворотної транскриптази, інгібітори ангиогенезу.

Продукти винаходу є особливо підходящими для введення в комбінації з радіотерапією. Синергетичний ефект інгібування фактора росту ендотелію судин у комбінації з радіотерапією відомий фахівцям у даній галузі (WO 00/61186).

Термін "модулятори рецептора естрогену" у контексті даного винаходу означає сполуки, що перешкоджають зв'язуванню або інгібуюче зв'язування естрогену з рецептором естрогену – незалежно від механізму дії. Не обмежувачими прикладами модуляторів рецептора естрогену є тамоксифен, ралоксифен, ідоксифен, LY353381, LY 117081, тореміфен, фулвестрант, 4-[7-(2,2-диметил-1-оксопропокси-4-метил-2-[4-[2-(1-піперидиніл)етокси]феніл]-2H-1-бензопіран-3-іл)феніл-2,2-диметил-пропаноат, 4,4'-дигідроксибензофенон-2, 4-динітрофенілгідразон і SH646.

Термін "модулятори рецептора андрогену" у контексті даного винаходу означає сполуки, що перешкоджають зв'язуванню або інгібуючі зв'язування андрогенів з рецептором андрогену – незалежно від механізму дії. Не обмежувачими прикладами модуляторів рецептора андрогену є фінастерид і інші інгібітори альфа-редуктази, нілутамід, флутамід, бікалутамід, ліарозол і абіратерон ацетат.

Термін "модулятори ретиноїдного рецептора" у контексті даного винаходу означає сполуки, що перешкоджають зв'язуванню або інгібуючі зв'язування ретиноїдів з рецептором ретиноїдів – незалежно від механізму дії. Не обмежувачими прикладами модуляторів ретиноїдного рецептора є бексаротен, ретиноїн, 13-цис-ретиноева кислота, 9-цис-ретиноева кислота, альфа-дифторометилорнитин, ILX23-7553, транс-N-(4'-гідроксифеніл)ретинамід і N-4-карбоксифеніл-ретинамід.

Термін "цитотоксичні речовини" у контексті даного винаходу означає сполуки, що спочатку запускають механізм некрозу клітин шляхом прямої дії на функцію (функції) клітин або перешкоджаючи мейозу клітин або інгібуючі мейоз клітин, такі, як алкілюючі агенти, фактори некрозу клітин, інтеркаліруючі агенти, інгібітори мікротрубочок і інгібітори топоізомерази. Не обмежувачими прикладами цитотоксичних речовин є тирапазімін, сертенеф, кахектин, іфосфамід, тазонермін, лонідамін, карбоплатин, альтретамін, преднимустин, дибромодульцитол, ранимустин, фотемустин, недаплатин, оксалиплатин, темозоломід, гептаплатин, естрамустин, імпротульфан-тозилат, трофосфамід, нимустин, хлорид диброспідія, пумитепа, лобаплатин, сатраплатин, профіроміцин, цисплатин, ірофульвен, дексифосфамід, цис-аміндихлоро- (2-метилпіридин)платин, бензилгуанін, глуфосфамід, GPX100, (транс, транс, транс)- біс-му-(гексан-1,6-діамін)-му-[діамін-платина(II)]біс[діамін(хлоро)платина(II)]-тетрахлорид, діаризиніл-спермін, триоксид миш'яку, 1-(11-додециламін-10-гідроксиундецил)-3, 7-диметилксантин, зорубіцин, ідарубіцин, даунорубіцин, бісантрен, мітоксантрон, пірарубіцин, пінафид, вальрубіцин, амрубіцин, антинеопластон, 3'-дезаміно-3'-морфоліно-13- дезоксо-10-гідроксикарміноміцин, анаміцин, галарубіцин, елінафид, MEN10755 і 4-деметокси-3-дезаміно-3-азиридиніл-4-метилсульфонілдаунорубіцин (WO 00/50032).

Не обмежувачими прикладами інгібіторів мікротрубочок є паклитаксел, виндезин-сульфат, 3'4'-дидегідро-4'-дезоксид-8'-норвінкалейкобластин, доцетаксол, ризоксин, доластатин, мівобулін-ізетіонат, ауристатин, цематодин, RPR109881, BMS184476, вінфлунін, криптофіцин,

2,3,4,5, пентафторо-Н-(3-фторо- 4-метоксифеніл)-бензолсульфонамід, ангідровинбластин, N, N-диметил-L-ваїл-L-валіл-N-метил-L-валіл-L-проліл-L- пролін-t-бутиламід, TDX258 і BMS188797.

Не обмежуючими прикладами інгібіторів топоізомерази є топотекан, гікаптамін, іринотекан, рубітекан, 6-етоксипропіоніл-3',4'- О-екзо-бензилиден-шартрезин, 9-метокси-N, N-диметил-5-нітропіразоло[3,4,5-кл]акридин-2-(6H)пропанамін, 1-аміно-9-етил-5-фторо-2,3-дигідро-9-гідрокси-4-метил-1H, 12H-бензо-[де]-пірано-[3',4':b, 7]індолізино[1,2b]хінолін-10,13(9H, 15H)-діон, луртотекан, 7-[2- (N-ізопропіламіно)етил]-(20S)камптотецин, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, етопозид-фосфат, теніпозид, собузоксан, 2'-диметиламіно-2'- дезокси-етопозид, GL331, N-[2-(диметиламіно)етил]-9-гідрокси-5,6-диметил-6H-піридо[4,3-b]карбазол-1-

карбоксамід, азулакрин, (5a, 5ab, 8aa, 9b)-9-[2-[N-[2-(диметиламіно)етил]- N-метиламіно]етил]-5-[4-гідрокси-3, 5-диметоксифеніл]-5,5a, 6,8,8a, 9-гексогідрофуоро(3',4':6,7)нафто(2,3-d)-1,3-діоксол-6-он, 2,3-(метилендіокси)-5-метил-7-гідрокси-8-метоксибензо[с]фенантридиній, 6, 9-біс[(2-аміноетил)аміно]-бензо[г]ізохінолін-5,10-діон, 5- (3-амінопропіламіно)-7,10-дигідрокси-2- (2-гідроксиетиламіно)метил)-6 H-піразоло[4,5,1-de]- акридин-6-он, N-[1-[2(діетиламіно)етиламіно]-7-метокси-9-оксо-9H-тіоксантен-4-ілметіл]формамід, N-(2-(диметил-аміно)-етил)акридин-4-карбоксамід, 6-[[2-(диметиламіно)-етил]аміно]-3-гідрокси-7H-індено[2,1-с]хінолін-7-он і димесна.

Не обмежуючими прикладами антипроліферативних агентів є антизначеннєві РНК- і антизначеннєві ДНК-олігонуклеотиди, такі, як G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 і INX3001, а також антиметаболіти, такі, як еноцитабін, кармофур, тегафур, пентостатин, доксифлуридин, триметрексад, флударабін, капецитабін, галоцитабін, цитарабін, оксфосфат, гідрат фостеабіну натрію, ралтитрексед, палтитрексед, емитефур, тіазофуридин, децитабін, нолатрексед, пеметрексед, нелзарабін, 2'-дезокси-2'-метилиденцитидин, 2'-фторометилден-2'-дезоксицитидин, N-[5-(2, 3-дигідробензофурил)сульфоніл]-N'-(3, 4-дихлорофеніл)сечовина, N6-[4-дезокси-4-[N2-[2(E),4(E)-тетрадекадієноіл]гліциламіно]- L-гліциро-В-L-манно-гептопіранозил]аденин, аплидин, ектейнасцидин, троксацитабін, 4-[2-аміно-4-оксо-4,6,7,8-тетрагідро-3H-піримідино[5,4-b][1,4]тіазин-6-іл-(S)-етил]-2,5-тієноіл-L-глутамінова кислота, аміноптерин, 5-фтороурацил, аланозин, складний ефір 11-ацетил-8-(карбамоілоксиметил)- 4-форміл-6-метокси-14-окса-1,11-діазатетрацикло-(7,4,1,0,0)тетрадека-2,4,6-триєн-9-іл оцтової кислоти, свайнозонин, лометрексол, декразоксан, метіониназа, 2'-ціано-2'-дезокси-N4-пальмітоіл-1-В-D-арабінофуранозилцитозин і 3-амінопіридин-2-карбоксальдегід тіосемікарбазон.

"Антипроліферативні агенти" також включає моноклональні антитіла проти факторів росту, які не були перераховані серед "інгібіторів ангіогенеза", такі, як трастузумаб, а також гени супресії пухлини, такі як р53.

Фармацевтичні композиції згідно даного винаходу (як описано авторами) можуть вводитися будь-якими способами, які дозволяють досягти передбаченої мети. Наприклад, введення може бути перо-ральним, парентеральним, місцевим, ентеральним, внутрішньовенним, внутрішньом'язовим, інгаляційним, назальним, внутрішньосуглобним, інтра-спінальним, транстрахеальним, транскокулярним, підшкірним, внутрішньоочеревинним, черезшкірним, або буквальним шляхами. У якості альтернативного або паралельного засобу введення може здійснюватися пероральним шляхом. доза, що вводиться, залежить від віку, стану здоров'я й маси суб'єкта, типу паралельного лікування при його наявності, частоти лікування й характеру бажаного ефекту. Перевага віддається парентеральному введенню. Особлива перевага віддається пероральному введенню.

До прийнятних лікарських форм відносяться, крім інших, капсули, таблетки, пігулки, драже, напівтверді лікарські форми, порошки, гранули, супозиторії, мазі, креми, лосьйони, інгалятори, ін'єкції, гарячі компреси, гелі, пластири, очні краплі, розчини, сиропи, аерозолі, суспензії, емульсії, які можуть проводитися у відповідності зі способами, відомими в даній галузі, наприклад, як описано нижче:

таблетки: змішування активного(их) інгредієнта(ів) і допоміжних речовин, пресування вищезгаданої суміші в таблетки (пряме пресування), необов'язково грануляція частини суміші перед пресуванням.

капсули: змішування активного(их) інгредієнта(ів) і допоміжних речовин для одержання сипучого порошку, необов'язково гранульованого порошку, заповнення порошками / гранулятом відкритих капсул, закривання капсул.

напівтверді лікарські форми (мазі, гелі, креми): розчинення / диспергування активного(их) інгредієнта(ів) у водному або жировому носії; наступне змішування водної/ жирової фази з доповнювальною жирною/ водною фазою, гомогенізація (тільки для кремів).

супозиторії (ректальні й вагінальні): розчинення / диспергування активного(их) інгредієнта(ів) у матеріалі носія, розрідженого шляхом нагрівання (для ректальних: матеріалом носія звичайно є віск; для вагінальних: матеріалом носія звичайно є нагрітий розчин гелеутворювального

агента), виливання вищезгаданої суміші у форми супозиторіїв, охолодження й виймання супозиторіїв з форм.

аерозолі: диспергування / розчинення активного(их) агента(ів) у газі-витискувачі, поміщення вищезгаданої суміші в розпилювач.

5 Як правило, нехімічні способи виробництва фармацевтичних композицій і/або фармацевтичних препаратів включають етапи обробки на відповідних відомих фахівцям у даній галузі механічних засобах, які переводять один або кілька продуктів винаходу в лікарську форму, прийнятну для введення пацієнтові, що потребує такого лікування. Звичайно переведення одного або декількох продуктів винаходу в таку лікарську форму включає
10 додавання одного або декількох сполук, обраних із групи, до якої відносяться носії, формотворні, допоміжні речовини й фармацевтично активні інгредієнти, що не є продуктами винаходу. Відповідні етапи обробки включають, крім інших, комбінування, перемелювання, змішування, гранулювання, розчинення, диспергування, гомогенізацію, виливання і/або пресування відповідних активних і неактивних інгредієнтів. Механічні засоби виконання вищезгаданих етапів обробки відомі фахівцям у даній галузі, наприклад, з Енциклопедії
15 Ульмана по промисловій хімії (Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry), 5-е видання. Щодо цього активні інгредієнти переважно являють собою як мінімум один продукт винаходу й одну або декілька додаткових сполук, що не є продуктами винаходу, які проявляють цінні фармацевтичні властивості, переважно фармацевтично активні агенти, що не є продуктами винаходу, які описані авторами.

Особливо прийнятними для перорального застосування є таблетки, пігулки, таблетки з покриттям, капсули, порошки, гранули, сиропи, соки або краплі, для ректального застосування підходящими є супозиторії, для парентерального застосування підходящими є розчини, переважно олійні або водяні розчини, а також суспензії, емульсії або імплантати, і для місцевого
25 застосування підходящими є мазі, креми або порошки. Продукти винаходу також можуть бути ліофілізовані, що й утворювалися в результаті ліофілізації можуть застосовуватися, наприклад, для готування ін'єкційних композицій. Зазначені композиції можуть зазнати стерилізації і/або можуть включати допоміжні речовини, такі як змашувальні речовини, консерванти, стабілізатори і/або зволожуючі засоби, емульгатори, солі для зміни осмотичного тиску, буферні речовини,
30 барвники, ароматизатори і/або безліч інших активних інгредієнтів, наприклад, один або кілька вітамінів.

Підходящими формоутворюючими є органічні або неорганічні речовини, які прийнятні для ентерального (наприклад, перорального), парентерального або місцевого застосування й не реагують із продуктами винаходу, наприклад, вода, рослинні олії, бензилові спирти, алкіленгліколі, поліетиленгліколі, триацетат гліцерину, желатин, вуглеводи, такі, як лактоза, сахароза, маніт, сорбіт або крохмаль (кукурудзяний крохмаль, пшеничний крохмаль, рисовий крохмаль, картопляний крохмаль), препарати целюлози і/або фосфати кальцію, наприклад
35 трикальційфосфат або гідрофосфат кальцію, стеарат магнію, тальк, желатин, трагакант, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, натрій-карбоксиметилцелюлоза, полівінілпіролідон і/або вазелін.

Якщо буде потреба можуть додаватися дезінтегруючі агенти такі, як вищезгадані крохмалі, а також карбоксиметилкрохмаль, зшитий полівінілпіролідон, агар, або альгінова кислота або її сіль, така, як альгінат натрію. До допоміжних речовин, крім інших, відносяться регулюючі
45 плинність агенти і змашуючі речовини наприклад, кремнезем, тальк, стеаринова кислота або її солі, такі, як стеарат магнію або стеарат кальцію, і/або поліетиленгліколь. Ядра драже забезпечують відповідними покриттями, якщо буде потреба, що є стійкими до шлункових соків. Для цього можуть застосовуватися концентровані розчини сахаридів, які необов'язково можуть містити гуміарабік, тальк, полівінілпіролідон, поліетиленгліколь і/або діоксид титану, лакові розчини й підходящі органічні розчинники або суміші розчинників. Для одержання покриттів,
50 стійких до шлункових соків, або для забезпечення лікарської форми, що дає перевагу продовженої дії, таблетка, драже або пігулка можуть включати компонент внутрішньої дози й зовнішньої дози, причому останній передбачений у формі оболонки поверх першого. Два компоненти можуть розділятися ентеросолюбильним шаром, який служить для опору розпаду в шлунку й дозволяє внутрішньому компоненту пройти цілим у дванадцятипалу кишку або
55 затримати його вивільнення. Для таких ентеросолюбильних шарів або покриттів можуть застосовуватися різні матеріали, до яких можуть відноситися багато полімерних кислот і суміші полімерних кислот з такими матеріалами, як шелак, ацетиловий спирт, розчини підходящих препаратів целюлози, таких, як фталат ацетилцелюлози, ацетат целюлози або фталат гідроксипропілметилцелюлози. До покриттів таблеток або драже можуть додаватися барвники
60 або пігменти, наприклад, для розпізнавання або з метою характеристики комбінацій доз активних

сполук.

Підходящими речовинами носіїв є органічні або неорганічні речовини, які прийнятні для ентерального (тобто, перорального) або парентерального введення або місцевого нанесення й не реагують із новими сполуками, наприклад, вода, рослинні олії, бензилові спирти, поліетиленгліколі, желатин, вуглеводи такі, як лактоза або крохмаль, стеарат магнію, тальк і вазелін. Зокрема, таблетки, таблетки з покриттям, капсули, сиропи, суспензії, краплі або супозиторії застосовують для ентерального введення, розчини, переважно олійні або водяні розчини, а також суспензії, емульсії або імплантати, застосовують для парентерального введення, а мазі, креми або порошки застосовують для місцевого нанесення. Продукти винаходу також можуть зазнати ліофілізації, і отримані ліофілізати можуть застосовуватися, наприклад, для виготовлення ін'єкційних композицій.

Зазначені композиції можуть зазнати стерилізації і/або можуть містити формоутворюючі такі, як змащувальні речовини, консерванти, стабілізатори і/або зволожуючі засоби, емульгатори, солі для впливу на осмотичний тиск, буферні речовини, барвники, смакові добавки і/або ароматизатори. Якщо буде потреба вони також можуть містити одну або декілька інших активних сполук, наприклад, один або кілька вітамінів.

До інших фармацевтичних композицій, які можуть застосовуватися перорально, відносяться push-fit капсули, виконані з желатину, а також м'які, щільно закриті капсули, виконані з желатину й пластифікатору, такого, як гліцерин або сорбіт. Push-fit капсули можуть містити активні сполуки у формі гранул, які можуть змішуватися з наповнювачами, такими, як лактоза, зв'язувальними речовинами, такими як крохмаль, і/або змащувальними речовинами, такими, як тальк або стеарат магнію, і, необов'язково, стабілізаторами. В м'яких капсулах активні сполуки переважно є розчиненими або суспендованими у відповідних рідинах, таких, як жирні кислоти або рідкий парафін. Крім того, можуть додаватися стабілізатори.

До рідких форм, у які можуть бути включені нові композиції згідно даного винаходу для перорального введення, відносяться водяні розчини, сиропи з відповідними смаковими добавками, водні або олійні суспензії, і ароматизовані емульсії з харчовими маслами, такими, як бавовняне масло, кунжутне масло, кокосове масло або арахісове масло, а також еліксири й подібні фармацевтичні наповнювачі. До підходящих диспергуючих або суспендуючих агентів для водних суспензій відносяться синтетичні й природні смоли, такі, як трагакант, гуміарабік, альгінат, декстран, натрій-карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, полівінілпіролідон або желатин.

До підходящих композицій для парентерального введення відносяться водяні розчини активних сполук у водорозчинній формі, наприклад, водорозчинні солі й лужні розчини. Крім того, вводять суспензії активних сполук у формі підходящих масляних ін'єкційних суспензій. До підходящих ліпофільних розчинників або наповнювачів відносяться жирні кислоти, наприклад, кунжутне масло, або складні ефіри синтетичних жирних кислот, наприклад, етилолеат або тригліцериди або поліетиленгліколь-400 (сполуки розчинні в PEG-400).

Водні ін'єкційні суспензії можуть містити речовини, що підвищують в'язкість суспензії, включаючи, наприклад, натрій-карбоксиметилцелюлозу, сорбіт, і/або декстран, і суспензія також необов'язково може містити стабілізатори.

Для введення у вигляді інгаляційного аерозолі можна застосовувати аерозолі, у яких активний інгредієнт розчинений або суспендований у газі-витискувачі або суміші газів-витискувачів (наприклад, в CO₂ або хлорофторкарбонах). Активний інгредієнт в оптимальному варіанті застосовують у тонкоподрібненій формі, і в цьому випадку можуть бути присутнім один або декілька додаткових фізіологічно прийнятних розчинників, наприклад етанол. Інгаляційні розчини можуть вводитися за допомогою традиційних інгаляторів.

До можливих фармацевтичних композицій, які можуть застосовуватися ректально, відносяться, наприклад, супозиторії, що складаються із комбінації однієї або декількох активних сполук з основою супозиторія. Підходящими основами супозиторіїв є, наприклад, природні або синтетичні тригліцериди або граничні вуглеводні. Крім того, також можливе застосування желатинових ректальних капсул, що складаються із комбінації активних сполук з основою. До можливих матеріалів основи відносяться, наприклад, рідкі тригліцериди, поліетиленгліколі або граничні вуглеводні.

Для застосування в ліках продукти, згідно даного винаходу, передбачаються у формі фармацевтично прийнятних солей. Однак для виготовлення продуктів згідно з винаходом або їх фармацевтично прийнятних солей можуть застосовуватися й інші солі. До підходящих фармацевтично прийнятних солей продуктів винаходу відносяться кислі адитивні солі, які можуть утворюватися, наприклад, шляхом змішування розчину продукту винаходу з розчином фармацевтично прийнятної кислоти, такої, як хлористоводнева кислота, сірчана кислота,

метансульфонова кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, бурштинова кислота, оцтова кислота, бензойна кислота, оксалатна кислота, лимонна кислота, винна кислота, вугільна кислота або фосфорна кислота. Крім того, у випадках, коли продукти винаходу включають кислотний компонент, до їхніх підходящих фармацевтично прийнятних солей можуть

5 відноситися солі лужних металів, наприклад, солі натрію або калію; солі лужноземельних металів, наприклад, солі кальцію або магнію; і солі, утворені з відповідними органічними основами, наприклад, четвертинні амонієві солі.

Фармацевтичні композиції можуть застосовуватися в якості медикаментів для лікування людей і тварин. У контексті даного опису термін "ефективна кількість" означає кількість

10 медикаменту або фармацевтичного засобу, що викликає біологічну або медичну реакцію тканини, системи, організму людини або тварини, якої домагається, наприклад, дослідник або клінічний лікар. Крім того, термін "терапевтично ефективна кількість" означає будь-яку кількість, яка, у порівнянні з відповідним суб'єктом, що не одержав такої кількості, у результаті забезпечує поліпшене лікування, загоєння, профілактику або зменшення інтенсивності симптомів хвороби,

15 порушення або побічного ефекту, або зниження швидкості прогресування хвороби або порушення. Термін також охоплює кількості, ефективні для підвищення нормальної фізіологічної функції. Вищезгадана терапевтично ефективна кількість одного або декількох продуктів винаходу відома фахівцям у даній галузі або й легко може бути визначена стандартними способами, відомими фахівцям у даній галузі.

20 Продукти винаходу й додаткові фармакологічно активні речовини звичайно вводять аналогічно введенню препаратів промислового виробництва. Як правило дози, що підходять, які є терапевтично ефективними, перебувають у діапазоні від 0,0005 мг до 1000 мг, переважно від 0,005 мг до 500 мг, найбільше переважно – від 0,5 мг до 100 мг на одиницю дози. Денна доза переважно становить приблизно від 0,001 мг/кг до 10 мг/кг маси тіла.

25 Фахівцям у даній галузі легко стане зрозумілим, що рівні доз можуть бути різними, залежно від конкретної сполуки, ваги симптомів і сприйнятливості суб'єкта до побічних ефектів. Деякі з конкретних сполук є більш сильнодіючими в порівнянні з іншими. Оптимальні дози для розглянутих сполук можуть легко визначатися фахівцями в даній галузі різними способами. Оптимальним способом є вимір фізіологічної активності даної сполуки.

30 З погляду даного винаходу передбачається, що він охоплює всі види ссавців. В оптимальному варіанті здійснення такими ссавцями є обрані із групи, до якої відносяться "примати, людина, гризуни, коні, жуйні тварини, собаки, кішки, свійські тварини, велика рогата худоба, домашня худоба, кімнатні тварини, корови, вівці, свині, кози, коні, поні, осли, ослюки, мули, зайці, кролі, коти, собаки, морські свинки, хом'яки, пацюки, миші". У більш кращому

35 варіанті такими тваринами є люди. Тваринні моделі становлять інтерес для експериментальних досліджень, забезпечуючи модель для лікування людських хвороб.

Однак конкретна доза для окремих пацієнтів залежить від багатьох факторів, наприклад, від ефективності конкретних застосовуваних сполук, від віку, маси тіла, загального стану здоров'я, статі, режиму харчування, від часу й шляху введення, від швидкості виведення, типу введення

40 та лікарської форми, що уводиться, фармацевтичної комбінації й тяжкості конкретного порушення, стосовно якого застосовується терапія. Конкретна терапевтично ефективна доза для окремого пацієнта може бути легко визначена шляхом стандартних експериментів, наприклад, лікарем або медиком, який рекомендує або застосовує терапевтичне лікування.

При багатьох порушеннях сприйнятливість конкретної клітки до лікування із застосуванням розглянутих сполук може визначатися шляхом *in vitro* випробування. Звичайно культуру клітин комбінують із розглянутою сполукою в різних концентраціях протягом періоду часу, достатнього для того, щоб активні агенти могли виявити відповідну реакцію, звичайно приблизно від однієї години до одного тижня. Для *in vitro* випробування можуть використовуватися культивовані клітки зі зразка біопсії.

50 Несподівано було виявлено, що ціль винаходу в іншому аспекті досягається шляхом забезпечення способу виробництва кристалічної модифікації А1 ангідрату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону, який включає наступні етапи:

(а) розчинення або диспергування 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону (вільної основи) або його однієї або декількох солей у розчиннику або суміші розчинників, переважно 2-пропанолі або хлороформі, необов'язково при перемішуванні,

(б) перетворення 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону (вільної основи) або його однієї або декількох солей у відповідну

60 дигідрофосфатну сіль шляхом додавання водного або етанольного розчину фосфорної

кислоти, необов'язково при перемішуванні,

(с) перемішування дисперсії, що утворилася в результаті, з етапу (b) при кімнатній температурі протягом однієї або декількох годин або днів, переважно протягом 1 або 2 годин,

(d) відділення осаджувального ангідрату 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону шляхом фільтрації, необов'язково з наступним промиванням розчинником або сумішшю розчинників, з необов'язковим наступним сушінням, переважно *in vacuo*, необов'язково при підвищеній температурі T, переважно від 30° C до 95° C, більш переважно – 70° C.

У контексті даного винаходу терміни "підвищена температура" і "підвищена температура T або T_x" (при x=1, 2, 3 і т.д.)" означає окрему конкретну температуру для даного етапу або підетапу процесу, яка не залежить від будь-якої іншої "підвищеної температури" і яка може бути будь-якою температурою в діапазоні температур від "температури вище кімнатної" до "температури кипіння" даного розчинника або суміші розчинників і/або "температури плавлення" даної твердої речовини, виділеної речовини, проміжної речовини або продукту або їх суміші, залежно від обставин.

У контексті даного винаходу термін "одна або кілька солей 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону (вільної основи)" означає будь-які й усі солі, переважно фармацевтично прийнятні солі, 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону (вільної основи), до яких, крім інших, відносяться ацетат, адипат, альгінат, аргінат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат (безилат), бісульфат, бісульфіт, бромід, бутират, камфорат, камфорсульфонат, каприлат, хлорид, хлоробензоат, цитрат, циклопентанпропіонат, диглюконат, дигідрофосфат, динітробензоат, додецилсульфат, етансульфонат, фумарат, галактерат, галактуронат, глюкогептаноат, глюконат, глутамат, гліцерофосфат, гемісукцинат, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, гіппурат, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, 2-гідроксietансульфонат, йодид, ізотіонат, ізобутират, лактат, лактобінат, малат, малеат, малонат, манделат, метафосфат, метансульфонат, метилбензоат, моногідрофосфат, 2-нафталінсульфонат, нікотинат, нітрат, оксалат, олеат, памоат, пектинат, персульфат, фенілацетат, 3-фенілпропіонат, фосфат, фосфонат і фталат.

У контексті даного винаходу термін "розчинник або суміш розчинників" означає будь-які й усі розчинники, переважно органічні розчинники й воду, більш переважно – фармацевтично прийнятні органічні розчинники й воду, до яких, крім інших, відносяться метанол, етанол, 2-пропанол, n-бутанол, ізобутанол, ацетон, метилетилкетон, етилацетат, 1, 4-діоксан, діетиловий ефір, MTBE, THF, ацетонітрил, дихлорометан, хлороформ, DMF, циклогексан, циклопентан, n-гексан, n-гептан, n-пентан, толуол, o-ксилол, p-ксилол, DMSO, піридин, оцтова кислота, анізол, бутилацетат, кумол, етилформат, мурашина кислота, ізобутилацетат, ізопропілацетат, метилацетат, 3-метил-1-бутанол, метилізобутилкетон, 2-метил-1-пропанол, 1-пентанол, пропілацетат, етиленгліколь і 1-метил-2-піролідон, а також будь-які й усі суміші двох або більш подібних розчинників, переважно двокомпонентні суміші, більш переважно – двокомпонентні суміші води й фармацевтично прийнятного органічного розчинника.

Несподівано було виявлено, що ціль винаходу в іншому аспекті досягається шляхом забезпечення способу виробництва кристалічної модифікації A1 ангідрату 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону, який включає наступні етапи:

(a) диспергування 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-он(вільна основа) або його однієї або декількох солей у розчиннику або суміші розчинників, переважно у воді, і додавання водяного розчину фосфорної кислоти, необов'язково при перемішуванні,

(b) нагрівання дисперсії, що утворилася в результаті, з етапу (a) до підвищеної температури T₁,° переважно від 30° C до 95° C, більш переважно - 50° C, необов'язково при перемішуванні, і охолодженні розчину, що утворився в результаті, переважно до температури від 0° C до 40° C, більш переважно – до 20° C, необов'язково при перемішуванні, перед його розведенням розчинником або сумішшю розчинників, переважно ацетоном, необов'язково при перемішуванні,

(с) перемішування дисперсії, що утворюється в результаті, з етапу (b) при температурі від 0° C до 40° C, переважно 10° C, до завершення кристалізації і/або інкубація при кімнатній температурі протягом однієї або декількох годин або днів, необов'язково при перемішуванні,

(d) відділення осаджувального ангідрату 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону шляхом фільтрації, необов'язкове охолодження дисперсії, що утворилася в результаті, з етапу (c) до температури від 0° C до 20° C, переважно 5° C, перед фільтрацією, необов'язково при перемішуванні, необов'язково з

наступним промиванням розчинником або сумішшю розчинників, переважно ацетоном, з необов'язковим наступним сушінням, переважно *in vacuo*, необов'язково при підвищеній температурі T2, переважно від 30° С до 95° С, більш переважно – 70° С,

5 (е) необов'язкове кип'ятіння висушених кристалів, що утворювалися в результаті, з етапу (d) у розчиннику або суміші розчинників, переважно етанолі, у формі дисперсії протягом однієї або декількох хвилин, переважно 30 хвилин, і їх відділення шляхом фільтрації з гарячої дисперсії.

10 Несподівано було виявлено, що ціль винаходу в іншому аспекті досягається шляхом забезпечення способу виробництва кристалічної модифікації А1 ангідрату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону, який включає наступні етапи:

(а) диспергування 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-он(вільна основа) або його однієї або декількох солей у суміші розчинників, переважно в сумішах води:ацетону, і додавання водяного розчину фосфорної кислоти, необов'язково при перемішуванні,

15 (b) нагрівання дисперсії, що утворилася в результаті, з етапу (а) до підвищеної температури T1,° переважно від 30° С до 95° С, більш переважно – 55° С, необов'язково при перемішуванні, і охолодженні розчину, що утворився в результаті, переважно до температури від 0° С до 50° С, необов'язково при перемішуванні, з певною швидкістю охолодження, переважно 0,1-1 К/хв, більш переважно – 0,1-0,3 К/хв, необов'язково при перемішуванні, до настання кристалізації,

20 (с) подальше охолодження дисперсії, що утворилася в результаті, з етапу (b) переважно до температури від -20° С до 0° С, більш переважно – до -10 С, необов'язково при перемішуванні, з певною швидкістю охолодження, переважно 0,1-1 К/хв, більш переважно – 0,1-0,3 К/хв, необов'язково при перемішуванні,

25 (d) перемішування дисперсії, що утворилася в результаті, з етапу (с) при температурі° від -20° С до 40 С,° переважно -10° С, до завершення кристалізації,

(е) відділення кристалізованого ангідрату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону шляхом фільтрації, необов'язково з наступним промиванням розчинником або сумішшю розчинників, переважно ацетоном, з необов'язковим наступним сушінням, переважно *in vacuo*, необов'язково при підвищеній температурі T2, переважно від 30° С до 95° С, більш переважно – 70° С.

Несподівано було виявлено, що ціль винаходу в іншому аспекті досягається шляхом забезпечення способу виробництва кристалічної модифікації Н1 дигідрату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону, який включає наступні етапи:

35 (а) поширення ангідрату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону кристалічної модифікації А1 за поверхні, переважно обмеженої поверхні вмістища, більш переважно – чашки Петрі, і наступна його інкубація в герметично закритому ексікаторі над водою або водними сольовими розчинами з певною відносною вологістю (RH), переважно 80-100 % RH, більш переважно – 90-100 % RH, протягом 40 одного або декількох днів або тижнів.

Несподівано було виявлено, що ціль винаходу в іншому аспекті досягається шляхом забезпечення способу виробництва кристалічної модифікації Н1 дигідрату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону, який включає наступні етапи:

45 (а) диспергування ангідрату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону кристалічної модифікації А1 у суміші двох або більш розчинників, переважно у двокомпонентній суміші води й органічного розчинника, причому органічний розчинник переважно вибирають із групи, до якої відносяться: "метанол, етанол, 2-пропанол, ацетон, TFH і ацетонітрил", необов'язково при перемішуванні, і перемішування, що 50 утворилася в результаті дисперсії при підвищеній температурі T1, переважно від 30° С до 95° С, більш переважно – 50° С, протягом одного або декількох днів або тижнів,

(b) відділення осаджувального дигідрату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону шляхом фільтрації, необов'язково з наступним промиванням розчинником або сумішшю розчинників, з необов'язковим наступним сушінням, переважно *in vacuo*, необов'язково при підвищеній температурі T2, переважно від 30° С до 95° С, більш переважно – 70° С.

Несподівано було виявлено, що ціль винаходу в іншому аспекті досягається шляхом забезпечення способу виробництва кристалічної модифікації NF3 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону, який включає 60 наступні етапи:

(а) диспергування або розчинення ангідрату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону кристалічної модифікації А1 у суміші двох або більш розчинників, переважно двокомпонентної суміші, причому розчинники переважно вибирають із групи, до якої відносяться: "вода, метанол, етанол, 2-пропанол, ацетон, TFH, ацетонітрил і 1, 4-діоксан", необов'язково при перемішуванні, і наступне випарювання суміші двох або більш розчинників при кімнатній температурі або підвищеній температурі Т1, переважно від 30° С до 95° С, більш переважно – 50° С, до настання кристалізації,

(b) відділення осаджувального гідрату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону шляхом фільтрації, необов'язково з наступним промиванням розчинником або сумішшю розчинників, з необов'язковим наступним сушінням, переважно in vacuo, необов'язково при підвищеній температурі Т2, переважно від 30° С до 95° С, більш переважно – 70° С.

Несподівано було виявлено, що ціль винаходу в іншому аспекті досягається шляхом забезпечення способу виробництва кристалічної модифікації NF5 гідрату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону, який включає наступні етапи:

(а) розчинення ангідрату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону кристалічної модифікації А1 у двокомпонентній суміші розчинників, переважно води:метанолу, найбільше переважно – у співвідношенні 1:1 (об'єм:об'єм), і швидке випарювання суміші розчинників при підвищеній температурі, переважно 40-80 °С, найбільше переважно – 60 °С, у вакуумі до одержання осаду,

(b) необов'язково додаткове поширення осаду, отриманого на етапі (а), у формі порошку за поверхні, переважно обмеженої поверхні вмістища, більш переважно – чашки Петрі, і наступна його інкубація в герметично закритому ексікаторі над водою або водними сольовими розчинами з певною відносною вологістю (RH), переважно 80-100 % RH, більш переважно – 90-100 % RH, протягом одного або декількох днів або тижнів.

Несподівано було виявлено, що ціль винаходу в іншому аспекті досягається шляхом забезпечення способу виробництва кристалічної модифікації NF5 гідрату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону, який включає етап:

(а) поширення 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону кристалічної Форми NF3 у формі порошку за поверхні, переважно обмеженої поверхні вмістища, більш переважно – чашки Петрі, і наступна його інкубація в герметично закритому ексікаторі над водою або водними сольовими розчинами з певною відносною вологістю (RH), переважно 80-100 % RH, більш переважно – 90-100 % RH, протягом одного або декількох днів або тижнів.

Короткий опис фігур

Фігура 1 показує рентгенівську дифрактограму порошку кристалічної модифікації А1 ангідрату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону.

Фігура 2 показує дані рентгенівської структури монокристала кристалічної модифікації А1 ангідрату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону, що видно по b-осі.

Фігура 3 показує ІК-спектр із Фур'є-перетворенням кристалічної модифікації А1 ангідрату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону.

Фігура 4 показує Фур'є-Раман-спектр кристалічної модифікації А1 ангідрату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону.

Фігура 5 показує профіль диференціальної скануючої калориметрії (диференціальний сканувальний калориметр Perkin-Elmer Diamond, 5 К/хв, продувка газоподібним азотом, 50 мл/хв) кристалічної модифікації А1 ангідрату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону.

Фігура 6 показує профіль термогравиметричного аналізу (термогравиметричний аналізатор Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 К/хв, продувка газоподібним азотом, 50 мл/хв) кристалічної модифікації А1 ангідрату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону.

Фігура 7 показує ізотерму сорбції водяної пари (25 °С) (SMS DVS 1) кристалічної модифікації А1, тип а, ангідрату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону.

Фігура 8 показує ізотерму сорбції водяної пари (25 °С) (SMS DVS 1) кристалічної модифікації

A1, тип b, ангідрату 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону.

Фігура 9 показує рентгенівську дифрактограму порошку кристалічної модифікації H1 дигідрату 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону.

Фігура 10 показує дані рентгенівської структури монокристала кристалічної модифікації H1 дигідрату 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону.

Фігура 11 показує ІК-спектр із Фур'є-перетворенням кристалічної модифікації H1 дигідрату 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону.

Фігура 12 показує профіль диференціальної скануючої калориметрії (диференціальний сканувальний калориметр Perkin-Elmer Diamond, 5 K/хв, продувка газоподібним азотом, 50 мл/хв) кристалічної модифікації H1 дигідрату 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону.

Фігура 13 показує профіль термогравиметричного аналізу (термогравиметричний аналізатор Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/хв, продувка газоподібним азотом, 50 мл/хв) кристалічної модифікації H1 дигідрату 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону.

Фігура 14 показує ізотеру сорбції водяної пари (25 °C) (SMS DVS Intrinsic) кристалічної модифікації H1 дигідрату 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону.

Фігура 15 показує рентгенівську дифрактограму порошку кристалічної модифікації NF3 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону.

Фігура 16 показує ІК-спектр із Фур'є-перетворенням кристалічної модифікації NF3 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону.

Фігура 17 показує Фур'є-Раман-спектр кристалічної модифікації NF3 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону.

Фігура 18 показує профіль диференціальної скануючої калориметрії (диференціальний сканувальний калориметр Perkin-Elmer Diamond, 5 K/хв, продувка газоподібним азотом, 50 мл/хв) кристалічної модифікації NF3 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону.

Фігура 19 показує профіль термогравиметричного аналізу (термогравиметричний аналізатор Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/хв, продувка газоподібним азотом, 50 мл/хв) кристалічної модифікації NF3 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону.

Фігура 20 показує ізотеру сорбції водяної пари (25 °C) (SMS DVS Intrinsic) кристалічної модифікації NF3 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону.

Фігура 21 показує рентгенівську дифрактограму порошку кристалічної модифікації NF5 гідрату 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону. Фігура 22 показує профіль диференціальної скануючої калориметрії (диференціальний сканувальний калориметр Perkin-Elmer Diamond, 5 K/хв, продувка газоподібним азотом, 50 мл/хв) кристалічної модифікації NF5 гідрату 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону.

Фігура 23 показує профіль термогравиметричного аналізу (термогравиметричний аналізатор Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/хв, продувка газоподібним азотом, 50 мл/хв) кристалічної модифікації NF5 гідрату 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону.

Фігура 24 показує ізотеру сорбції водяної пари (25 °C) (SMS DVS Intrinsic) кристалічної модифікації NF5 гідрату 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону.

Навіть без додаткових деталей передбачається, що фахівець у даній галузі зможе застосувати представлений вище опис у самому широкому об'ємі. Таким чином, оптимальні варіанти здійснення слід розглядати лише в якості ілюстративного опису, який жодним чином не обмежує об'єм винаходу.

Зміст наведених джерел, таким чином, включається в повному об'ємі шляхом посилання. Більш детально винахід пояснюється нижченаведеними прикладами, але не обмежується ними.

Приклади

Приклад 1:

Одержання ангідрату 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону в його кристалічній модифікації A1

5 Спосіб 1

Приблизно 118 мг 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону (вільної основи) розчиняли в приблизно 7 мл теплового 2-пропанолу. Після додавання приблизно 0,017 мл водяного розчину фосфорної кислоти (85 %), відбулося осадження. Дисперсію збовтували протягом 2 годин при кімнатній температурі, а

10 потім фільтрували. кристали, що утворювалися в результаті, висушували у вакуумі при 70° C.
¹H ЯМР (500 МГц, 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).

Іонна хроматографія: 19,3 мас. % фосфату (еквівалент молярного відношення

15 кислоти:основи 1,14)

Спосіб 2

Приблизно 500 мг 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону (вільної основи) розчиняли в приблизно 10 мл хлороформу. Після додавання приблизно 2,1 мл етанольного розчину фосфорної кислоти (0,5 ммоль/л) дисперсію збовтували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Осад, що утворився в

20 результаті, фільтрували й зібрані кристали висушували у вакуумі при 70° C.
¹H ЯМР (500 МГц, 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).

25 Іонна хроматографія: 14,9 мас. % фосфату (еквівалент молярного відношення кислоти:основи 0,88)

Спосіб 3

Приблизно 354 г 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону (вільної основи) диспергували в приблизно 450 мл деіонізованої

30 води при 23 °C. Після додавання приблизно 57,3 мл водяного розчину фосфорної кислоти (85 %) дисперсію нагрівали до 50 °C, з одержанням у результаті прозорого розчину. Розчин охолоджували до 20 °C і розбавляли приблизно 1,2 л ацетону, у результаті чого відбувалася кристалізація. Дисперсію збовтували при 10 °C до завершення кристалізація. Дисперсію залишали при кімнатній температурі протягом декількох днів, потім охолоджували до 5 °C і

35 фільтрували. Кристали, що утворювалися в результаті, промивали ацетоном і висушували у вакуумі при 70 °C. Висушені кристали потім кип'ятили в етанолі у формі дисперсії протягом 30 хвилин і відфільтровували з гарячої дисперсії.

40 ¹H-ЯМР (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).

Іонна хроматографія: 19,5 мас. % фосфату (еквівалент молярного відношення

Спосіб 4

Приблизно 1,1 кг 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону (вільної основи) диспергували в приблизно 1,37 л деіонізованій воді

45 при 23 °C. Після додавання приблизно 240 мл водяного розчину фосфорної кислоти (85 %) дисперсію нагрівали до 50 °C, з одержанням у результаті прозорого розчину. Розчин охолоджували до 20 °C і повільно розбавляли приблизно 1 л ацетону при збовтуванні, у результаті чого починалася кристалізація. Повільно додавали ще приблизно 3 л ацетону, з

50 одержанням у результаті білої дисперсії, яку збовтували при кімнатній температурі до наступного дня. Дисперсію фільтрували кристали, що й утворювалися в результаті, промивали ацетоном і висушували у вакуумі при 70° C.

55 ¹H-ЯМР (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).

Іонна хроматографія: 16,8 мас. % фосфату (еквівалент молярного відношення

Спосіб 5

60 Приблизно 100 г 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону (вільної основи) диспергували в приблизно 171,4 г деіонізованої

воді при 23 °С. Після додавання приблизно 36,55 г водяного розчину фосфорної кислоти (85 %) розчин фільтрували. Фільтрат, що утворився в результаті, розбавляли приблизно 331,05 г ацетону, з одержанням у результаті дисперсії. Дисперсію нагрівали до 55 °С, з одержанням у результаті прозорого розчину. Розчин охолоджували до -10 °С з певною швидкістю охолодження 0,3 К/хв, з одержанням у результаті дисперсії, яку додатково суспендували при -10 °С протягом однієї години. Дисперсію фільтрували кристали, що й утворювалися в результаті, промивали ацетоном і висушували у вакуумі при 70 °С.

¹H ЯМР (500 МГц, 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)

Іонна хроматографія: 17,7 мас. % фосфату (еквівалент молярного відношення кислоти:основи 1,04)

Спосіб 6

Приблизно 15,2 кг 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону (вільної основи) диспергували в приблизно 31 кг деіонізованої води при T<30 °С. Після додавання приблизно 5,5 кг водяного розчину фосфорної кислоти (85 %) розчин суспендували протягом 30 хвилин, а потім фільтрували. Фільтрат, що утворився в результаті, розбавляли при 25 °С приблизно 55,8 кг ацетону, з одержанням у результаті дисперсії. Дисперсію нагрівали до 62 °С, з одержанням у результаті прозорого розчину. Розчин охолоджували до 50 °С (температура кожуха термостата) з певною швидкістю охолодження 0,1 К/хв і суспендували протягом приблизно 6,5 години до одержання мутної дисперсії. Дисперсію додатково охолоджували до -10 °С (температура кожуха термостата) з певною швидкістю охолодження 0,1 К/хв і додатково суспендували протягом приблизно 1 години при цій температурі. Дисперсію фільтрували кристали, що й утворювалися в результаті, промивали ацетоном і висушували у вакуумі при 70 °С.

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

Іонна хроматографія: 17,1 мас. % фосфату (еквівалент молярного відношення кислоти:основи 1,01)

Приклад 2:

Одержання дигідрату 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону в його кристалічній модифікації H1

Спосіб 1

Приблизно 400 мг ангідрату 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону в його кристалічній модифікації A1 були рознесені по чашці Петрі й зберігалися в закритому ексикаторі над чистою деіонізованою водою (атмосфера 100 % відносної вологості) протягом 2 тижнів.

¹H-ЯМР (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).

Іонна хроматографія: 17,1 мас. % фосфату (еквівалент молярного відношення кислоти:основи 1,08 на основі фосфатної солі зі спостережуваним змістом води, як зазначено нижче).

Титрування по Карлу Фишеру: 6,5 мас. % води.

Спосіб 2

Приблизно 45 мг ангідрату 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону в його кристалічній модифікації A1 диспергували в приблизно 0,2 мл двокомпонентної суміші деіонізованої води / етанолу (1:1, об'єм/об'єм) і струшували у вигляді суспензії при 50 °С при 1000 об/хв протягом 7 днів. Потім дисперсію фільтрували кристали, що й утворювалися в результаті, висушували при зовнішніх умовах на фільтрі.

Спосіб 3

Приблизно 45 мг ангідрату 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону в його кристалічній модифікації A1 диспергували в приблизно 0,2 мл двокомпонентної суміші деіонізованої води/метанолу (1:1, об'єм/об'єм) і струшували у вигляді суспензії при 50 °С при 1000 об/хв протягом 7 днів. Потім дисперсію фільтрували кристали, що утворювалися в результаті, висушували при зовнішніх умовах на фільтрі.

Спосіб 4

Приблизно 50 мг ангідрату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону в його кристалічній модифікації А1 диспергували в приблизно 0,2 мл двокомпонентної суміші деіонізованої води/ 2-пропанола (1:1, об'єм/об'єм) і струшували у вигляді суспензії при 50 °С при 1000 об/хв протягом 7 днів. Потім дисперсію фільтрували кристали, що утворювалися в результаті, висушували при зовнішніх умовах на фільтрі.

Спосіб 5

Приблизно 30 мг ангідрату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону в його кристалічній модифікації А1 диспергували в приблизно 0,2 мл двокомпонентної суміші деіонізованої води/ацетон (1:1, об'єм/об'єм) і струшували у вигляді суспензії при 50 °С при 1000 об/хв протягом 7 днів. Потім дисперсію фільтрували кристали, що утворювалися в результаті, висушували при зовнішніх умовах на фільтрі.

Спосіб 6

Приблизно 65 мг ангідрату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону в його кристалічній модифікації А1 диспергували в приблизно 0,2 мл двокомпонентної суміші деіонізованої води/THF (1:1, об'єм/об'єм) і струшували у вигляді суспензії при 50 °С при 1000 об/хв протягом 7 днів. Потім дисперсію фільтрували кристали, що утворювалися в результаті, висушували при зовнішніх умовах на фільтрі.

Спосіб 7

Приблизно 50 мг ангідрату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону в його кристалічній модифікації А1 диспергували в приблизно 0,15 мл двокомпонентної суміші деіонізованої води / ацетонітрилу (1:1, об'єм/об'єм) і струшували у вигляді суспензії при 50 °С при 1000 об/хв протягом 7 днів. Потім дисперсію фільтрували кристали, що утворювалися в результаті, висушували при зовнішніх умовах на фільтрі.

Приклад 3:

Одержання 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону в його кристалічній модифікації NF3

Спосіб 1

Приблизно 30 мг ангідрату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону в його кристалічній модифікації А1 розчиняли в приблизно 3 мл двокомпонентній суміші деіонізованої води / етанолу (1:1, об'єм/об'єм). Кристалізація відбувалася при випарюванні розчинника при зовнішніх умовах. Кристали відокремлювали шляхом фільтрації й висушували при зовнішніх умовах на фільтрі.

Спосіб 2

Приблизно 155 мг ангідрату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону в його кристалічній модифікації А1 розчиняли в приблизно 15 мл двокомпонентній суміші деіонізованої води/1,4-діоксану (1:1, об'єм/об'єм). Кристалізація відбувалася при випарюванні розчинника при 50 °С. Кристали відокремлювали шляхом фільтрації й висушували при зовнішніх умовах на фільтрі.

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

Іонна хроматографія: 16,0 мас. % фосфату (еквівалент молярного відношення кислоти:основи 0,94).

Приклад 4:

Одержання гідрату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону в його кристалічній модифікації NF5

Спосіб 1

Приблизно 100 мг ангідрату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону в його кристалічній модифікації А1 розчиняли в приблизно 1 мл двокомпонентній суміші деіонізованої води/метанолу (1:1, об'єм:об'єм). Розчин нагрівали до 60 °С і одночасно відкачували для швидкого випарювання розчинника. Осад, що утворився в результаті, розносили у формі порошку по чашці, а потім інкубували в герметично закритому ексікаторі над насиченим сольовим розчином KNO₃ (94 % RH) протягом декількох днів.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO) d=8,64 (s, 2H), 8,31-8,25 (m, 1H), 8,25-8,19 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (d, J=9,6, 1H), 7,52-7,38 (m, 2H), 7,04 (d, J=9,6, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,30 (t, J=5,6, 2H), 3,87 (s,

3H), 3,66-3,50 (m, 4H), 2,73 (t, J=5,6, 2H), 2,50 (m, 4H)

Іонна хроматографія: 14,8 мас. % фосфату (еквівалент молярного відношення кислоти:основи 0,94 на основі фосфатної солі зі спостережуваним змістом води, як зазначено нижче).

5 Титрування по Карлу Фишеру: 7,3 мас. % води.

Спосіб 2:

Приблизно 100 мг 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону в його кристалічній модифікації NF3 розносили у формі порошку по чашці Петрі, а потім інкубували в герметично закритому ексікаторі над насиченим сольовим розчином KNO₃ (94 % RH) протягом декількох днів.

10 Приклад 5:

Структурна й фізико-хімічна характеристика ангідрату 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону в його кристалічній модифікації A1.

15 Характер порошкової рентгенівської дифракції (XRD) кристалічної модифікації A1 визначали стандартними способами, як описано в 6-му виданні Європейської фармакопеї, глава 2.9.33. Кристалічна модифікація A1 характеризується порошковою рентгенівської дифрактограмою (Cu-K α_1 -випромінювання, $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$, дифрактометр Stoe Stadip 611 KL.), показаної на Фігурі 1.

Кристалічна модифікація A1 характеризується наступними даними дифракційного
20 рентгенівського аналізу:

Список піків порошкової рентгенівської дифрактограми:

№ піка	d/Å	2θ (Cu-K α_1 -випромінювання) $\pm 0,1^\circ$	Індицирування (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)

25 Дані рентгенівської структури монокристала також одержували на кристалічній модифікації A1 (дифрактометр Xcalibur від Oxford Diffraction, оснащений графітовим монохроматором і CCD детектором із застосуванням Mo K α -випромінювання при 301 K). Структура монокристала кристалічної модифікації A1, спостережуваного по b-осі показано на Фігурі 2.

30 Кристалічна модифікація A1 кристалізується в моноклінній просторовій групі C2/c з параметрами решітки a=55,1 Å, b=7,9 Å, c=12,2 Å і $\beta = 102,2^\circ$ (при $\alpha = \gamma = 90^\circ$). Структура монокристала явно свідчить, що кристалічна модифікація A1 представляє безводну форму.

35 Кристалічна модифікація A1 далі характеризувалася за допомогою інфрачервоної й рамановської спектроскопії. Фур'є-Раман і Фур'є-ІК-спектри одержували стандартними способами, як описано в 6-му виданні Європейської фармакопеї, глава 2.02.24 і 2.02.48. Для виміру Фур'є-ІК- і Фур'є-Раман-спектрів застосовували спектрометр Bruker Vector 22 і Bruker RFS 100. Фур'є-ІК-спектри коректувалися по базисній лінії із застосуванням програми Bruker OPUS. Вектори Фур'є-Раман-Спектрів були нормалізовані за допомогою тієї ж програми.

40 ІК-спектр із Фур'є-перетворенням одержували з використанням гранул KBr у якості способу готування зразка. ІК-спектр із Фур'є-перетворенням показано на Фігурі 3, і нижче додані позиції в діапазоні.

Кристалічна модифікація A1. Позиції ІК-діапазону +2 см⁻¹ (відносна інтенсивність*)

2949 см⁻¹ (w), 2885 см⁻¹ (w), 2368 см⁻¹ (w, broad), 1661 см⁻¹ (s), 1603 см⁻¹ (s), 1549 см⁻¹ (m), 1446 см⁻¹ (s), 1429 см⁻¹ (s), 1283 см⁻¹ (s), 1261 см⁻¹ (m), 1226 см⁻¹ (m), 1132 см⁻¹ (s), 1068 см⁻¹ (s),

945 cm^{-1} (s), 854 cm^{-1} (s), 713 cm^{-1} (m)

"s" = сильний (коефіцієнт пропущення < 50 %), "m" = середній (50 % < коефіцієнт пропущення < 70 %), "w" = слабкий (коефіцієнт пропущення > 70 %)

Фур'є-Раман-спектр показано на Фігурі 4, і нижче додані позиції в діапазоні.

5 Кристалічна модифікація A1. Позиції смуги комбінаційного розсіювання +2 cm^{-1} (відносна інтенсивність*):

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)

10 "s" = сильний (відносна інтенсивність комбінаційного розсіювання > 0,04), "m" = середній (0,04 > відносна інтенсивність комбінаційного розсіювання > 0,02), "w" = слабкий (відносна інтенсивність комбінаційного розсіювання < 0,02)

Кристалічна модифікація A1 є кристалічною безводною формою, яка додатково характеризується наступними фізичними властивостями:

15 - Термічна характеристика припускає пік плавлення приблизно 207 °C, з дуже низькою втратою маси до температури плавлення. DSC-профіль (диференціальний сканувальний калориметр Perkin-Elmer Diamond, 5 K/хв, продувка газоподібним азотом, 50 мл/хв) і Tga-Профіль (термогравіметричний аналізатор Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/хв, продувка газоподібним азотом, 50 мл/хв) показано на Фігурах 5 і 6, відповідно.

20 - Характеристика сорбції водяної пари припускає низький рівень водопоглинення при адсорбції в діапазоні 0-70 % відносної вологості (RH) (кристалічна модифікація A, тип a) і 0-90 % RH (кристалічна модифікація A, тип b), відповідно. Спостерігається виражений рівень водопоглинення понад 70 % RH (кристалічна модифікація A, тип a) і понад 90 % RH (кристалічна модифікація A, тип b), відповідно, у результаті чого утворюється кристалічна модифікація H1 дигідрату (рівень водопоглинення приблизно 6 мас. %) при підвищеній відносній вологості (RH). Ізотерми сорбції водяної пари [Water Vapour Sorption Isotherm (25 °C) (SMS DVS 1)] кристалічної модифікації A1 (типи a і b) показано на Фігурах 7 і 8, відповідно.

Приклад 6:

30 Структурна й фізико-хімічна характеристика дигідрату 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону в його кристалічній модифікації H1.

Характер порошкової рентгенівської дифракції (XRD) кристалічної модифікації H1 визначали стандартними способами, як описано в 6-му виданні Європейської фармакопеї, глава 2.9.33. Кристалічна модифікація H1 характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (Cu-K α_1 -випромінювання, $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$, дифрактометр Stoe Stadip 611 KL.), показаної на Фігурі 9.

35 Кристалічна модифікація H1 характеризується наступними даними дифракційного рентгенівського аналізу:

Список піків порошкової рентгенівської дифрактограми:

№ піка	d/Å	2θ (Cu-K α_1 -випромінювання) $\pm 0,1^\circ$	Індицирування (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)

40 Дані рентгенівської структури монокристала також одержували на кристалічній модифікації H1 (дифрактометр Xcalibur від Oxford Diffraction, оснащений графітовим монохроматором і CCD детектором із застосуванням Mo K α -випромінювання при 301 K). Структура монокристала кристалічної модифікації H1 показано на Фігурі 10.

Кристалічна модифікація Н1 кристалізується в моноклінній просторовій групі P21/C з параметрами решітки $a=28,2$ Å, $b=8,1$ Å, $c=12,3$ Å, і $\beta = 94,1^\circ$ (при $\alpha = \gamma = 90^\circ$). Структура монокристала явно свідчить, що кристалічна модифікація Н1 представляє стехіометричний дигідрат.

Кристалічна модифікація Н1 далі характеризувалася за допомогою інфрачервоної спектроскопії. Фур'є-ІК-спектри одержували стандартними способами, як описано в 6-му виданні Європейської фармакопеї, глава 2.02.24 і 2.02.48. Для виміру Фур'є-ІК-спектрів застосовували спектрометр Bruker Vector 22. Фур'є-ІК-спектри коректувалися по базисній лінії із застосуванням програми Bruker OPUS.

ІК-спектр із Фур'є-перетворенням одержували з використанням гранул KBr у якості способу готування зразка. ІК-спектр із Фур'є-перетворенням показано на Фігурі 11, і нижче додані позиції в діапазоні.

Кристалічна модифікація Н1. Позиції ІК-діапазону $+2$ cm^{-1} (відносна інтенсивність*)

2984 cm^{-1} (s), 2944 cm^{-1} (s), 2451 cm^{-1} (m, broad), 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" = сильний (коефіцієнт пропущення < 50 %), "m" = середній (50 % $<$ коефіцієнт пропущення < 70 %), "w" = слабкий (коефіцієнт пропущення > 70 %)

Фур'є-Раман-спектроскопія кристалічної модифікації Н1 демонструє спектр, ідентичний спектру кристалічної модифікації А1, оскільки дегідратація з видаленням гідратної води відбувається внаслідок лазерного порушення.

Кристалічна модифікація Н1 є кристалічною дигідратною формою, яка додатково характеризується наступними фізичними властивостями:

- Термічна характеристика припускає дегідратацію з видаленням гідратної води із приблизно 30-120 $^\circ\text{C}$ при нагріванні, з наступним плавленням безводної форми при приблизно 208 $^\circ\text{C}$. DSC-Профіль (диференціальний сканувальний калориметр Perkin-Elmer Diamond, 5 К/хв, продувка газоподібним азотом, 50 мл/хв) і Tga-Профіль (термогравіметричний аналізатор Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 К/хв, продувка газоподібним азотом, 50 мл/хв) показано на Фігурах 12 і 13, відповідно.

- Характеристика сорбції водяної пари припускає втрату гідратної води <40 % відносної вологості (RH), зі зворотним перетворенням у дигідратну кристалічну модифікацію Н1 після адсорбції >70 % RH. Ізотерма сорбції водяної пари (25 $^\circ\text{C}$) Форми Н1 показана нижче. Ізотерма сорбції водяної пари [Water Vapour Sorption Isotherm (25 $^\circ\text{C}$) (SMS DVS Intrinsic)] кристалічної модифікації Н1 показана на Фігурі 14.

Приклад 7:

Структурна й фізико-хімічна характеристика 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону у його кристалічній модифікації NF3.

Характер порошкової рентгенівської дифракції (XRD) кристалічної модифікації NF3 визначали стандартними способами, як описано в 6-му виданні Європейської фармакопеї, глава 2.9.33. Кристалічна модифікація NF3 характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (Cu-K α_1 -випромінювання, $\lambda = 1,5406$ Å, дифрактометр Stoe Stadip 611 KL.), показаної на Фігурі 15.

Кристалічна модифікація NF3 характеризується наступними даними дифракційного рентгенівського аналізу:

Список піків порошкової рентгенівської дифрактограми:

№ піка	d/Å	2θ (Cu-K α_1 -випромінювання) $\pm 0,1^\circ$
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
8	5,32	16,7
9	5,05	17,5
10	4,81	18,4
11	4,58	19,4
12	4,12	21,6

№ піка	d/Å	°2θ (Cu-Kα ₁ -випромінювання) ± 0,1°
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

Кристалічна модифікація NF3 далі характеризувалася за допомогою інфрачервоної й рамановської спектроскопії. Фур'є-Раман і Фур'є-ІК-спектри одержували стандартними способами, як описано в 6-му виданні Європейської фармакопеї, глава 2.02.24 і 2.02.48. Для виміру Фур'є-ІК- і Фур'є-Раман-спектрів застосовували спектрометр Bruker Vector 22 і Bruker RFS 100. Фур'є-ІК-спектри коректувалися по базисній лінії із застосуванням програми Bruker OPUS. Вектори Фур'є-Раман-спектрів були нормалізовані за допомогою тієї ж програми.

ІК-спектр із Фур'є-перетворенням одержували з використанням гранул KBr у якості способу готування зразка. ІК-спектр із Фур'є-перетворенням показано на Фігурі 16, і нижче додані позиції в діапазоні.

Кристалічна модифікація NF3. Позиції ІК-діапазону +2 см⁻¹ (відносна інтенсивність*)
2949 см⁻¹ (m), 2873 см⁻¹ (w), 2365 см⁻¹ (w, broad), 1661 см⁻¹ (s), 1602 см⁻¹ (s), 1549 см⁻¹ (m), 1445 см⁻¹ (s), 1430 см⁻¹ (s), 1280 см⁻¹ (s), 1262 см⁻¹ (m), 1226 см⁻¹ (m), 1132 см⁻¹ (s), 1072 см⁻¹ (s), 944 см⁻¹ (s), 851 см⁻¹ (s), 713 см⁻¹ (m)

*"s" = сильний (коефіцієнт пропущення < 50 %), "m" = середній (50 % < коефіцієнт пропущення < 70 %), "w" = слабкий (коефіцієнт пропущення > 70 %)

Фур'є-Раман-спектр показано на Фігурі 17, і нижче додані позиції в діапазоні.

Кристалічна модифікація NF3. Позиції смуги комбінаційного розсіювання +2 см⁻¹ (відносна інтенсивність*):

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

*"s" = сильний (відносна інтенсивність комбінаційного розсіювання > 0,04), "m" = середній (0,04 > відносна інтенсивність комбінаційного розсіювання > 0,02), "w" = слабкий (відносна інтенсивність комбінаційного розсіювання < 0,02)

Кристалічна модифікація NF3 є кристалічною формою, найбільше ймовірно – ангідридною формою, яка додатково характеризується наступними фізичними властивостями:

- Термічна характеристика припускає два екзотермічні явища при приблизно 100-130 °C і 180-190 °C, з наступним піком плавлення при приблизно 208 °C, з невеликою втратою маси приблизно 1,5 мас. % до температури плавлення. DSC-Профіль (диференціальний сканувальний калориметр Perkin-Elmer Diamond, 5 K/хв, продувка газоподібним азотом, 50 мл/хв) і Tga-Профіль (термогравіметричний аналізатор Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/хв, продувка газоподібним азотом, 50 мл/хв) показано на Фігурах 18 і 19, відповідно.

- Характеристика сорбції водяної пари припускає низький рівень водопоглинення при адсорбції в діапазоні 0-70 % відносної вологості (RH). Спостерігається виражений рівень водопоглинення понад 70 % RH, у результаті чого утворюється кристалічна гідратна модифікація NF5 (рівень водопоглинення приблизно 5-6 мас. %) при підвищеній відносній вологості (RH). Ізотерма сорбції водяної пари [Water Vapour Sorption Isotherm (25 °C) (SMS DVS Intrinsic)] кристалічної модифікації NF3 показана на Фігурі 20.

Приклад 8:

Структурна й фізико-хімічна характеристика гідрату дигідро-фосфату 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону в його кристалічній модифікації NF5.

Характер порошкової рентгенівської дифракції (XRD) кристалічної модифікації NF5 визначали стандартними способами, як описано в 6-му виданні Європейської фармакопеї, глава 2.9.33. Кристалічна модифікація NF5 характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (Cu-Kα₁-випромінювання, λ = 1,5406 Å, дифрактометр Stoe Stadip 611 KL.), показаної на Фігурі 21.

Кристалічна модифікація NF5 характеризується наступними даними дифракційного рентгенівського аналізу:

Список піків порошкової рентгенівської дифрактограми:

№ піка	d/Å	°2θ (Cu-Kα ₁ -випромінювання) ± 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
8	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

Кристалічна модифікація NF5 є кристалічною гідратною формою, яка додатково характеризується наступними фізичними властивостями:

5 - Термічна характеристика припускає дегідратацію з видаленням гідратної води із приблизно 30-100 °C при нагріванні, з наступним плавленням безводної форми при приблизно 210 °C. DSC-Профіль (диференціальний сканувальний калориметр Perkin-Elmer Diamond, 5 K/хв, продувка газоподібним азотом, 50 мл/хв) і Tga-Профіль (термогравіметричний аналізатор Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/хв, продувка газоподібним азотом, 50 мл/хв) показано на Фігурах 22 і 23, відповідно.

10 - Характеристика сорбції водяної пари припускає втрату гідратної води <40 % відносної вологості (RH), зі зворотним перетворенням у гідратну кристалічну модифікацію NF5 після адсорбції >70 % RH. Ізотерма сорбції водяної пари (25 °C) Форми NF5 показана нижче. Ізотерма сорбції водяної пари [Water Vapour Sorption Isotherm (25 °C) (SMS DVS Intrinsic)] кристалічної модифікації NF5 показана на Фігурі 24.

15 Приклад 9:

Визначення розчинності дигідрофосфату 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону

20 Для визначення розчинності 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-он(вільна основа) і його дигідрофосфатну сіль відважують в Гс-пробірку, додають 300 мкл розчинюючого середовища для досягнення максимально можливої концентрації 10 мг/мл. Суміш перемішують при 1000 об/хв на платформі магнітної мішалки при навколишній температурі. У момент відбору проби 100 мкл відповідного розчину/суспензії переносять в 500 мкл пробірку Еппендорфа й піддають центрифугуванню

25 протягом 5 хв при 14000 об/хв. Центрифугат аналізують шляхом високоефективної рідинної хроматографії (перед аналізом може знадобитися розведення).

Таблиця 1 показує розчинність вільної основи 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону і його відповідної дигідрофосфатної солі у воді, вимірювану через 1 і 2 години.

30

Таблиця 1

	Момент відбору проби 1 год.		Момент відбору проби 2 год.	
	Розчинність [мг/мл]	значення pH	Розчинність [мг/мл]	значення pH
вільна основа	0,167	не визн.	0,156	не визн.
дигідрофосфат	9,863	3,91	> 10	3,97

Результати чітко демонструють значно більш високу розчинність 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону у водяних розчинах у порівнянні з його вільною основою.

Приклад 10:

Порівняльні експерименти з перетворенням суспензії 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону кристалічних модифікацій А1 і NF3 в органічних розчинниках.

Приблизно 10 мг ангідрату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону кристалічної модифікації А1 і 10 мг дигідрофосфату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону кристалічної модифікації NF3 змішували у вигляді суміші порошків і диспергували в 1 мл органічного розчинника в 4 мл скляних пробірках з запечатаними ПТФЕ ковпачками. Покриті ПТФЕ палички для перемішування вставляли в дисперсії перед запечатуванням пробірок. Дисперсії збовтували в закритих пробірках протягом 5 днів, використовуючи магнітну мішалку, при 25 °С і 50 °С, відповідно. Тверді залишки фільтрували й піддавали дифракційному рентгенівському аналізу для спостереження морфічної форми після суспендування в розчиннику.

Результати порівняльних експериментів з перетворенням суспензії зведено в Таблиці 2.

Таблиця 2

Суспензія в	Суміші А1+NF3 (приблиз. 1:1, маса/маса)	
	Залишок 25 °С, 5 д	Залишок 50 °С, 5 д
Ацетоні	А1	А1
Етанолі	А1	А1
1, 4-діоксані	А1	А1
THF	А1 + дуже мала частина NF3	А1

При обох температурах кристалічну модифікацію А1 одержують як єдину або кращу форму наприкінці експериментів із суспензією при вихідних двокомпонентних 1:1 сумішах форм А1 і NF3, що явно демонструє, що А1 зможе розглядатися в якості більш стійкої форми.

Приклад 11:

Порівняльний експеримент із перетворенням дигідрофосфату суспензії 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону кристалічних модифікацій А1 і NF5 у воді.

Приблизно 20 мг ангідрату дигідрофосфату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону кристалічної модифікації А1 і 20 мг гідрату дигідрофосфату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону кристалічної модифікації NF5 змішували у вигляді суміші порошків і диспергували в 0,3 мл води в 4 мл скляній пробірці із запечатаним ПТФЕ ковпачком. Покриту ПТФЕ паличку для перемішування вставляли в дисперсію перед запечатуванням пробірки. Дисперсію збовтували в закритій пробірці протягом 12 днів, використовуючи магнітну мішалку, при 25 °С. Твердий залишок фільтрували й піддавали дифракційному рентгенівському аналізу для спостереження морфічної форми після суспендування в розчиннику.

Результат порівняльного експерименту з перетворенням суспензії представлено в Таблиці 3.

Таблиця 3

Суспензія в	Суміші A1+NF5 (приблиз. 1:1, маса/маса)
	Залишок 25 °С, 12 д
Воді	NF5 + дуже мала частина A1

Експеримент демонструє, що тривале суспендування у воді модифікацій A1 і NF5 при 25 °С у результаті забезпечує гідратну Форму NF5 як кращу форму, що явно демонструє, що NF5 є більш стійкою формою в системі водної дисперсії.

Приклад 12:

Порівняльний експеримент із перетворенням суспензії дигідрофосфату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону кристалічних модифікацій H1 і NF5 у воді.

Приблизно 20 мг дигідрату дигідрофосфату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону кристалічної модифікації H1 і 20 мг гідрату дигідрофосфату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону кристалічної модифікації NF5 змішували у вигляді суміші порошків і диспергували в 0,3 мл води в 4 мл скляній пробірці із запечатаним ПТФЕ ковпачком. Покриту ПТФЕ паличку для перемішування вставляли в дисперсію перед запечатанням пробірки. Дисперсію збовтували в закритій пробірці протягом 12 днів, використовуючи магнітну мішалку, при 25 °С. Твердий залишок фільтрували й піддавали дифракційному рентгенівському аналізу для спостереження морфічної форми після суспендування в розчиннику.

Результат порівняльного експерименту з перетворенням суспензії представлено в Таблиці 4.

Таблиця 4

Суспензія в	Суміші H1+NF5 (приблиз. 1:1, маса/маса)
	Залишок 25 °С, 12 д
Воді	H1

Експеримент демонструє, що тривале суспендування у воді модифікацій H1 і NF5 при 25 °С у результаті забезпечує дигідратну Форму H1 як кращу форму, що явно демонструє, що H1 є стійкою формою в системі водної дисперсії.

Приклад 13:

Порівняльний експеримент із перетворенням суспензії дигідрофосфату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону кристалічних модифікацій H1 і NF3 у воді.

Приблизно 10 мг дигідрату дигідрофосфату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону кристалічної модифікації H1 і 10 мг дигідрофосфату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону кристалічної модифікації NF3 змішували у вигляді суміші порошків і диспергували в 0,2 мл води в 4 мл скляній пробірці із запечатаним ПТФЕ ковпачком. Покриту ПТФЕ паличку для перемішування вставляли в дисперсію перед запечатанням пробірки. Дисперсію збовтували в закритій пробірці протягом 5 днів, використовуючи магнітну мішалку, при 25 °С. Твердий залишок фільтрували й піддавали дифракційному рентгенівському аналізу для спостереження морфічної форми після суспендування в розчиннику.

Результат порівняльного експерименту з перетворенням суспензії представлено в Таблиці 5.

Таблиця 5

Суспензія в	Суміші H1+NF3 (приблиз. 1:1, маса/маса)
	Залишок 25 °С, 5 д
Воді	H1

Експеримент демонструє, що тривале суспендування у воді модифікацій H1 і NF3 при 25 °С у результаті забезпечує дигідратну Форму H1 як кращу форму, що явно демонструє, що H1 є більш стійкою формою в системі водної дисперсії.

Приклад 14:

Визначення кінетичної розчинності дигідрофосфату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону кристалічних форм А1 (ангідрат) і NF3 у суміші води:ацетону 30:70 (об'єм:об'єм) через 2 години.

Приблизно 70 мг ангідрату дигідрофосфату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону кристалічної модифікації А1 диспергували в 1 мл двокомпонентної суміші води:ацетону (30:70, об'єм:об'єм) в 5 мл пробірку безшприцевого фільтра Whtamn Uniprep. Дисперсію збовтували при кімнатній температурі протягом 2 годин при 450 об/хв. Через 2 години після фільтрації дисперсії фільтрат аналізують шляхом високоефективної рідинної хроматографії (перед аналізом може знадобитися розведення). Твердий залишок аналізують шляхом порошкової рентгенівської дифракції (PXRD).

Результати визначення кінетичної розчинності у воді:ацетоні представлено в Таблиці 6.

Таблиця 6

Форма	Розчинність у воді:ацетоні (30:70, об'єм:об'єм) через 2 год. [мг/мл]	Твердий залишок
A1	18,2	H1
NF3	10,6	H1+NF5

Обидві безводні форми зазнають перетворення в дигідратну Форму H1 (у суміші з гідратною Формою NF5 у випадку Форми NF3). Відповідні рівні розчинності явно показують, що Форма NF3 через 2 години демонструє більш низький рівень розчинності, ніж форма A1.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Кристалічний сольват дигідрогенфосфату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-ілетокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону.

2. Кристалічний ангідрат дигідрогенфосфату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-ілетокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону.

3. Сполука за п. 2 у її кристалічній модифікації А1, яка **відрізняється** тим, що характеризується піками при дифракційному рентгенівському аналізі, що включають 3,2, 6,3, 9,8° і 13,1° 2θ (усі ± 0,1° 2θ, із застосуванням Cu-Kα₁-випромінювання).

4. Сполука за п. 2 у її кристалічній модифікації А1, яка **відрізняється** тим, що характеризується піками при дифракційному рентгенівському аналізі, що включають 18,4, 18,8, 23,7, 24,2, 26,4° і 28,2° 2θ (усі ± 0,1° 2θ, із застосуванням Cu-Kα₁-випромінювання).

5. Сполука за п. 2 у її кристалічній модифікації А1, яка **відрізняється** тим, що характеризується піками при дифракційному рентгенівському аналізі, що включають 14,4, 15,8, 17,5, 19,5° і 21,9° 2θ (усі ± 0,1° 2θ, із застосуванням Cu-Kα₁-випромінювання).

6. Сполука за будь-яким із пп. 2-5 у її кристалічній модифікації А1, яка **відрізняється** тим, що характеризується наступними даними дифракційного рентгенівського аналізу:

Форма А1

№ піка	d/Å	°2θ (Cu-Kα ₁ -випромінювання) ± 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
----	------	------

7. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вона є кристалічним гідратом дигідрофосфату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-ілетокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону.

8. Сполука за п. 7, яка **відрізняється** тим, що вона є кристалічним дигідратом дигідрофосфату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-ілетокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону.

9. Сполука за п. 8 у її кристалічній модифікації Н1, яка **відрізняється** тим, що характеризується піками при дифракційному рентгенівському аналізі, що включають 3,1, 9,4° і 18,8° 2 θ (усі $\pm 0,1^\circ$ 2 θ , із застосуванням Cu-K α_1 -випромінювання).

10. Сполука за п. 8 у її кристалічній модифікації Н1, яка **відрізняється** тим, що характеризується піками при дифракційному рентгенівському аналізі, що включають 19,1, 22,8° і 26,4° 2 θ (усі $\pm 0,1^\circ$ 2 θ , із застосуванням Cu-K α_1 -випромінювання).

11. Сполука за п. 8 у її кристалічній модифікації Н1, яка **відрізняється** тим, що характеризується піками при дифракційному рентгенівському аналізі, що включають 14,4, 15,0° і 17,8° 2 θ (усі $\pm 0,1^\circ$ 2 θ , із застосуванням Cu-K α_1 -випромінювання).

12. Сполука за п. 8 у її кристалічній модифікації Н1, яка **відрізняється** тим, що характеризується піками при дифракційному рентгенівському аналізі, що включають 14,7, 18,6, 23,2, 23,8, 26,8° і 27,6° 2 θ (усі $\pm 0,1^\circ$ 2 θ , із застосуванням Cu-K α_1 -випромінювання).

13. Сполука за будь-яким із пп. 8-12 у її кристалічній модифікації Н1, яка **відрізняється** тим, що характеризується наступними даними дифракційного рентгенівського аналізу:

Форма Н1

№ піка	d/Å	°2 θ (Cu-K α_1 -випромінювання) $\pm 0,1^\circ$
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

14. Дигідрофосфат 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-ілетокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону в його кристалічній модифікації NF3, що характеризується піками при дифракційному рентгенівському аналізі, що включають 15,3, 16,7, 21,6° і 23,1° 2 θ (усі $\pm 0,1^\circ$ 2 θ , із застосуванням Cu-K α_1 -випромінювання).

15. Сполука за п. 14 у її кристалічній модифікації NF3, яка **відрізняється** тим, що характеризується наступними даними дифракційного рентгенівського аналізу:

Форма NF3

№ піка	d/Å	°2 θ (Cu-K α_1 -випромінювання)
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
8	5,32	16,7
9	5,05	17,5
10	4,81	18,4
11	4,58	19,4

12	4,12	21,6
13	4,04	22,0
14	3,84	23,1
15	3,75	23,7
16	3,69	24,1
17	3,37	26,4
18	3,16	28,3

16. Сполука за п. 7 у її кристалічній модифікації NF5, яка **відрізняється** тим, що характеризується піками при дифракційному рентгенівському аналізі, що включають 13,9, 15,7, 16,6, 17,3, 19,8° і 22,1° 2 θ (усі \pm 0,1° 2 θ , із застосуванням Cu-Ka₁-випромінювання).

5 17. Сполука за п. 16 у її кристалічній модифікації NF5, яка **відрізняється** тим, що характеризується наступними даними дифракційного рентгенівського аналізу:

Форма NF5

№ піка	d/Å	°2 θ (Cu-Ka ₁ -випромінювання)
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
8	5,32	16,6
9	5,13	17,3
10	4,96	17,9
11	4,80	18,5
12	4,69	18,9
13	4,63	19,2
14	4,48	19,8
15	4,02	22,1
16	3,90	22,8
17	3,85	23,1
18	3,73	23,9
19	3,38	26,3
20	3,32	26,8
21	3,23	27,6

18. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість як мінімум одної сполуки за будь-яким із пп. 1-17.

10 19. Фармацевтична композиція за п. 18, яка **відрізняється** тим, що також містить як мінімум одну додаткову сполуку, вибрану із групи, до якої належать фізіологічно прийнятні формотворні, допоміжні речовини, ад'юванти, розріджувачі, носії і/або додаткові фармацевтично активні речовини, відмінні від сполук за будь-яким із пп. 1-17.

20. Медикамент, що містить як мінімум одну сполуку за будь-яким із пп. 1-17 або фармацевтичну композицію за будь-яким із пп. 18-19.

15 21. Медикамент за п. 20 для застосування в лікуванні і/або профілактиці фізіологічних або патофізіологічних станів, викликаних, опосередкованих і/або розповсюджуваних інгібуванням, регулюванням і/або модулюванням трансдукції сигналу кіназ, зокрема інгібуванням тирозинкіназ, переважно Met-кінази.

20 22. Медикамент за п. 20 для застосування в лікуванні і/або профілактиці фізіологічних або патофізіологічних станів, вибраний із групи, до якої належать: рак, пухлина, злоякісні пухлини, доброякісні пухлини, щільні пухлини, саркоми, карциноми, гіперпроліферативні порушення, карциноїди, саркоми Юїнга, саркоми Капоші, пухлини головного мозку, пухлини, що виникають у головному мозку і/або нервовій системі, і/або оболонці головного мозку, гліоми, гліобластоми, нейробластоми, рак шлунка, рак нирок, карциноми клітин нирок, рак передміхурової залози, карциноми передміхурової залози, пухлини сполучних тканин, саркоми м'яких тканин, пухлини підшлункової залози, пухлини печінки, пухлини голови, пухлини шиї, рак гортані, рак стравоходу, рак щитовидної залози, остеосаркоми, ретинобластоми, тимома, рак яєчка, рак легенів, аденокарцинома легенів, дрібноклітинна карцинома легені, бронхіальні карциноми, рак молочної залози, карциноми грудної залози, рак кишечника, колоректальні пухлини, карциноми

товстої кишки, карциноми прямої кишки, гінекологічні пухлини, пухлини яєчників/оваріальні пухлини, рак матки, рак шийки матки, карциноми шийки матки, рак тіла матки, карциноми тіла, карциноми ендометрія, рак сечового міхура, рак сечостатевого тракту, рак шкіри, епітеліальні пухлини, сквамозна епітеліальна карцинома, базаліоми, спіналіоми, меланоми, внутрішньоочні меланоми, лейкої, моноцитарна лейкої, хронічні лейкої, хронічна мієлотична лейкої, хронічна лімфатична лейкої, гострі лейкої, гостра мієлотична лейкої, гостра лімфатична лейкої і/або лімфоми.

23. Медикамент за будь-яким із пп. 20-22 який **відрізняється** тим, що такий медикамент містить як мінімум одну додаткову фармакологічно активну речовину.

24. Медикамент за будь-яким із пп. 20-22 який **відрізняється** тим, що медикамент застосовується до і/або під час, і/або після лікування як мінімум одною додатковою фармакологічно активною речовиною.

25. Комплект, що містить терапевтично ефективну кількість як мінімум одної сполуки за будь-яким із пп. 1-17 і/або як мінімум одну фармацевтичну композицію за будь-яким із пп. 18-19, терапевтично ефективну кількість як мінімум ще одної фармакологічно активної речовини, відмінної від сполук за будь-яким із пп. 1-17.

26. Спосіб отримання кристалічної модифікації А1 за будь-яким із пп. 3-6, в якому здійснюють наступні етапи:

(а) розчинення або диспергування 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-ілетокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону (вільної основи) або його однієї або декількох солей у розчиннику або суміші розчинників, переважно 2-пропанолі або хлороформі, необов'язково при перемішуванні,

(b) перетворення 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-ілетокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону (вільної основи) або її одної або декількох солей у відповідну дигідрогенфосфатну сіль шляхом додавання водного або етанольного розчину фосфорної кислоти, необов'язково при перемішуванні,

(c) перемішування дисперсії, що утворилася в результаті, з етапу (b) при кімнатній температурі протягом одної або декількох годин або днів, переважно протягом 1 або 2 годин,

(d) відділення осажденного ангідрату дигідрогенфосфату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-ілетокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону шляхом фільтрації, необов'язково з наступним промиванням розчинником або сумішшю розчинників, з необов'язковим наступним сушінням, переважно in vacuo, необов'язково при підвищеній температурі Т, переважно від 30 °С до 95 °С, більш переважно 70 °С.

27. Спосіб отримання кристалічної модифікації А1 за будь-яким із пп. з 3 по 6, в якому здійснюють наступні етапи:

(а) диспергування 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-ілетокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону (вільної основи) або її однієї або декількох солей у розчиннику або суміші розчинників, переважно у воді, і додавання водного розчину фосфорної кислоти, необов'язково при перемішуванні,

(b) нагрівання дисперсії, що утворилася в результаті, з етапу (а) до підвищеної температури Т1, переважно від 30 °С до 95 °С, більш переважно 50 °С, необов'язково при перемішуванні, і охолодження розчину, що утворився в результаті, переважно до температури від 0 °С до 40 °С більш переважно до 20 °С, необов'язково при перемішуванні, перед його розведенням розчинником або сумішшю розчинників, переважно ацетоном, необов'язково при перемішуванні,

(c) перемішування дисперсії, що утворилася в результаті, з етапу (b) при температурі від 0 °С до 40 °С, переважно 10 °С, до завершення кристалізації і/або інкубація при кімнатній температурі протягом однієї або декількох годин або днів, необов'язково при перемішуванні,

(d) відділення осажденного ангідрату дигідрогенфосфату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-ілетокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону шляхом фільтрації, необов'язкове охолодження дисперсії, що утворилася в результаті, з етапу (c) до температури від 0 °С до 20 °С, переважно 5 °С, перед фільтрацією, необов'язково при перемішуванні, необов'язково з наступним промиванням розчинником або сумішшю розчинників, переважно ацетоном, з необов'язковим наступним сушінням, переважно in vacuo, необов'язково при підвищеній температурі Т2, переважно від 30 °С до 95 °С, більш переважно 70 °С,

(e) необов'язкове кип'ятіння висушених кристалів, що утворювалися в результаті, з етапу (d) у розчиннику або суміші розчинників, переважно етанолі, у формі дисперсії протягом однієї або декількох хвилин, переважно 30 хвилин, і їх відділення шляхом фільтрації з гарячої дисперсії.

28. Спосіб отримання кристалічної модифікації А1 за будь-яким із пп. 3-6, в якому здійснюють наступні етапи:

(а) диспергування 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-ілетокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону (вільна основа) або його однієї або декількох солей у суміші розчинників, переважно в сумішах води:ацетону, і додавання водного розчину фосфорної кислоти, необов'язково при перемішуванні,

5 (b) нагрівання дисперсії, що утворилася в результаті, з етапу (а) до підвищеної температури T1, переважно від 30 °С до 95 °С, більш переважно 55 °С, необов'язково при перемішуванні, і охолодження розчину, що утворився в результаті, переважно до температури від 0 °С до 50 °С, необов'язково при перемішуванні, з певною швидкістю охолодження, переважно 0,1-1 К/хв., більш переважно 0,1-0,3 К/хв., необов'язково при перемішуванні, до настання кристалізації,

10 (c) подальше охолодження дисперсії, що утворилася в результаті, з етапу (b) переважно до температури від -20 °С до 0 °С, більш переважно до -10 °С, необов'язково при перемішуванні, з певною швидкістю охолодження, переважно 0,1-1 К/хв., більш переважно 0,1-0,3 К/хв., необов'язково при перемішуванні,

15 (d) перемішування дисперсії, що утворилася в результаті, з етапу (c) при температурі від -20 °С до 40 °С, переважно при -10 °С, до завершення кристалізації,

(e) відділення кристалізованого ангідрату дигідрофосфату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-ілетокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону шляхом фільтрації, необов'язково з наступним промиванням розчинником або сумішшю розчинників, переважно ацетоном, з необов'язковим наступним сушінням, переважно in vacuo, необов'язково при підвищеній температурі T2, переважно від 30 °С до 95 °С, більш переважно 70 °С.

29. Спосіб отримання кристалічної модифікації Н1 за будь-яким із пп. 9-13, в якому здійснюють наступні етапи:

25 (а) поширення ангідрату дигідрофосфату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-ілетокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону кристалічної модифікації А1 по поверхні, переважно обмеженій поверхні ємності, більш переважно чашки Петрі, і наступна його інкубація в герметично закритому екзикаторі над водою або сумішшю водних розчинників протягом одного або декількох днів або тижнів.

30. Спосіб отримання кристалічної модифікації Н1 за будь-яким із пп. 9-13, в якому здійснюють наступні етапи:

30 (а) диспергування ангідрату дигідрофосфату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-ілетокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону кристалічної модифікації А1 у суміші двох або більше розчинників, переважно двокомпонентній суміші, причому розчинники переважно вибирають із групи, до якої належать: вода, метанол, етанол, 2-пропанол, ацетон, TFH і ацетонітрил, необов'язково при перемішуванні, і перемішування дисперсії, що утворилася в результаті, при підвищеній температурі T1, переважно від 30 °С до 95 °С, більш переважно 50 °С, протягом одного або декількох днів або тижнів,

35 (b) відділення осажденного дигідрату дигідрофосфату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-ілетокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону шляхом фільтрації, необов'язково з наступним промиванням розчинником або сумішшю розчинників, з необов'язковим наступним сушінням, переважно in vacuo, необов'язково при підвищеній температурі T2, переважно від 30 °С до 95 °С, більш переважно 70 °С.

31. Спосіб отримання кристалічної модифікації NF3 за будь-яким із пп. 14-15, в якому здійснюють наступні етапи:

45 (а) диспергування або розчинення ангідрату дигідрофосфату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-ілетокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону кристалічної модифікації А1 у суміші двох або більше розчинників, переважно двокомпонентній суміші, причому розчинники переважно вибирають із групи, до якої належать: вода, метанол, етанол, 2-пропанол, ацетон, TFH, ацетонітрил і 1,4-діоксан, необов'язково при перемішуванні, і наступне випарювання суміші двох або більше розчинників при кімнатній температурі або підвищеній температурі T1, переважно від 30 °С до 95 °С, більш переважно 50 °С, до настання кристалізації,

50 (b) відділення осажденного гідрату дигідрофосфату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-ілетокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону шляхом фільтрації, необов'язково з наступним промиванням розчинником або сумішшю розчинників, з необов'язковим наступним сушінням, переважно in vacuo, необов'язково при підвищеній температурі T2, переважно від 30 °С до 95 °С, більш переважно 70 °С.

32. Спосіб отримання кристалічної модифікації NF5 за будь-яким із пп. 16-17, в якому здійснюють наступні етапи:

60 (а) розчинення ангідрату дигідрофосфату 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-ілетокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2Н-піридазин-3-ону кристалічної модифікації А1 у

двокомпонентній суміші розчинників, переважно води:метанолу, найбільш переважно у співвідношенні 1:1 (об'єм:об'єм), і швидке випарювання суміші розчинників при підвищеній температурі, переважно 40-80 °С, найбільш переважно 60 °С, у вакуумі до одержання осаду, (b) необов'язково додаткове рознесення осаду, отриманого на етапі (a), у формі порошку на

5

поверхні, переважно обмеженій поверхні ємності, більш переважно чашки Петрі, і наступна його інкубація в герметично закритому ексікаторі над водою або водними сольовими розчинами з певною відносною вологістю (RH), переважно 80-100 % RH, більш переважно 90-100 % RH, протягом одного або декількох днів або тижнів.

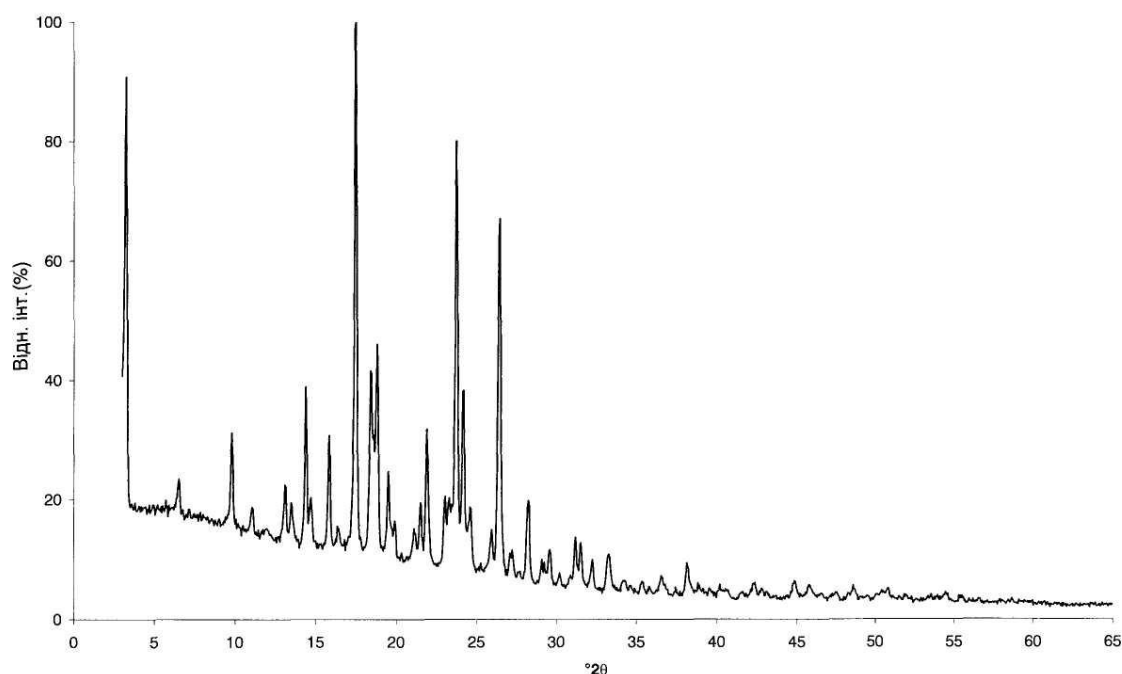
10

33. Спосіб отримання кристалічної модифікації NF5 за будь-яким із пп. 16-17, в якому здійснюють наступний етап:

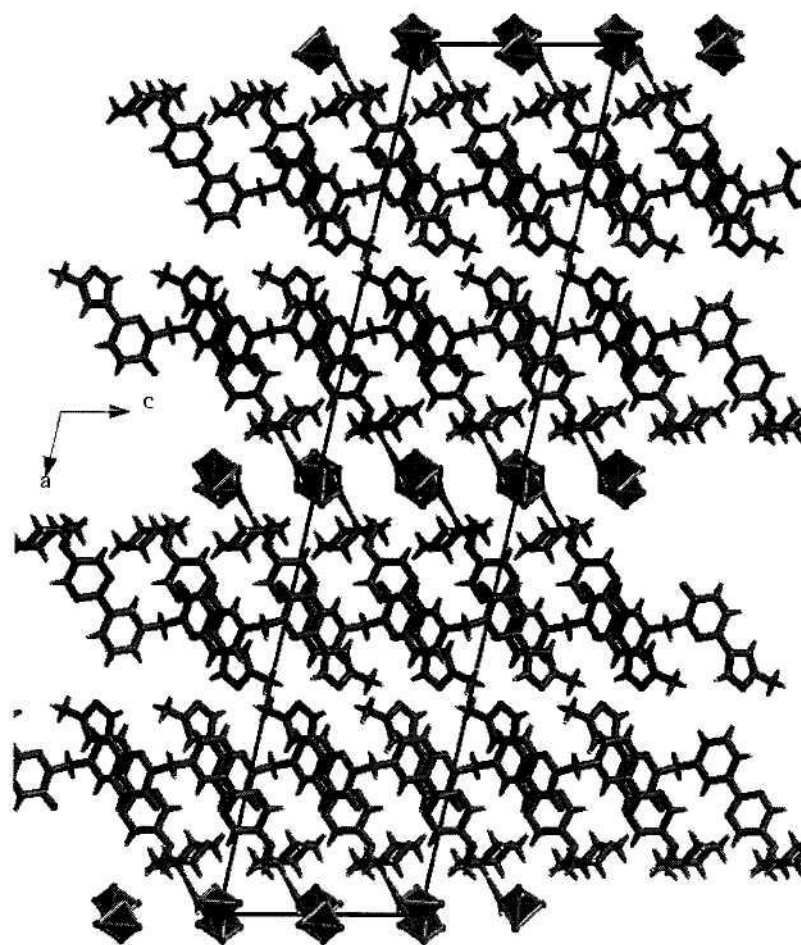
(a) поширення дигідрофосфату 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{3-[5-(2-морфолін-4-ілетокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-2H-піридазин-3-ону кристалічної Форми NF3 у формі порошку по поверхні, переважно обмеженій поверхні ємності, більш переважно чашки Петрі, і наступна його інкубація в герметично закритому ексікаторі над водою або водними сольовими розчинами з певною відносною вологістю (RH), переважно 80-100 % RH, більш переважно 90-100 % RH, протягом одного або декількох днів або тижнів.

15

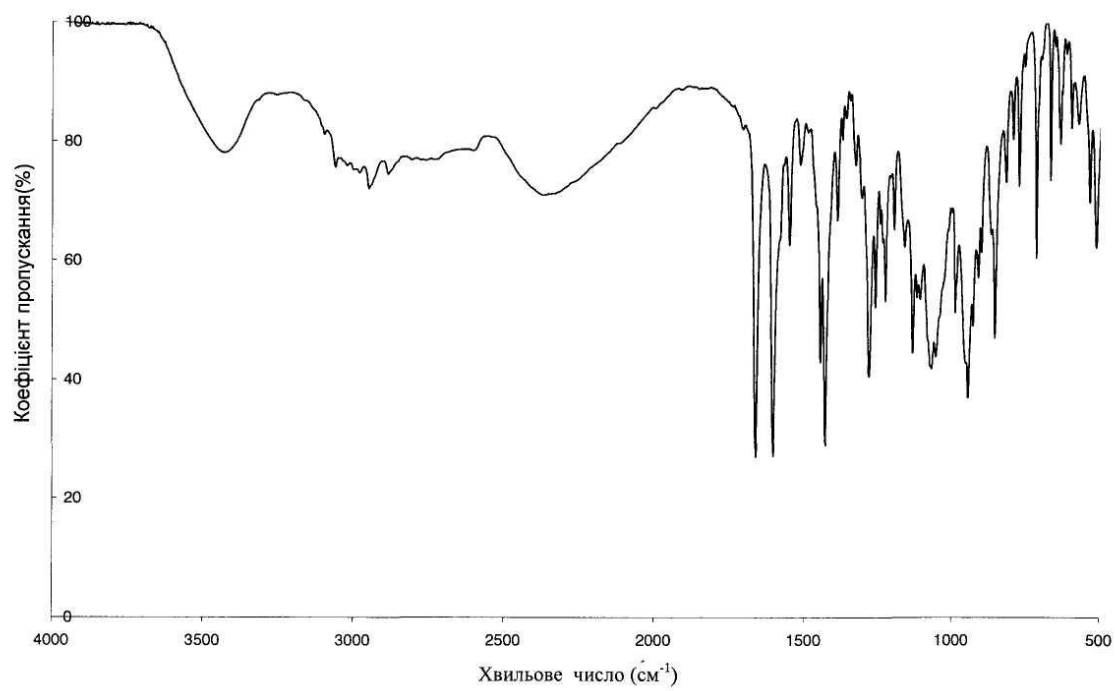
ФІГ. 1



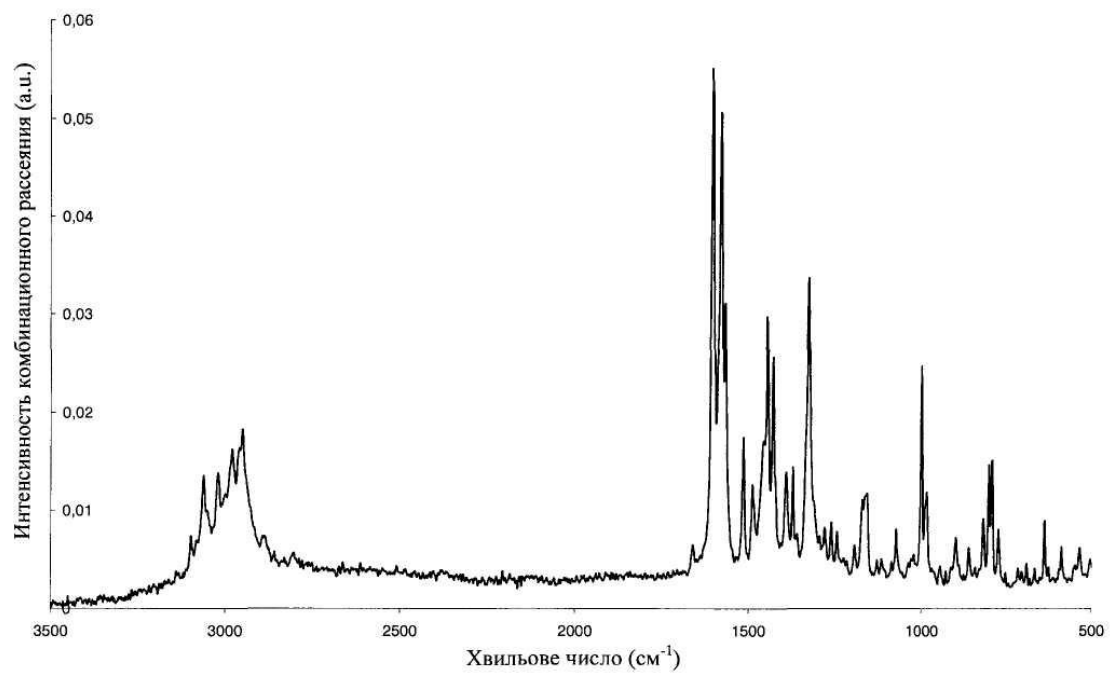
ФІГ. 2



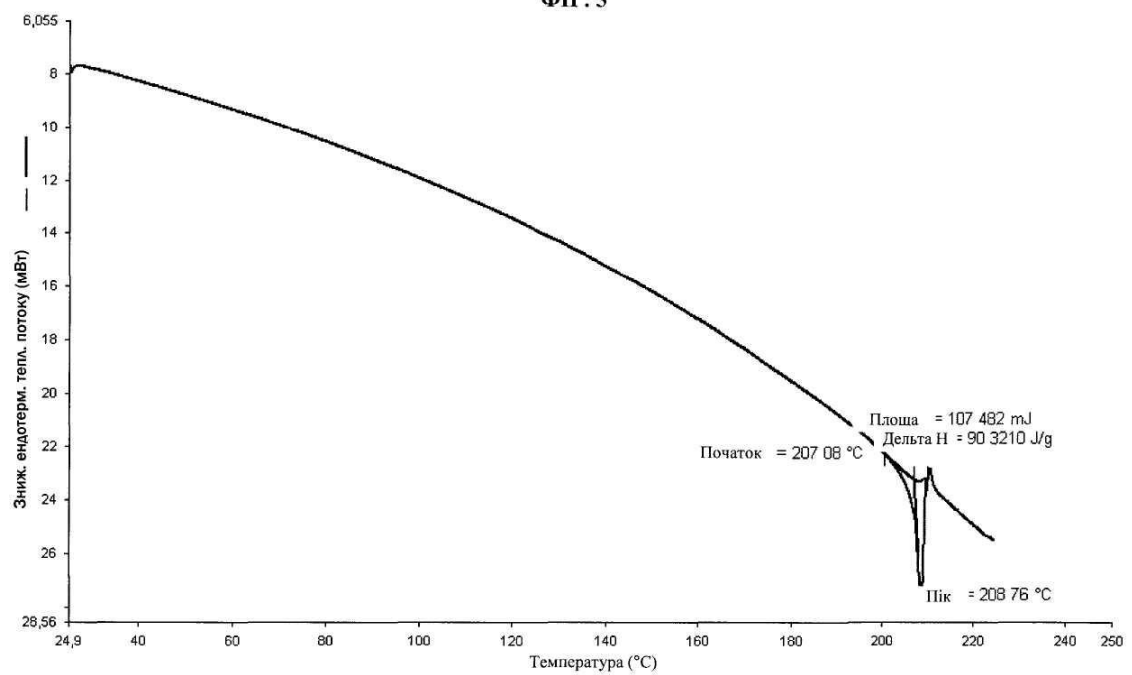
ФІГ. 3

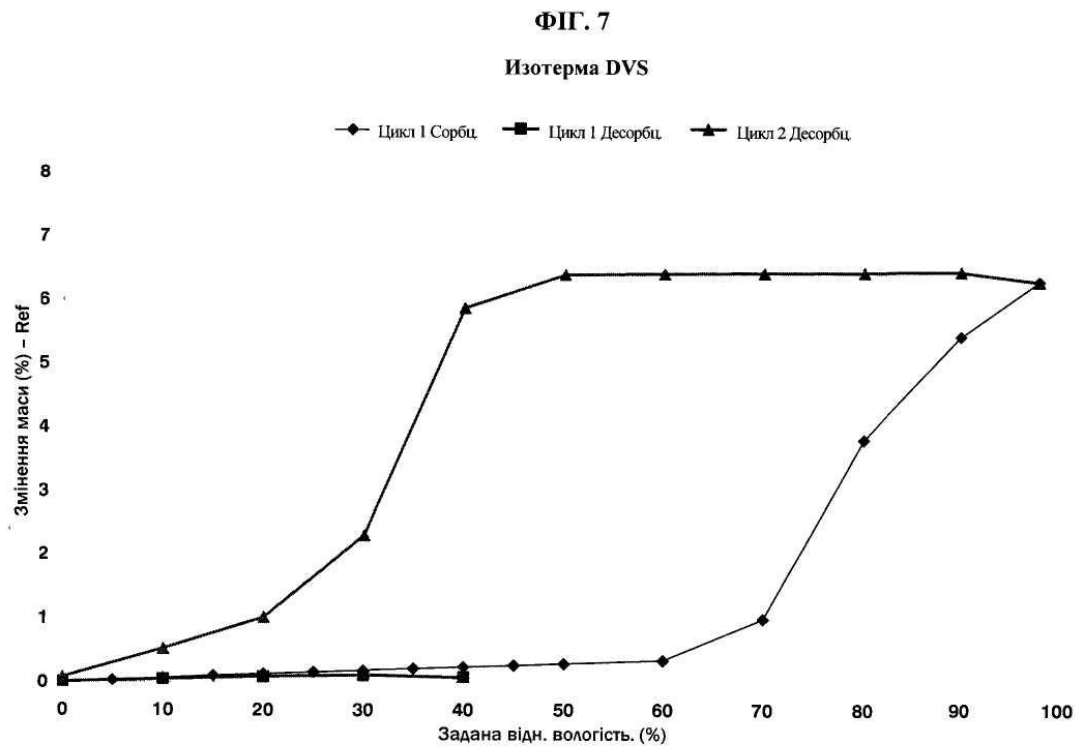
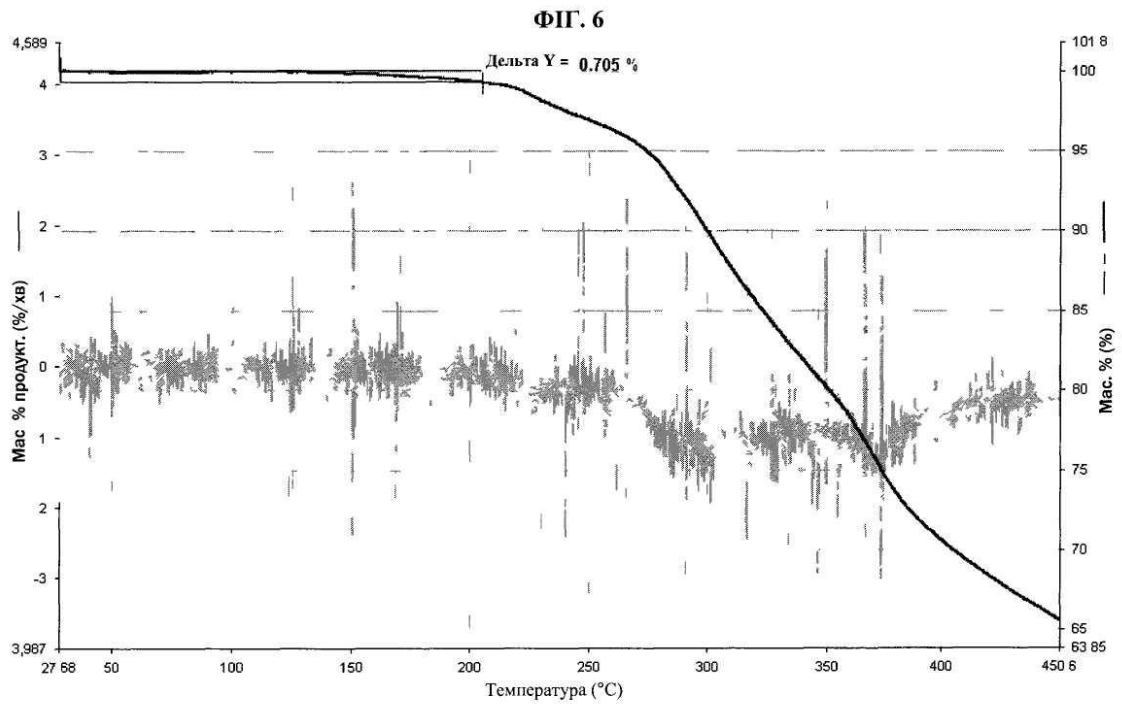


ФІГ. 4



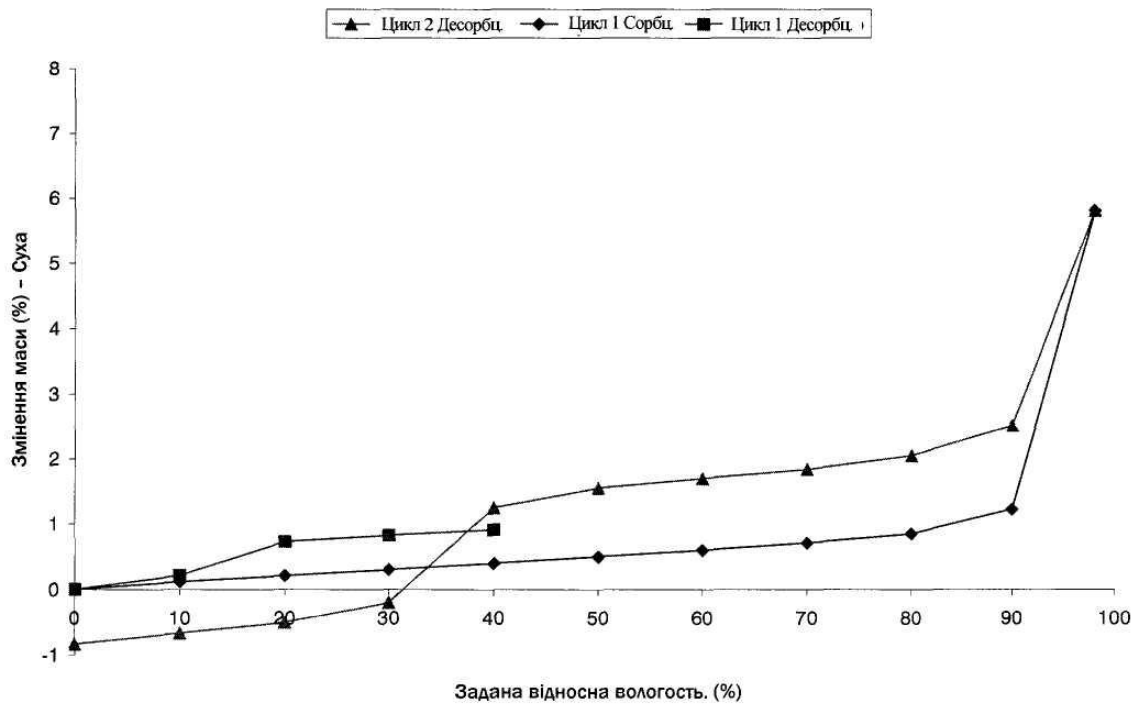
ФІГ. 5



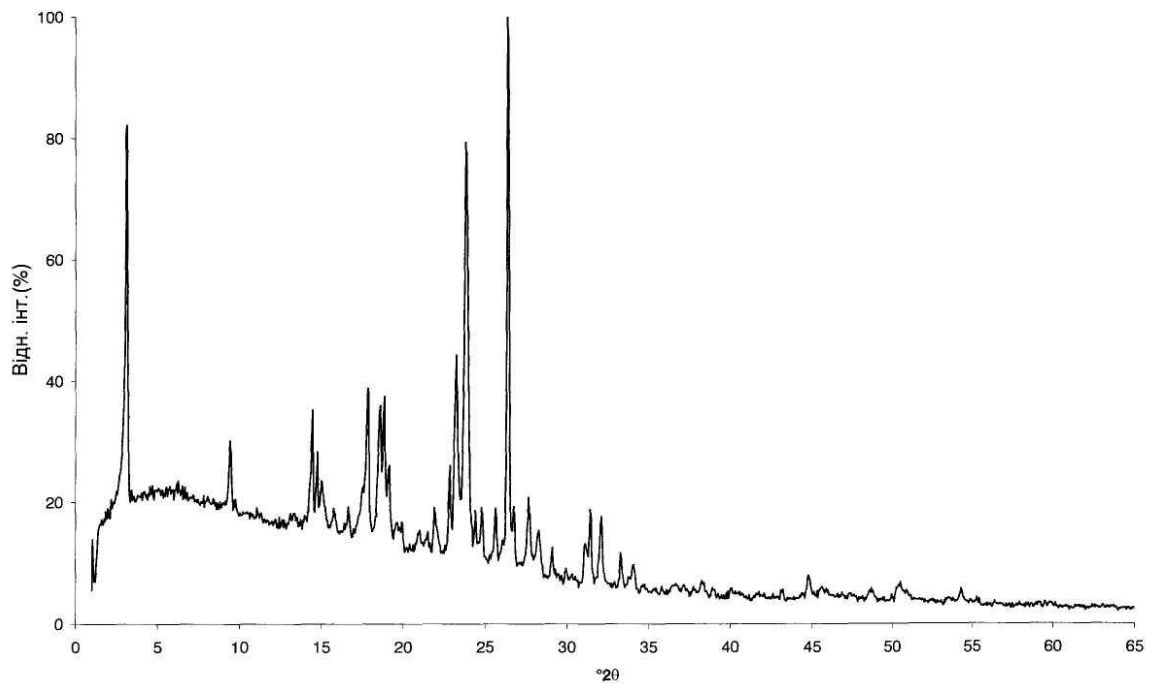


ФІГ. 8

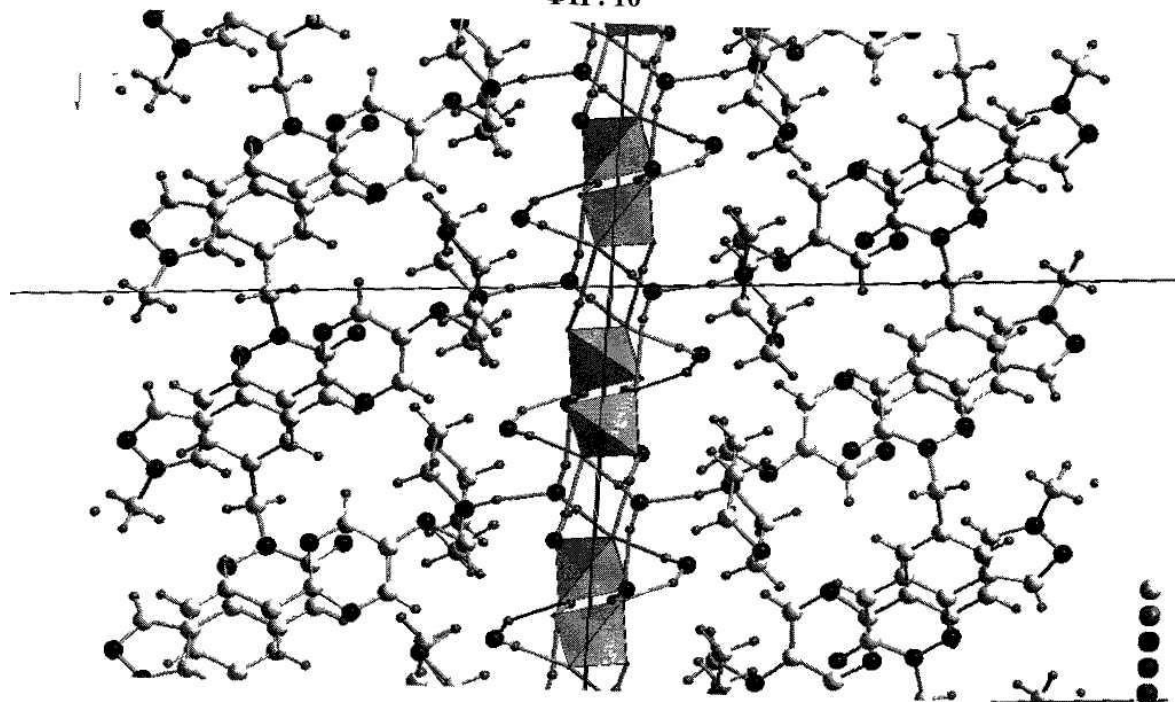
Изотерма DVS



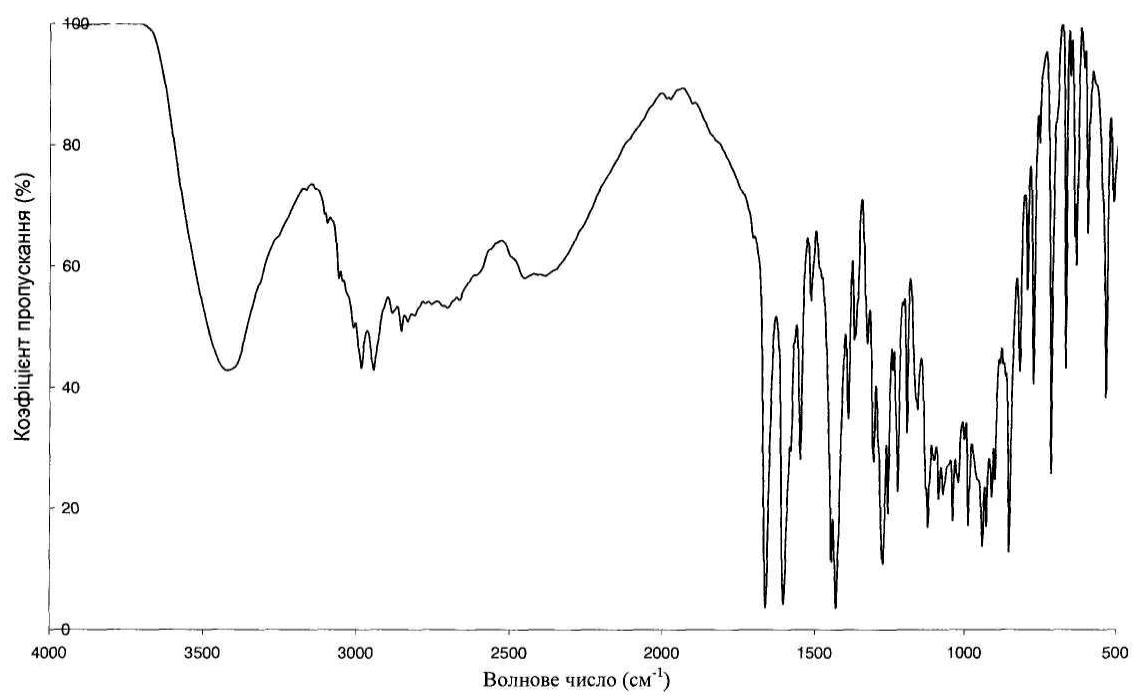
ФІГ. 9

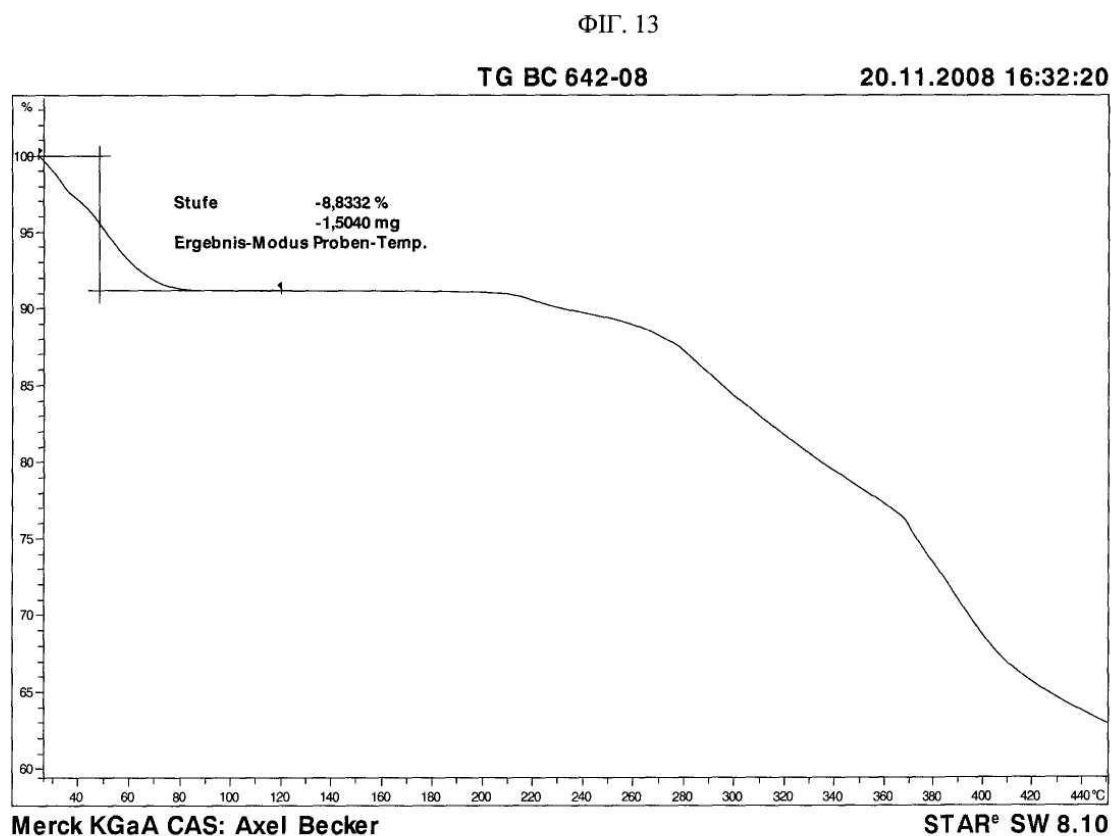
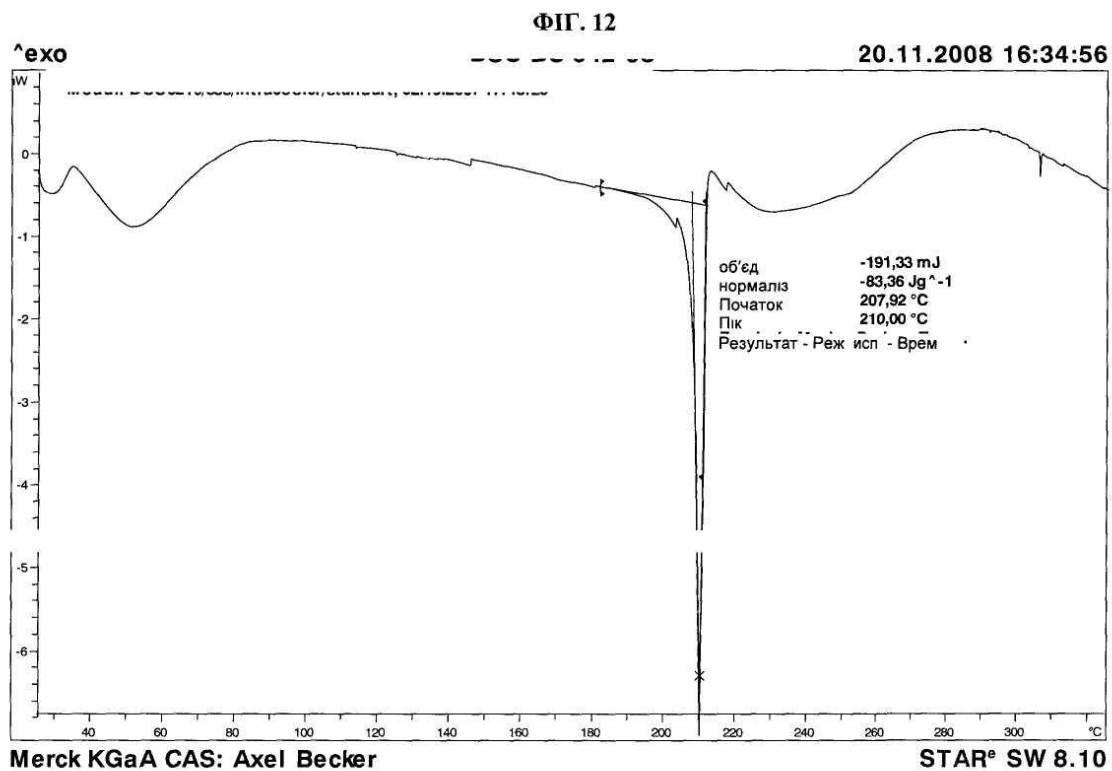


ФІГ. 10



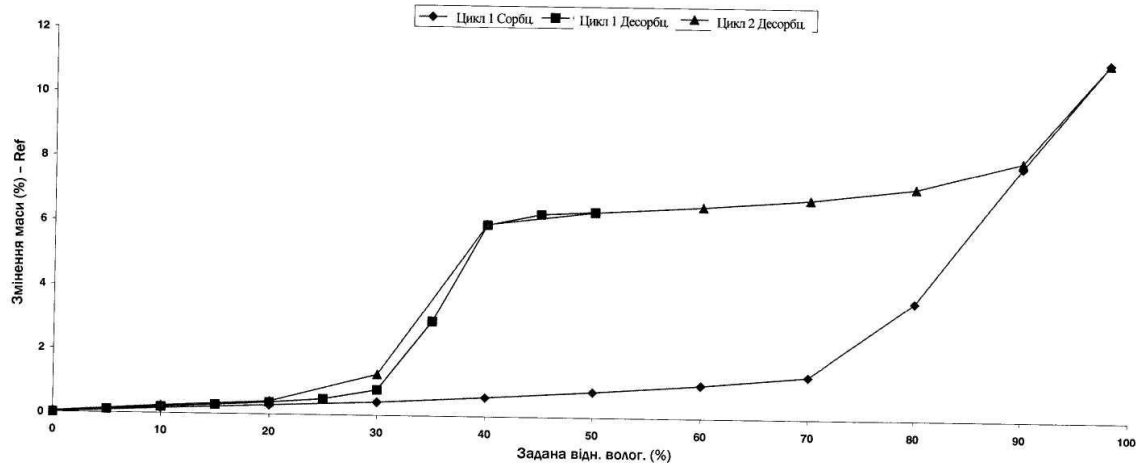
ФІГ. 11



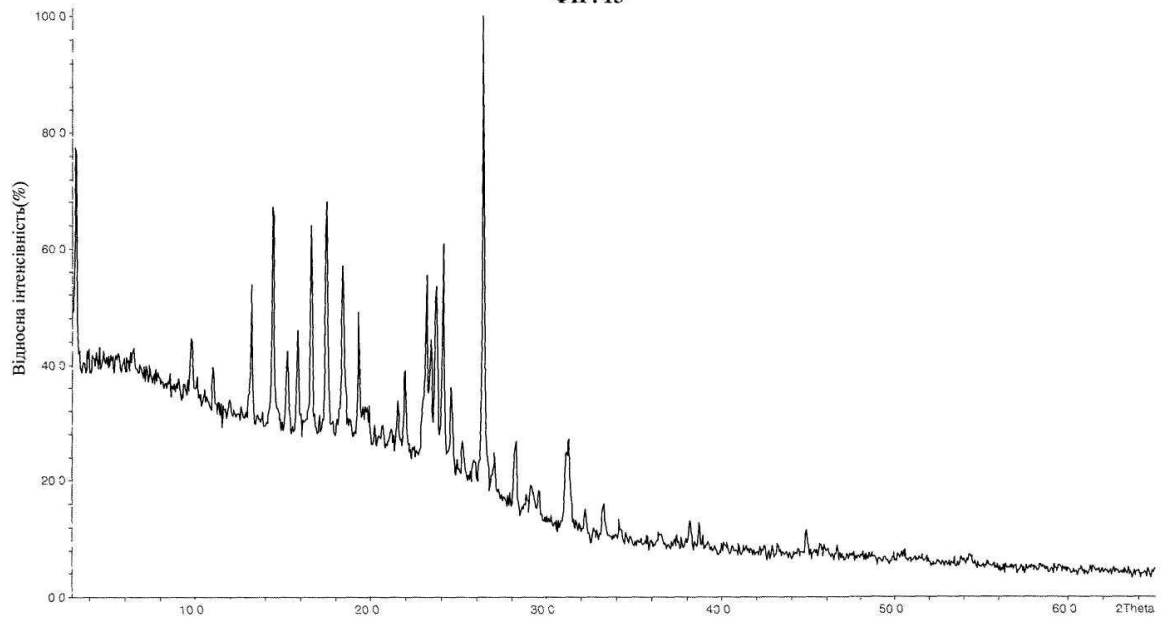


ФІГ. 14

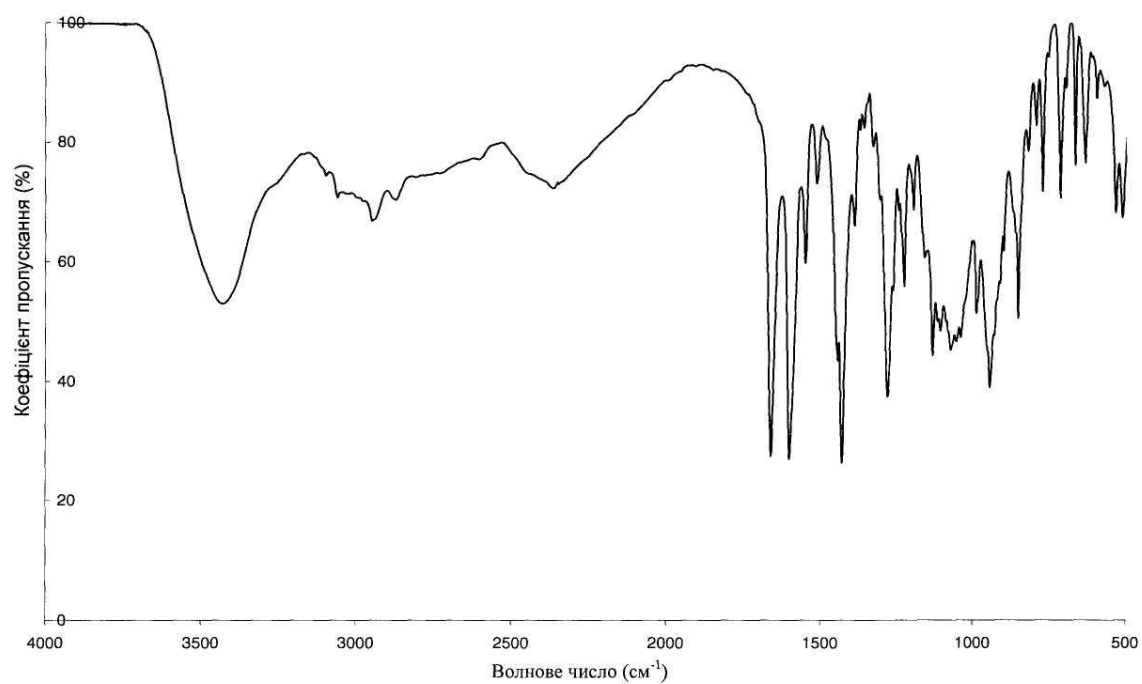
Ізотерма DVS



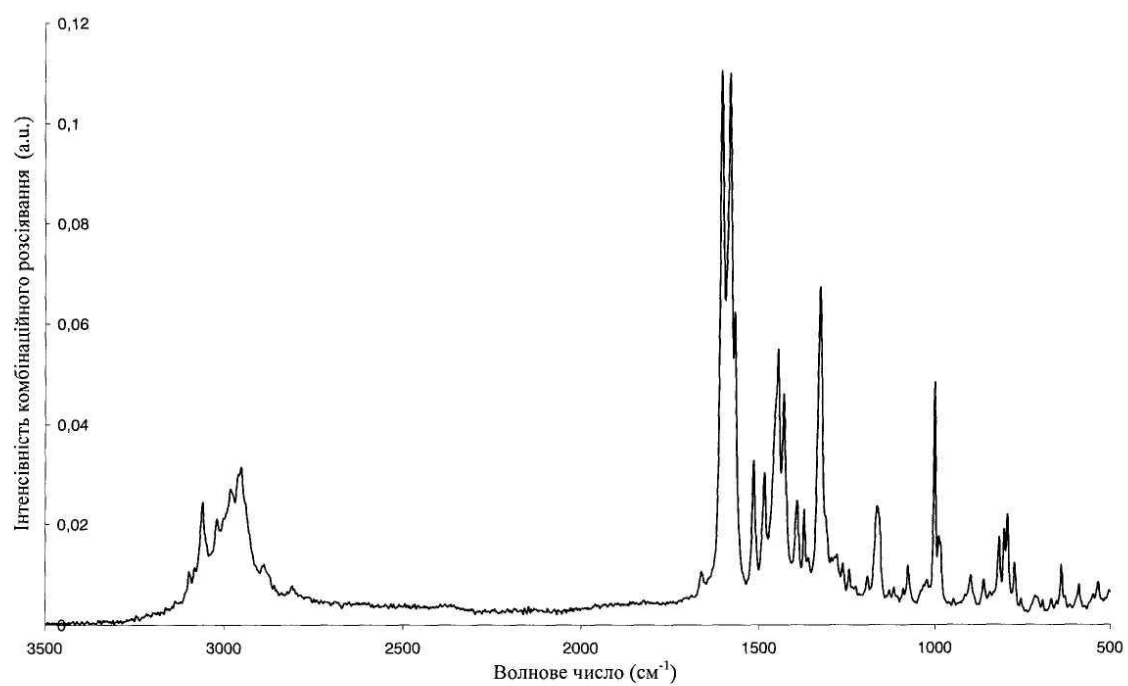
ФІГ. 15



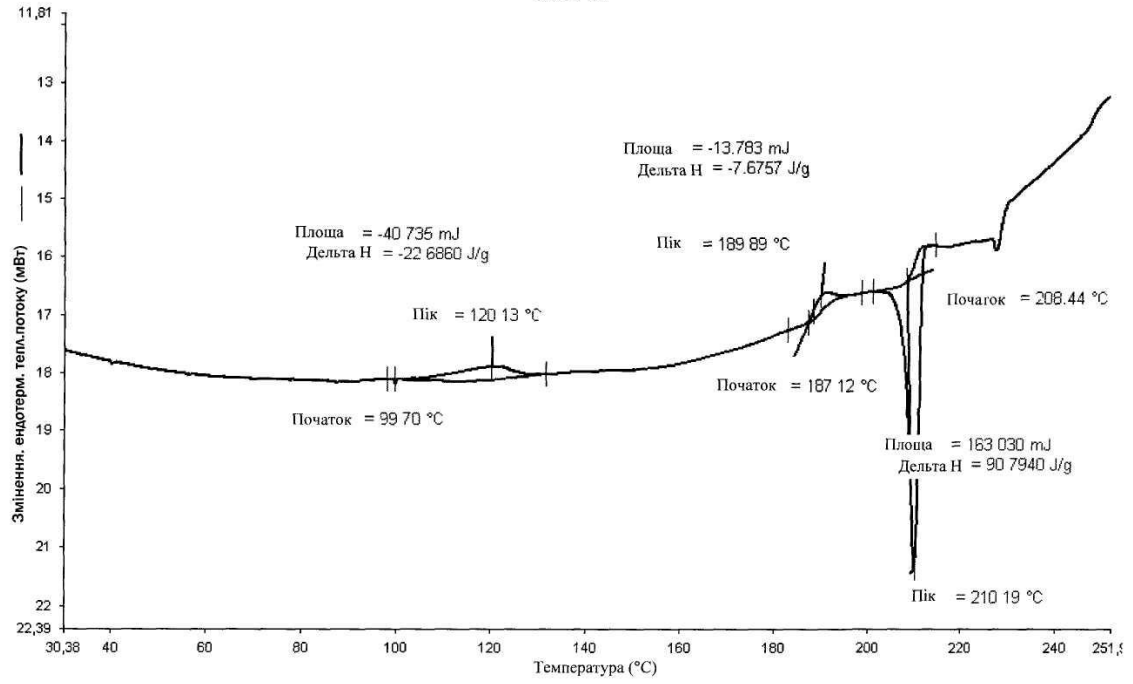
ФІГ. 16



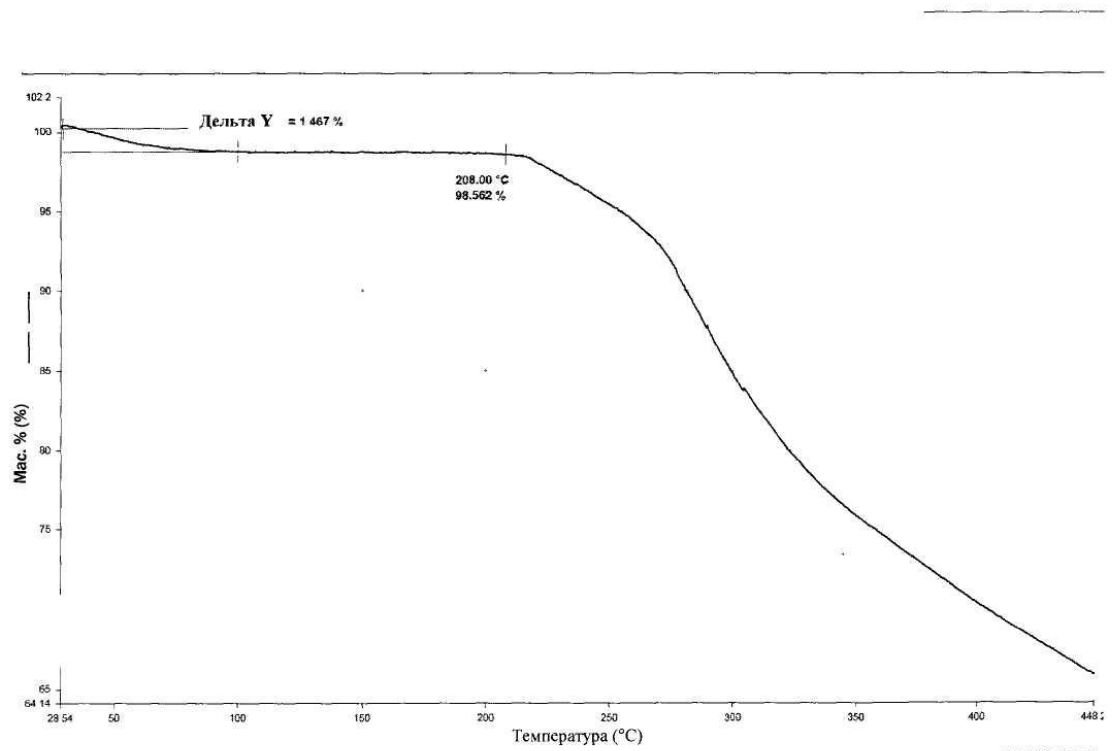
ФІГ. 17



ФІГ. 18



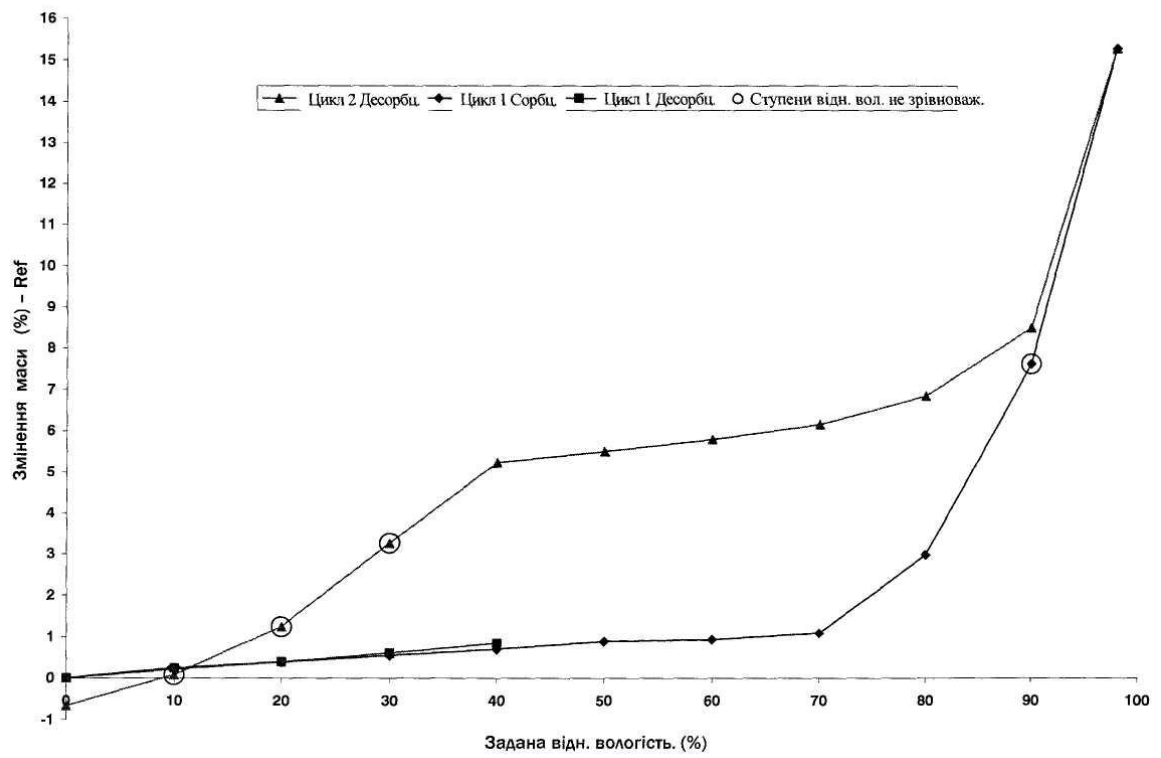
ФІГ. 19



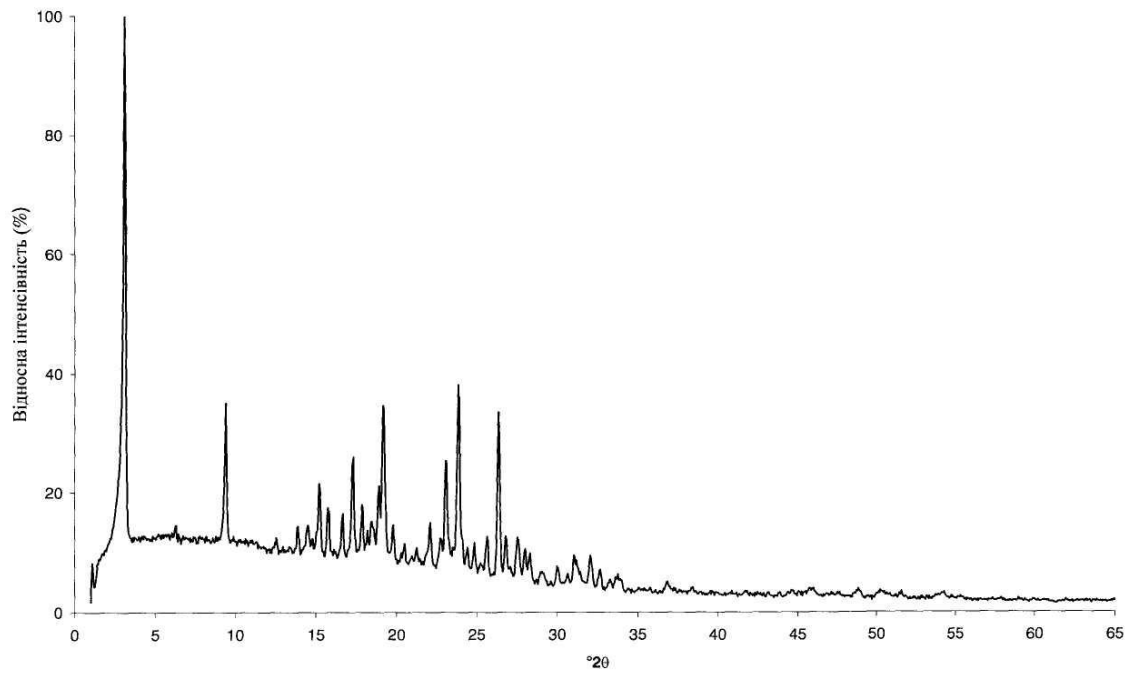
1) Heat from 25.00°C to 460.00°C at 5.00°C/min

07.04.2009 18:09:19

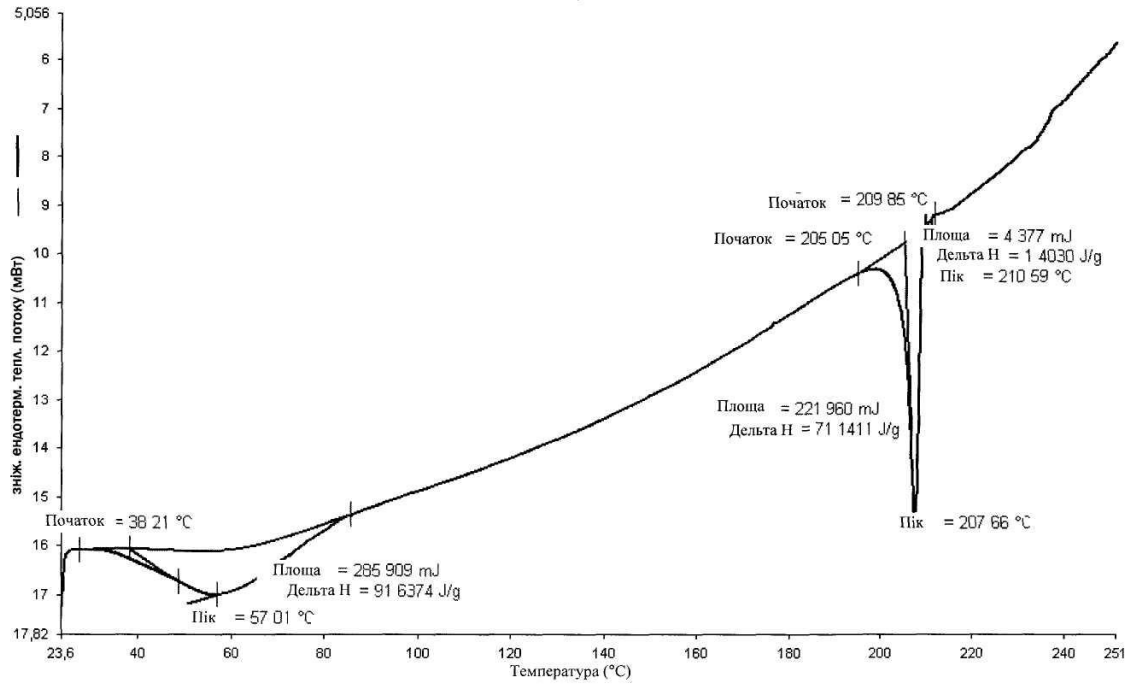
ФІГ. 20



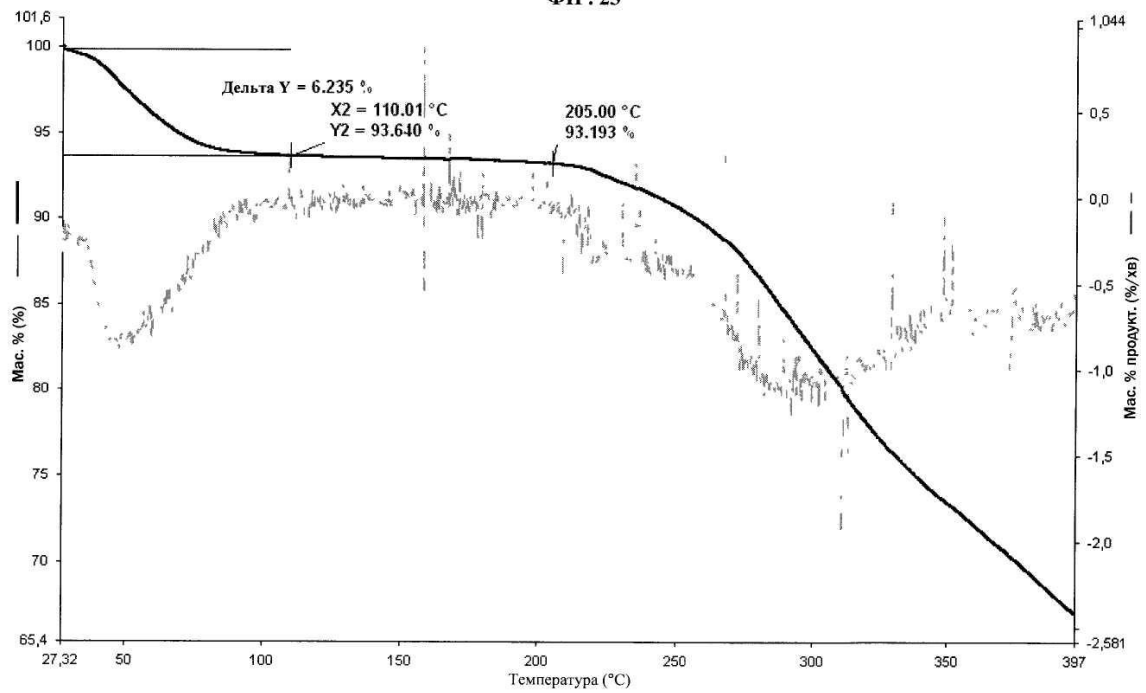
ФІГ. 21



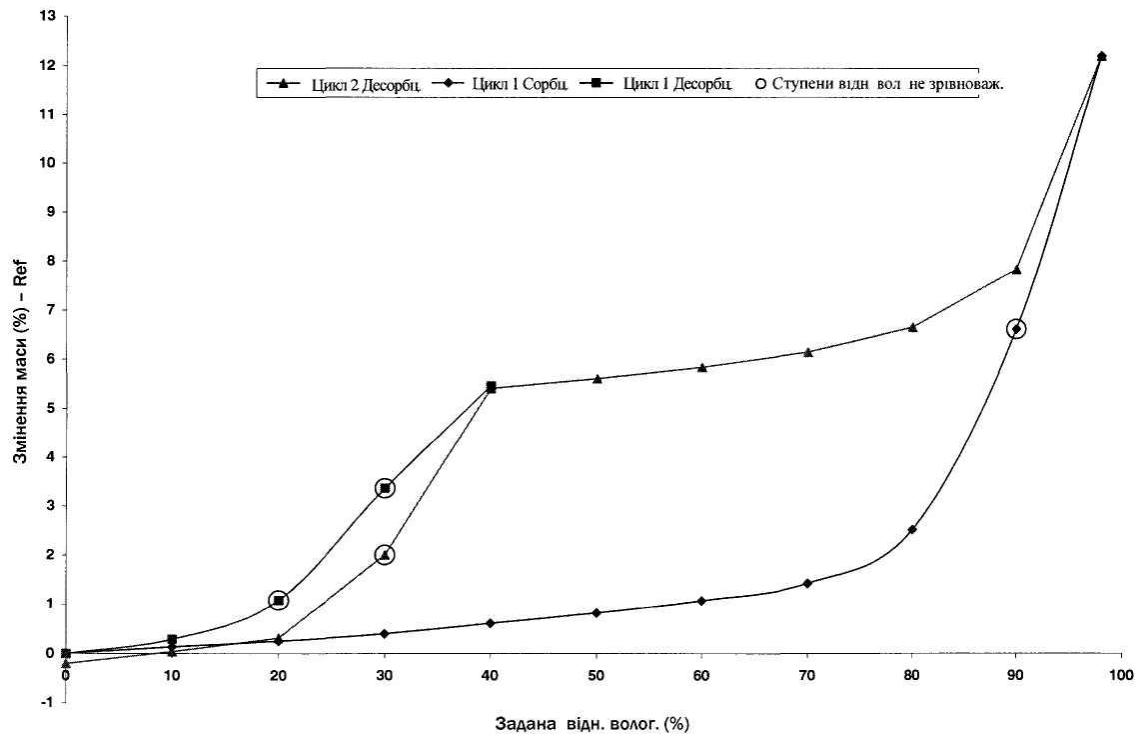
ФІГ. 22



ФІГ. 23



ФІГ. 24



Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601