



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **106220** (13) **C2**  
(51) МПК (2014.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**A61K 31/506** (2006.01)  
**A61P 35/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2011 09704</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Бекер Аксель (DE), Куен Клеменс (DE), Сааль Крістоф (DE), Шадт Олівер (DE), Дорш Дітер (DE), Бокель Хайнц-Херманн (DE), Штібер Франк (DE), Доніні Крістіна (IT/CH)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>04.12.2009</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ, Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt, Germany (DE)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>11.08.2014</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Льгова Майя Миколаївна, реєстр. №12</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>09000140.5</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: <b>US 2008/293719 A1; 27.11.2008 WO 2009/007074 A; 15.01.2009 WO 2009/006959 A; 15.01.2009</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>08.01.2009</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>EP</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>12.09.2011, Бюл.№ 17</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>11.08.2014, Бюл.№ 15</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>РСТ/EP2009/008684, 04.12.2009</b>	

**(54) ПОЛІМОРФНІ ФОРМИ ГІДРОХЛОРИДНОЇ СОЛІ 3-(1-{3-[5-(1-МЕТИЛПІПЕРИДИН-4-ІЛМЕТОКСИ)-ПІРИМІДИН-2-ІЛ]-БЕНЗИЛ}-ОКСО-1,6-ДИГІДРОПІРИДАЗИН-3-ІЛ)-БЕНЗОНІТРИЛУ Й СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ)**

**(57) Реферат:**

Даний винахід стосується сольватів гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)-бензонітрилу і їх 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 106220 C2**

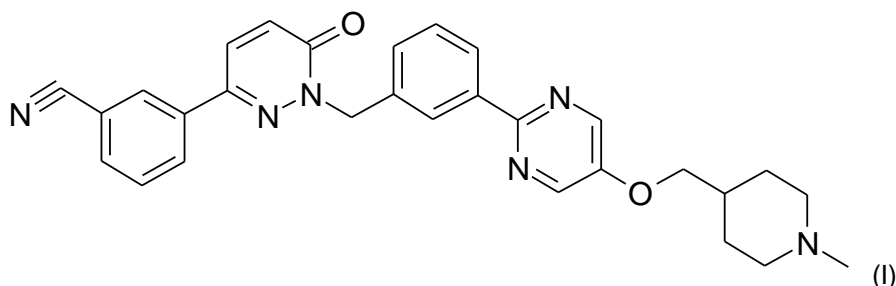


## Галузь винаходу

Даний винахід відноситься до до гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, його сольватів і кристалічних модифікацій, а також їх застосування в медицині й способів одержання.

## Рівень техніки

3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрил (I)



уперше був описаний у міжнародних патентних заявках РСТ/EP2008/003473, поданої 29 квітня 2008 р., і РСТ/EP2008/005508, поданої 4 липня 2008 р.

У заявці РСТ/EP2008/003473 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрил вказується як сполука "A257". У Прикладі 40 заявки РСТ/EP2008/003473 описується перший спосіб синтезування 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу. Гемісульфат, цитрат, тарtrat, сульфат, сукцинат і гідрохлорид згадуються в якості можливих сольових форм. Крім того, у Прикладі 43 заявки РСТ/EP2008/003473 описується альтернативний спосіб синтезування 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу. У Прикладі 3 заявки РСТ/EP2008/005508 описується такий же перший спосіб синтезування 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, а також згадується гемісульфат, цитрат, тарtrat, сульфат, сукцинат і гідрохлорид у якості можливих сольових форм. Приклад 4 заявки РСТ/EP2008/005508 відноситься до сольових форм гідрохлориду моногідрату (сполука "A7"), гідроброміду, мезилату, безилату, малату, фумарату, малеату й р-тозилату. Однак сполука "A7", описана в Прикладі 4, є не моногідратом або сумішшю моногідратів, а несподівано кристалічною модифікацією H<sub>2</sub> гідрохлориду моногідрату 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу (см. описаний авторами Приклад 12).

У жодному із двох документів відомого рівня техніки не сказано о сольватних формах гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, відмінних від кристалічної модифікації H<sub>2</sub> моногідрату.

Деякі кристалічні, тобто, морфологічні або поліморфні форми фармацевтичних сполук можуть становити інтерес для тих, хто займається розробкою підходящих фармацевтичних лікарських форм. Справа в тому, що якщо певна поліморфна форма не залишається незмінною 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 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 поліморфні форми, для включення у фармацевтичні композиції.

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

## Опис винаходу

Ціль даного винаходу полягає в забезпеченні нових сольватних форм гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, а також його нових поліморфних форм.

В одному аспекті несподівано було виявлено, що ціль винаходу досягається шляхом

забезпечення сольвата гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, за винятком кристалічної модифікації H2 моногідрата гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу.

В іншому аспекті несподівано було виявлено, що ціль винаходу досягається шляхом забезпечення сольвата гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, за винятком моногідрата гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу.

Було виявлено, що гідрохлорид 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу 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 п-гептан або толуол. Оптимальні сольвати утворюються з полярними розчинниками, переважно водою, спиртами, органічними складними ефірами, нітрилами, кетонами й ефірами.

Переважно гідрохлорид 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу утворює ангідрити й сольвати з водою, ацетоном, тетрагідрофураном, метанолом, етилацетатом або п-гептаном у кристалічних модифікаціях, що означає, що зв'язаний розчинник разом з гідрохлоридом 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу утворюють кристалічну структуру. Молярне відношення розчинника з гідрохлоридом 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу 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 п-гептаном 1/15:1). Слід розуміти, що дані ангідрити й сольвати згідно з винаходом можуть містити незв'язану воду, тобто, воду, відмінну від кристалізаційної води.

Крім того, молярне відношення гідрохлориду з 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилом (вільна основа) у межах гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу може бути різним для кожного й усіх з описаних авторами сольватів, ангідритів, гідратів, моногідратів і т. п. і їхніх кристалічних модифікацій, як відомо фахівцям у даній галузі. Переважно молярне відношення становить від 0,5:1 до 1,5:1, більш переважно – від 0,8:1 до 1,2:1, найбільше переважно – 1:1.

Отже, в оптимальному варіанті здійснення сольват гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, за винятком кристалічної модифікації H2 моногідрата гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, забезпечується в його кристалічних модифікаціях.

Отже, у ще одному оптимальному варіанті здійснення сольват гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, за винятком моногідрата гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, забезпечується в його кристалічних модифікаціях.

Несподівано було виявлено, що ціль винаходу в іншому аспекті досягається шляхом забезпечення ангідрита гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу.

В оптимальному варіанті здійснення ангідрит гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу забезпечується в його кристалічній модифікації A1, яка характеризується піками при дифракційному рентгенівському аналізі, що включають 4,4, 15,9° і 22,7° ( $2\theta$  із застосуванням Cu-K $\alpha_1$ -випромінювання,  $\pm 0,1^\circ$ ).

В оптимальному варіанті здійснення ангідрит гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу забезпечується в його кристалічній модифікації A1, яка характеризується наступними даними дифракційного рентгенівського аналізу:

## Форма А1:

№ піка	d/Å	$^{\circ}2\theta$ (Cu-K $\alpha_1$ -випромінювання) $\pm 0,1^{\circ}$
1	20,08	4,4
2	8,55	10,3
3	7,43	11,9
4	5,70	15,5
5	5,56	15,9
6	4,99	17,8
7	4,86	18,2
8	4,74	18,7
9	4,55	19,5
10	4,46	19,9
11	4,27	20,8
12	4,10	21,6
13	3,91	22,7
14	3,82	23,3
15	3,65	24,3

В оптимальному варіанті здійснення ангідрит гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу забезпечується в його кристалічній модифікації NF6, яка характеризується піками при дифракційному рентгенівському аналізі, що включають 16,8, 18,2° і 25,8° ( $^{\circ}2\theta$  із застосуванням Cu-K $\alpha_1$ -випромінювання,  $\pm 0,1^{\circ}$ ).

В оптимальному варіанті здійснення ангідрит гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу забезпечується в його кристалічній модифікації NF6, яка характеризується наступними даними дифракційного рентгенівського аналізу:

## Форма NF6:

№ піка	d/Å	$^{\circ}2\theta$ (Cu-K $\alpha_1$ -випромінювання) $\pm 0,1^{\circ}$
1	17,66	5,0
2	11,07	8,0
3	10,53	8,4
4	9,35	9,4
5	8,77	10,1
6	6,55	13,5
7	5,83	15,2
8	5,26	16,8
9	4,88	18,2
10	4,54	19,5
11	4,48	19,8
12	4,38	20,3
13	4,06	21,9
14	3,66	24,3
15	3,50	25,4
16	3,45	25,8
17	3,32	26,8
18	3,27	27,2
19	3,21	27,8
20	3,12	28,6

В оптимальному варіанті здійснення ангідрит гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу забезпечується в його кристалічній модифікації NF4, яка характеризується піками при дифракційному рентгенівському аналізі, що включають 6,0, 15,7° і 24,7° ( $^{\circ}2\theta$  із застосуванням Cu-K $\alpha_1$ -випромінювання,  $\pm 0,1^{\circ}$ ).

В оптимальному варіанті здійснення ангідрит гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-

ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу забезпечується в його кристалічній модифікації NF4, яка характеризується наступними даними дифракційного рентгенівського аналізу:

Форма NF4:

№ піка	d/Å	$2\theta$ (Cu-K $\alpha_1$ -випромінювання) $\pm 0,1^\circ$
1	14,61	6,0
2	8,92	9,9
3	6,45	13,7
4	6,29	14,1
5	5,63	15,7
6	5,53	16,0
7	5,26	16,8
8	4,86	18,2
9	4,19	21,2
10	4,11	21,6
11	4,04	22,0
12	3,94	22,6
13	3,89	22,8
14	3,76	23,6
15	3,60	24,7
16	3,56	25,0
17	3,49	25,5
18	3,37	26,5
19	3,32	26,8
20	3,22	27,7

Несподівано було виявлено, що ціль винаходу в іншому аспекті досягається шляхом забезпечення гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, за винятком кристалічної модифікації H2 моногідрата гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу.

Несподівано було виявлено, що ціль винаходу в іншому аспекті досягається шляхом забезпечення гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, за винятком моногідрата гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу.

В оптимальному варіанті здійснення гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу забезпечується в його кристалічній модифікації H1, яка характеризується піками при дифракційному рентгенівському аналізі, що включають 5,9, 16,0° і 23,4° ( $2\theta$  із застосуванням Cu-K $\alpha_1$ -випромінювання,  $\pm 0,1^\circ$ ).

В оптимальному варіанті здійснення гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу забезпечується в його кристалічній модифікації H1, яка характеризується наступними даними дифракційного рентгенівського аналізу:

Форма Н1:

№ піка	d/Å	$^{\circ}2\theta$ (Cu-K $\alpha_1$ -випромінювання) $\pm 0,1^{\circ}$
1	14,88	5,9
2	9,99	8,8
3	7,83	11,3
4	7,25	12,2
5	6,10	14,5
6	5,84	15,2
7	5,52	16,0
8	5,38	16,5
9	4,92	18,0
10	4,12	21,6
11	3,80	23,4
12	3,57	24,9
13	3,49	25,5
14	3,30	27,0
15	2,95	30,3

В оптимальному варіанті здійснення гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу забезпечується в його кристалічній модифікації NF3, яка характеризується піками при дифракційному рентгенівському аналізі, що включають 9,9, 15,7° і 24,1° ( $^{\circ}2\theta$  із застосуванням Cu-K $\alpha_1$ -випромінювання,  $\pm 0,1^{\circ}$ ).

В оптимальному варіанті здійснення гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу забезпечується в його кристалічній модифікації NF3, яка характеризується наступними даними дифракційного рентгенівського аналізу:

Форма NF3:

№ піка	d/Å	$^{\circ}2\theta$ (Cu-K $\alpha_1$ -випромінювання) $\pm 0,1^{\circ}$
1	14,83	6,0
2	8,96	9,9
3	6,92	12,8
4	5,62	15,7
5	5,44	16,3
6	5,26	16,9
7	4,38	20,3
8	4,32	20,6
9	3,79	23,5
10	3,69	24,1
11	3,59	24,8
12	3,55	25,1
13	3,45	25,8
14	3,35	26,6
15	3,22	27,7

В оптимальному варіанті здійснення гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу забезпечується в його кристалічній модифікації NF2, яка характеризується піками при дифракційному рентгенівському аналізі, що включають 5,2, 23,8° і 24,5° ( $^{\circ}2\theta$  із застосуванням Cu-K $\alpha_1$ -випромінювання,  $\pm 0,1^{\circ}$ ).

В оптимальному варіанті здійснення гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу забезпечується в його кристалічній модифікації NF2, яка характеризується наступними даними дифракційного рентгенівського аналізу:

Форма NF2:

№ піка	d/Å	$^{\circ}2\theta$ (Cu-K $\alpha_1$ -випромінювання) $\pm 0,1^{\circ}$
1	16,84	5,2
2	8,41	10,5
3	8,14	10,9
4	5,70	15,5
5	5,59	15,8
6	4,87	18,2
7	4,19	21,2
8	4,00	22,2
9	3,91	22,7
10	3,78	23,5
11	3,73	23,8
12	3,63	24,5
13	3,52	25,3
14	3,49	25,5
15	3,36	26,5
16	3,33	26,7
17	3,23	27,6
18	3,19	28,0
19	3,15	28,3
20	3,12	28,6

У ще одному оптимальному варіанті здійснення моногідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу забезпечується в його кристалічній модифікації H2, яка характеризується наступними даними дифракційного рентгенівського аналізу:

Форма H2:

№ піка	d/Å	$^{\circ}2\theta$ (Cu-K $\alpha_1$ -випромінювання) $\pm 0,1^{\circ}$	(h, k, l)
1	8,71	10,1	(1, 0, 0)
2	8,22	10,8	(-1, 1, 1)
3	7,59	11,6	(1, 2, 0)
4	6,78	13,0	(0, 3, 1)
5	6,58	13,5	(-1, 3, 1)
6	5,73	15,4	(-1, 4, 1)
7	4,98	17,8	(-1, 1, 2)
8	4,84	18,3	(-2, 1, 1)
9	4,68	19,0	(-2, 2, 1)
10	4,43	20,0	(-2, 3, 1)
11	4,35	20,4	(2, 0, 0)
12	3,73	23,9	(-2, 4, 2)
13	3,64	24,5	(0, 5, 2)
14	3,39	26,3	(0, 6, 2)
15	3,13	28,5	(-3, 2, 2)

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 A1 ангідрида гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, кристалічна модифікація NF6 ангідрида гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, кристалічна модифікація NF4 ангідрида гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, кристалічна модифікація H1 гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, кристалічна модифікація NF3 гідрату гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-

іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, кристалічна модифікація NF2 гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу й кристалічна модифікація H2 моногідрата гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу несподівано характеризуються, крім іншого, зменшеною гігроскопічністю, кращим пресуванням під час процесу таблетування, більш тривалим строком зберігання, кращою термодинамічною стійкістю, тобто, стійкістю до тепла й вологі, 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 кольоростійкістю й кращими фільтраційними властивостями в процесі виробництва. Таким чином, завдяки використанню кристалічних модифікацій згідно з даним винаходом, існує можливість одержання фармацевтичних композицій з поліпшеною гомогенністю, стійкістю, чистотою й однаковістю в різних партіях.

Крім того, кристалічна модифікація A1 ангідрит гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу демонструє чудові якості відносно сушіння (не відбувається втрати гідратної води), а також значно більш високу розчинність у відтвореному шлунковому соку згідно USP у порівнянні з термодинамічною стійкою кристалічною модифікацією H2 моногідрата гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-оксо-1, 3-іл)-бензонітрилу.

Кристалічна модифікація H1 гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу демонструє значно більш високу розчинність в 0,1 N HCl (pH 1,0) у порівнянні з термодинамічною стійкою кристалічною модифікацією H2 моногідрата гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу.

З іншого боку, кристалічна модифікація NF3 гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу демонструє значно більш високу розчинність в 0,1 N HCl (pH 1,0) у порівнянні з термодинамічною стійкою кристалічною модифікацією H2 моногідрата гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу.

На відміну від вищезгаданої, кристалічна модифікація H2 моногідрата гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу представляє термодинамічно стійку гідратну форму й демонструє чудові якості відносно характеристик гігроскопічності в порівнянні із кристалічними модифікаціями H1 і NF3 гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, а також із кристалічною модифікацією A1 ангідрита гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, а саме, фізичну стійкість кристалічної форми по всьому діапазону відносної вологості 0-98 % з дуже низьким рівнем водопоглинання.

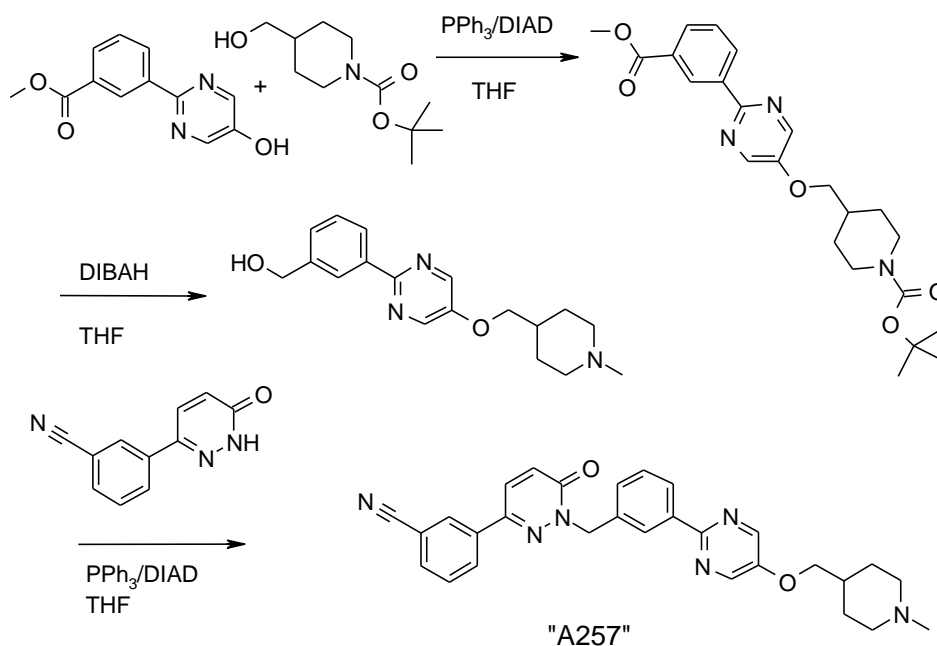
Кристалічні модифікації згідно з даним винаходом можуть характеризуватися у відповідності зі стандартними способами, які описуються, наприклад, у публікації Rolf Hilfiker, "Polymorphism in the Pharmaceutical Industry", Wiley-vch, Weinheim 2006 та посиланнях, що містяться в ній, наприклад, о рентгенівській дифракції (XRD; розділ 6), о інфрачервоній й раманівській спектроскопії (розділ 5), о диференціальній скандувальній калориметрії (DSC) і о термогравіметричному аналізі (TGA) (глава 3), о дослідженнях 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).

Сольват гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, за винятком кристалічної модифікації H2 моногідрата гідрохлориду -бензонітрилу,

сольват гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, за винятком моногідрата гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, сольват гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, за винятком кристалічної модифікації H2 моногідрата гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-оксо-1, 3-іл)-бензонітрилу в його кристалічних модифікаціях, сольват гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, за винятком моногідрата гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-оксо, 3)-бензонітрилу в його кристалічних модифікаціях, ангідрит гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-

ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, за винятком кристалічної модифікації H2 моногідрата гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, за винятком моногідрата гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, ангідрит гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу в його кристалічній модифікації A1, ангідрит гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу в його кристалічній модифікації NF6, ангідрит гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу в його кристалічній модифікації NF4, гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу в його кристалічній модифікації H1, гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу в його кристалічній модифікації NF3, гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-оксо, 3)-бензонітрилу в його кристалічній модифікації NF2, і моногідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу в його кристалічній модифікації H2 тут і далі вказуються як "продукт(и) згідно (даного) винаходу".

3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрил (вільна основа) може бути синтезований, як описується в публікації PCT/EP2008/003473, приклад 40, і публікації PCT/EP2008/005508, приклад 3, у такий спосіб:



До суспензії 13,0 г (56,5 ммоль) метилового складного ефіру 3-(2-іл)-бензойної кислоти й 13,4 г (62,1 ммоль) N-Вос-піперидинметанолу в 115 мол THF додають 17,7 г (67,8 ммоль) трифенілфосфіну. Суспензію охолоджують до 5° С. До суспензії, яку тримають при цій температурі, по краплі при перемішуванні протягом 45 хвилин додають 13,3 мол (67,8 ммоль) діізопропілазодикарбоксилату. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом однієї години. Потім додають ще 22,2 г (84,7 ммоль) трифенілфосфіну й 16,6 мол (84,7 ммоль) діізопропілазодикарбоксилату. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин і концентрують in vacuo. Тверда речовина, що утворилася в результаті трет-бутилового складного ефіру 4-[2-(метоксикарбоніл-феніл)-піримідин-5-ілоксиметил]-піперидин-1-вугільної кислоти відсмоктують, промивають діетиловим ефіром і піддають хроматографії (колонка із силікагелем і дихлорометан / метанол у якості елюенту / мобільної фази).

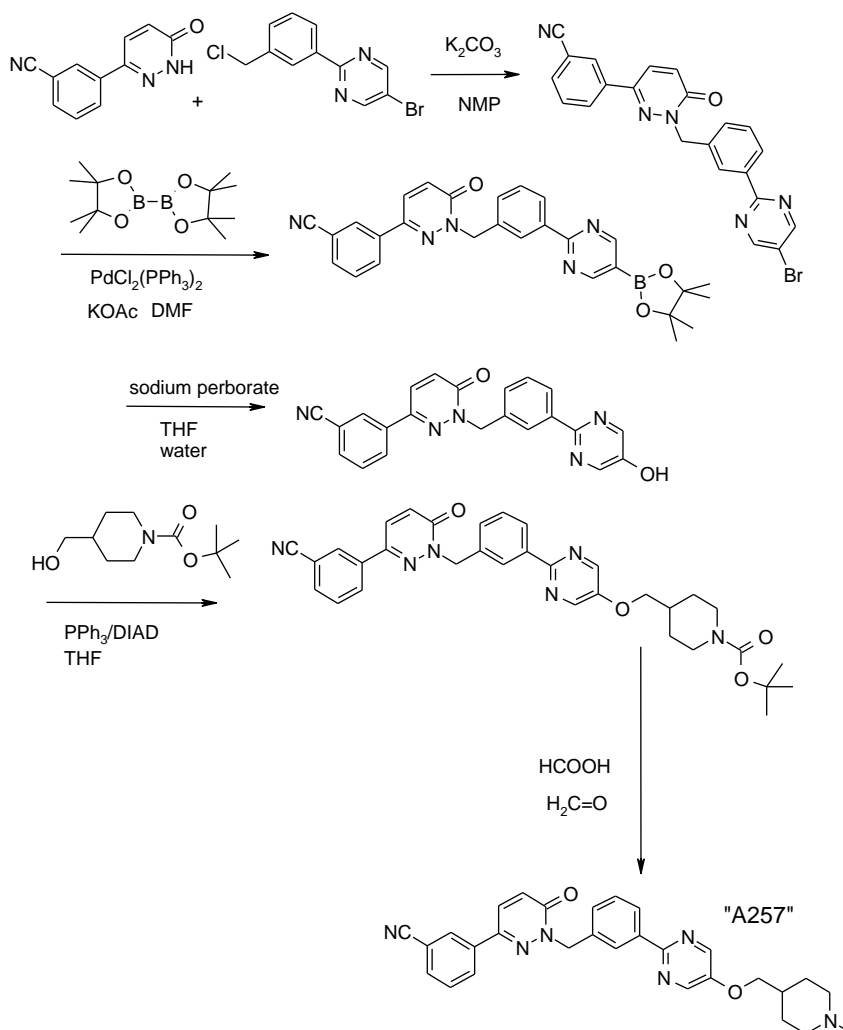
До суспензії 1,71 г (3,99 ммоль) трет-бутилового складного ефіру 4-[2-(3-метоксикарбоніл-феніл)-піримідин-5-ілоксиметил]-піперидин-1-вугільної кислоти в 20 мол THF в атмосфері азоту

по краплі додають 25 мол (25 ммоль) 1 М розчину діізобутилгідриду алюмінію в THF. Реакційну суміш перемішують протягом однієї години при кімнатній температурі й змішують із насиченим розчином сульфату натрію. осад, що утворився в результаті, відсмоктують і промивають THF і гарячим 2-пропанолом. Фільтрат концентрують і рекристалізують із трет-бутилметилового ефіру з одержанням у результаті {3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-феніл}-метанолу у вигляді бежевих кристалів.

До розчину 313 мг (1,00 ммоль) {3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-феніл}-метанолу в 2 мол THF послідовно додають 264 мг (1,30 ммоль) 3-(6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу й 397 мг (1,5 ммоль) трифенілфосфіну. Реакційну суміш охолоджують у крижаній ванні й по краплі додають 294 мкл (1,5 ммоль) діізопропілазодикарбоксилату. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин, а потім концентрують. Залишок піддають хроматографії (колонка із силікагелем і дихлорометан / метанол у якості елюенту / мобільної фази). Утримуючі продукт фракції поєднують, концентрують і залишок 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу настоюють із трет-бутилметилмовим ефіром, відсмоктують і висушують in vacuo.

В альтернативному варіанті 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрил (вільна основа) може бути синтезований, як описується в публікації РСТ/EP2008/003473, приклад 43, у такий спосіб:

вода  
перборат натрія



До суспензії 4,15 г (20 ммоль) 3-(6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу в 40 мол 1—метил-2-піролідону додають 6,00 г (21 ммоль) бром-2-(3-хлорометил-феніл)-піримідину й 2,76 г (341 ммоль) карбонату калію. Реакційну суміш перемішують при 80° С протягом 18 годин. Потім реакційну суміш додають до 200 мол води. Осад, що утворився в результаті, 3-{1-[3-(5-

бромопіримідин-2-іл)-бензил]-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу відсмоктують, промивають водою й висушують *in vacuo*.

До розчину 18,0 г (41,0 ммоль) 3-{1-[3-(5-бромопіримідин-2-іл)-бензил]-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу в 85 мол DMF додають 11,8 г (47 ммоль) біс(пінаcolato)дибору й 11,9 г (122 ммоль) ацетату калію. Реакційну суміш нагрівають до 80° С в атмосфері азоту. Після 15 хвилин перемішування при цій температурі додають 273 мг (1,22 ммоль) ацетату паладію(II) і реакційну суміш перемішують протягом 2 годин при 80 °С в атмосфері азоту. Потім реакційній суміші дають охолодитися до кімнатної температури перед додаванням води й дихлорметану, фільтрацією над діатомітом / кізельгуром і відділенням органічної фази. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію й концентрують, одержуючи на виході 3- (оксо-1-{3-[5-(4,4,5, 5-тетраметил-[1,3,2] діоксаборолан-2-іл)- піримідин-2-іл)-бензил]-1, 3-іл)-бензонітрил у вигляді твердої речовини сірого кольору, який може застосовуватися для наступних реакцій без очищення.

До суспензії 5,33 г (10,9 ммоль) 3- (оксо-1-{3-[5-(4,4,5, 5-тетраметил-[1,3,2] діоксаборолан-2-іл)- піримідин-2-іл)-бензил]-1, 3-іл)-бензонітрилу в 35 мол THF і 35 мол води при крижаному охолодженні порціями додають 4,93 г (49,4 ммоль) перборату натрію перед його перемішуванням при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш змішують із 300 мол дихлорметану й 100 мол насиченого розчину хлориду амонію. Органічну фазу відокремлюють, сушать над сульфатом натрію й концентрують. Залишок 3-{1-[3-(5-гідрокси-піримідин-2-іл)-бензил]-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу рекристалізують з метанолу.

До суспензії 25 г (65,6 ммоль) 3-{1-[3-(5-гідрокси-піримідин-2-іл)-бензил]-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу в 250 мол THF послідовно додають 15,6 г (68,8 ммоль) N-Вос-4-піперидин-метанолу й 19,1 г (72,1 ммоль) трифенілфосфіну. Потім при крижаному охолодженні по краплі додають 14,9 мол (72,1 ммоль) діізопропілазодикарбоксилату. Розчин, що утворився в результаті, перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш додатково змішують із 750 мол 2-пропанолу й 13,1 мол 0,5 М розчину гідрохлориду калію в етанолі. Осад трет-бутилового складного ефіру 4-(2-{3-[3-(3-ціано-феніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]-феніл}-піримідин-5-ілоксиметил)-піперидин-1-вугільної кислоти, що утворився в результаті, відсмоктують, промивають діетиловим ефіром і висушують *in vacuo*.

До розчину 16,0 г (28,0 ммоль) трет-бутилового складного ефіру 4-(2-{3-[3-(3-ціано-феніл)-6-оксо-6Н-піридазин-1-ілметил]-феніл}-піримідин-5-ілоксиметил)-піперидин-1-вугільної кислоти в 80 мол мурашиної кислоти додають 6,60 мол 35 %-го водяного розчину формальдегіду. Реакційну суміш перемішують при температурі 110° С протягом 2 годин перед додаванням 300 мол води. Реакційну суміш концентрують *in vacuo* до об'єму 150 мол, а потім екстрагують 200 мол дихлорметану. Органічну фазу промивають розчином бікарбонату натрію, сушать над сульфатом натрію й концентрують. Залишок 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл)-бензил]-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу рекристалізують з 2-пропанолу.

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

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

Ще один варіант здійснення даного винаходу відносяться способу виробництва вищезгаданих фармацевтичних композицій, що характеризується тим, що один або кілька продуктів винаходу й одне або кілька сполук, обраних із групи, до якої відносяться, рідкі або напіврідкі формоутворюючі, 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-яка кількість медикаменту або фармацевтичного засобу, який 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, 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, спричинюваних, 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 відноситься: "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 кліток 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, спіналіоми, меланоми, внутрішньоочні меланоми, лейкемії, моноцитарна лейкемія, хронічні лейкемії, хронічна мієлотична лейкемія, хронічна лімфатична лейкемія, гострі лейкемії, гостра мієлотична лейкемія, гостра лімфатична лейкемія 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 фармакологічноактивну 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 ефективна кількість як мінімум ще одної фармакологічно активної речовини, що не є продуктами винаходу.

Продукти винаходу можуть застосовуватися в комбінації з одним 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 ніж окремих медикament, або комбінація є більш безпечною або більш ефективною ніж можна було б очікувати з урахуванням сумарних властивостей окремих медикamentів. Цей(і) інший(і) медикament(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 медикamentами, перевагу віддають комбінованому продукту, що містить такий(і) інший(і) медикament(и) і продукт винаходу. Однак комбінована терапія також включає види терапії, згідно з якими продукт винаходу й один або декілька інших медикamentів вводяться в різних режимах, що перекриваються. Передбачається, що при застосуванні з іншими активними інгредієнтами продукт згідно з даним винаходом або інший активний інгредієнт, або й те, і інше, можуть застосовуватися в більш низьких дозах, ніж при їхньому окремому застосуванні. Відповідно, до фармацевтичних композицій згідно з даним винаходом (описаними авторами фармацевтичними композиціями) відноситься до таких, що містять один або декілька інших активних інгредієнтів, додатково до продукту винаходу.

Прикладами інших фармакологічно активних речовин (інгредієнтів, ліків), які можуть уводитися в комбінації із продуктом винаходу й уводяться 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 Тіотеп Хлорамбуцил Дакарбазин Кармустин	Ломустин Прокарбазин Альтретамін Естрамустинофосфат Мехлоретамін Стрептозоцин Темозоломід 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	Азациитидин Гемцитабін Капецитабін 5-фторурацил Флоксурин 2-хлордезоксиаденозин 6-меркаптопурин 6-тіогуанін Цитарабін 2-фтордезоксцитидин Метотрексат Ідатрексат	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 Теніпозид або Мітоксантрон Іринотекан (CPT-11) 10-гідроксикамптотецин Топотекан Дексразоксанет (Topotarget) Піксантрон (Novuspharma) Аналог ребекаміцина (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 Плікаміцин Р Порфіроміцин Ціаноморфолінодоксору-Біцин Мітоксантрон (Новантрон)	Амонафід Азонафід Антрапіразол Оксантразол Лозоксантрон Блеоміциносульфат (Бленоксан) Блеоміцинова кислота Блеоміцин А Блеоміцин В Мітоміцин С MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Антимітотичні агенти	Паклітаксел Доцетаксел Колхіцин	SB 408075 (Glaxosmithkline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics)

	Вінбластин Вінкрисдин Вінорелбін Віндезин Доластатин 10 (NCI) Ризоксин (Fujisawa) Мівобулін (Warner-Lambert) Цематодин (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Епотилон В (Novartis) Т 900607 (Tularik) Т 138067 (Tularik) Криптофіцин 52 (Eli Lilly) Вінфлунін (Fabre) Ауристатин РЕ (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Таксопрексин (Protarga)	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) Peg-паклітаксел (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient Neuropharma) Азаепотилон В (BMS) BNP-7787 (Bionumerik) Са-4-пролекарство (Oxigene) Доластатин-10 (Nrh) CA-4 (Oxigene)
Інгібітори ароматази	Аміноглутетимід Летрозол Анастразол 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 Solutions) 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) Тариквідар (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Зосуквідар-тригідрохлорид (Eli Lilly) Бірикодар-дицитрат (Vertex)
Інгібітори істон-ацетилтрансферази	Тацедиалін (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Півалоілоксиметилбутират (Titan) Depsipeptide (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)
Агоністи / антагоністи ФНО-альфа	Вірулізин (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Ревімід (Celgene)
Антагоністи рецептора ендотеліну-А	Атрасентан (Abbot) ZD-4054 (Astrazeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Агоністи рецептора ретиноевої кислоти	Фенретинід (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Алитретиноїн (Ligand)
Імуномодулятори	Інтерферон Онкофар (Antigenics) GMK (Progenics) Вакцина аденокарциноми (Biomira) СТР-37 (AVI Biopharma)	Dexosome therapy (Anosys) Пентрикс (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Вакцина раку (Intercell) Норелін (Biostar)

	JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Вакцина Синкровка (CTL Immuno) Вакцина меланоми (CTL Immuno) Вакцина p21-RAS (Gemvax)	BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) 13-алетин (Dovetail) Cll-thera (Vasogen)
Гормональні антигормональні засоби	Естрогени Кон'юговані естрогени Етинілестрадіол Хлоротрианізен Іденестрол Гідроксипрогестерон-Капроат Медроксипрогестерон Тестостерон Тестостеронпропионат Флуоксиместерон Метилтестостерон Діетилсильбестрол Мегестрол Тамоксифен Торемофін Дексаметазон	Преднізон Метилпреднізолон Преднізолон Аміноглутетимід Лейпролід Гозерелін Лейпорелін Цетрорелікс Бікалутамід Флутамід Октреотид Нілутамід Мітотан P-04 (Novogen) 2- Метоксієстрадіол (Entremed) Арзоксифен (Eli Lilly)
Фотодинамічні агенти	Талапорфін (Light Sciences) Тералюкс (Theratechnologies) Мотексафін (Pharmacyclics) гадоліній	Бактеріофеофорбід паладію (Yeda) Тексафірин лютецію (Pharmacyclics) Гіперіцин
Інгібітори тирозинкінази	Іматиніб (Novartis) Лефлуномід (Sugen/Pharmacia) Zd1839 (Astrazeneca) Ерлотиніб (Oncogene Science) Канертиніб (Pfizer) Скваламін (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (Astrazeneca) ZD6474 (Astrazeneca) Ваталаніб (Novartis) PK1166 (Novartis) GW2016 (Glaxosmithkline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Кахалід 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, Alios Therapeutics) PI-88 (інгібітор гепарапази, Progen) Тесміліфен (антагоніст гистаміну, YM Biosciences) Гистамін (агоніст рецептора гистаміну-H2, Maxim) Тіазофурін (інгібітор IMPDH, Ribapharm)	BCX-1777 (інгібітор PNP, Biocryst) Ранпріназа (стимулятори рибонуклеази, AlfaCell) Галарубіцин (інгібітор синтезу РНК, Dong-A) Тиранпазамін (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) Ефлорнітин (інгібітор ODC, ILEX Oncology) Мінодренова кислота (інгібітор остеокластов, Yamanouchi) Індисулам (стимулятори p53, Eisai) Аплідин (інгібітор PPT, Pharmamar) Ритуксимаб (антитіло до CD20, Genentech)

<p>Циленгітид (антагоніст Інтегрини, Merck KgaA)</p> <p>SR-31747 (антагоніст IL-1, Sanofi-Synthelabo)</p> <p>CCI-779 (інгібітор mtor-кінази, Wyeth)</p> <p>Exisulind (інгібітор PDE-V, Cell Pathways)</p> <p>CP-461 (інгібітор PDE-V, Cell Pathways)</p> <p>AG-2037 (інгібітор GART, Pfizer)</p> <p>WX-UK1 (інгібітор активатора плазмінотена, Wilex)</p> <p>PBI-1402 (стимулятори PMN, Prometic Lifesciences)</p> <p>Бортезоміб (інгібітор протеосоми, Millennium)</p> <p>SRL-172 (стимулятори Т-Кліток, SR Pharma)</p> <p>TLK-286 (інгібітор глутатіон-S-трансферази, Telik)</p> <p>PT-100 (агоніст фактора росту, Point Therapeutics)</p> <p>Мідостаурин (інгібітор PKC, Novartis)</p> <p>Бріостатин-1 (стимулятори PKC, GPC Biotech)</p> <p>CDA-II (підсилювач апоптоза, Everlife)</p> <p>SDX-101 (підсилювач апоптоза, Salmedix)</p> <p>Цефлатонін (підсилювач апоптоза, Chemgenex)</p>	<p>Гемтузумаб (антитіло до CD33, Wyeth Ayerst)</p> <p>PG2 (підсилювач гематопоезу, Pharmagenesis)</p> <p>Імунол™ (Триклозан, для промивання порожнини рота, Endo)</p> <p>Тріацетилюридин (пролекарство уридина, Welistat)</p> <p>SN-4071 (засіб проти саркоми, Signature Bioscience)</p> <p>Transmid-107™ (імунотоксин, KS Biomedix)</p> <p>PCK-3145 (підсилювач апоптоза, Procyon)</p> <p>Доранідазол (підсилювач апоптоза, Pola)</p> <p>CHS-828 (цитотоксичний засіб, Leo)</p> <p>транс-ретиноєва кислота (диференціатор, NIH)</p> <p>MX6 (підсилювач апоптоза, MAXIA)</p> <p>Апомін (підсилювач апоптоза, ILEX Oncology)</p> <p>Уроцидин (підсилювач апоптоза, Bioniche)</p> <p>Ro-31-7453 (підсилювач апоптоза, La Roche)</p> <p>Бросталіцин (підсилювач апоптоза, Pharmacia)</p>
--	---

В оптимальному варіанті здійснення продукт винаходу вводять у комбінації з одним або декількома відомими протипухлинними засобами, до яких відноситься 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-оксипропокс-4-метил-2-[4-[2-(1-піперидиніл)етокси]феніл]-2Н-1-бензопіран-3-іл)феніл-2,2-диметил-пропаноат, 4,4'-дигідрокси-бензофенон-2,4-динітрофенілгідразон и 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 5-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, третіноїн, 13-цис-ретиноєва кислота, 9-цис-ретиноєва кислота, альфа-дифторометилорнітин, ILX23-7553, транс-N-(4'-гідроксифеніл)ретинамід і N-4-карбоксифенілретинамід.

Термін "цитотоксичні речовини" у контексті даного винаходу означає сполуки, що спочатку запускають механізм некрозу кліток шляхом прямої дії на функцію (функції) кліток або перешкоджаючи мейозу кліток або інгібуючи мейоз кліток, такі, як алкілувальні агенти, фактори

некрозу кліток, інтеркаліруючі агенти, інгібітори мікротрубочок і інгібітори топоізомерази. Не обмежувачими прикладами цитотоксичних речовин є тирапазімін, сертенеф, кахектин, іфосфамід, тазонермін, лонідамін, карбоплатин, альтретамін, преднімустин, дибромодульцитол, ранімустин, фотемустин, недаплатин, оксаліплатин, темозоломід, гептаплатин, естрамустин, імпротульфан-тозилат, трофосфамід, німустин, хлорид диброспідія, пумітепа, 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-додециламіно-10-гідроксундецил)-3,7-диметилксантин, зорубіцин, ідарубіцин, даунорубіцин, бісантрен, мітоксантрон, пірарубіцин, пінафід, вальрубіцин, амрубіцин, антинеопластон, 3'-дезаміно-3'-морфоліно-13-дезоксо-10-гідроксикарміноміцин, анаміцин, галарубіцин, елінафід, MEN10755 і 4-деметокси-3-дезаміно-3-азиридиніл-4-метилсульфонілдаунорубіцин (WO 00/50032).

Не обмежувачими прикладами інгібіторів мікротрубочок є паклітаксел, виндезин-сульфат, 3'4'-дидегідро-4'-дезоксо-8'-норвінкалейкобластин, доцетаксол, ризоксин, доластатин, мивобулі-ізетіонат, ауристатин, цематодин, RPR109881, BMS184476, винфлунін, криптофіцин, 2,3,4,5, пентафторо-N-(4-метоксифеніл)-бензолсульфонамід, ангідровинбластин, N, N-диметил-L-валіл-L-валіл-N-метил-L-валіл-L-проліл-L-пролін-t-бутиламід, TDX258 і BMS188797.

Не обмежувачими прикладами інгібіторів топоізомерази є топотекан, гікаптамін, іринотекан, рубітекан, 6-етоксипропіоніл-3',4'-О-екзо-бензиліден-шартрезин, 9-метокси-N, N, диметил-5-нітропіразоло[3,4,5-kl]акридин-2-(6H)пропанамін, 1-аміно-9-етил-5-фторо-2,3-дигедро-9-гедокси-4-метил-1H, 12H-бензо-[де]-пірано-[3',4':b, 7]ендолезино[1,2b]хенолен-10,13(9H, 15H)-діон, луртотекан, 7-[2-(N-ізопропіламіно)етил]-(20S)камптотетин, 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-8-метокси-бензо[c]фенантридиний, 6,9-біс[(2-аміноетил)аміно]-бензо[g]ізохінолін-5,10-діон, 5-(3-амінопропіламіно)-7,10-дигідрокси-2-(2-гідроксиетиламінометил)-6-он, N-[1-[2(діетиламіно)етиламіно]-7-метокси-9-оксо-9H-тіоксантен-4-ілметил]формамід, N-(2-(диметил)-аміно)-етил)акридин-4-карбоксамід, 6-[[2-(диметиламіно)-етил]аміно]-3-гідрокси-7H-індено[2,1-c]хінолін-7-он і димесна.

Не обмежувачими 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, триметрексат, флударабін, капецитабін, галоцитабін, цитарабін, оксфосфат, гідрат фостеабіну натрію, ралтитрексед, палтитрексед, емітефур, тіазофурин, децитабін, нолатрексед, пеметрексед, нелзарабін, 2'-дезоксо-2'-метилиденцитидин, 2'-фторометилден-2'-дезоксцитидин, N-[5-(2,3-дигідробензофурил)сульфоніл]-N'-(3,4-дихлорофеніл)сечовина, N6-[дезоксо-4-[N2-[2(E),4(E)-тетрадекадіеноіл]гліциламіно]-L-гліцеро-B-L-мано-гептопіранозин]аденін, амплідин, 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-тіеноіл-L-глутамінова кислота, аміноптерин, 5-фтороурацил, аланозин, складний ефір 11-ацетил-8-(карбамоілоксиметил)-4-форміл-6-муетокси-14-окса-1,11-діазатетрацикло-(7,4,1,0,0)тетрадека-2,4,6-тріен-9-іл оцтової кислоти, свайнозонін, лометрексол, декразоксан, метіоніназа, 2'-ціано-2'-дезоксо-N4-пальмітоіл-1-B-D-арабінофуранозилцитозин і 2-карбоксальдегід тіосемикарбазон.

Термін "антипроліферативні агенти" також включає моноклональні антитіла проти факторів росту, які не були перераховані серед "інгібіторів ангіогенезу", такі, як трастузумаб, а також гени супресії пухлини, такі як p53.

Фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом (як описано авторами) можуть вводитися будь-якими способами, які дозволяють досягти передбаченої мети. Наприклад, введення може бути пероральним, парентеральним, місцевим, ентеральним, внутрішньовенним, внутрішньом'язовим, інгаляційним, назальним, внутрішньосуглобовим, інтраспінальним, транстрахеальним, трансочулярним, підшкірним, внутрішньочеревним, черезшкірним, або букальними 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 прийнятих 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 гранулювання частини суміші перед пресуванням.

капсули: змішування активного(их) інгредієнта(ів) і допоміжних речовин для одержання сипучого порошку, необов'язково гранулювання 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 доповнюючою жировою/ водною фазою, гомогенізація (тільки для кремів).

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

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 в такому лікуванні. Звичайно переклад одного або декількох продуктів винаходу в таку лікарську форму включає додавання одної або декількох сполук, обраних із групи, до якої відносяться носії, формоутворюючі, 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, із Енциклопедії 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 масляні або водяні розчини, а також суспензії, емульсії або імпланти, і для місцевого застосування підходящими є мазі, креми або порошки. Продукти винаходу також можуть бути ліофілізовані, і утворені в результаті ліофілізати можуть застосовуватися, наприклад, для готування ін'єкційних композицій. Зазначені композиції можуть зазнати стерилізації і/або можуть включати допоміжні речовини, такі як змащувальні речовини, консерванти, стабілізатори і/або зволожуючі засоби, емульгатори, солі для зміни осмотичного тиску, буферні речовини, барвники, ароматизатори і/або безліч інших активних інгредієнтів, наприклад, один або кілька вітамінів.

Підходящими формоутворюючими є органічні або неорганічні речовини, які прийнятні для ентального (наприклад, перорального), парентерального або місцевого застосування й не реагують із продуктами винаходу, наприклад, вода, рослинні олії, бензилові спирти, алкиленгліколі, 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 трикальційфосфат або гідрофосфат кальцію, стеарат магнію, тальк, желатин, трагакант, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, натрій-карбоксиметилцелюлоза, полівінілпіролідон і/або вазелін.

Якщо буде потреба можуть додаватися дезинтегруючі 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 агенти, що регулюють плинність змазуючої 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, 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, 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 компонент можуть розділятися ентросолюбільним шаром, який служить для опору розпаду в шлунку й дозволяє внутрішньому компоненту пройти цілим у дванадцятипалу кишку або затримати його вивільнення. Для таких ентросолюбільних 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 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, поліетиленгліколи, 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 масляні 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, відноситься 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. З м'яких капсулах активні сполуки переважно є розчинними 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 з даним винаходом для перорального введення, відносяться водяні розчини, сиропи з відповідними смаковими добавками, водні або масляні суспензії, і ароматизовані емульсії з харчовими оліями, такими, як бавовняна олія, кунжутна олія, кокосова олія або арахісова олія, а також еліксири й подібні фармацевтичні наповнювачі. До підходящих диспергуючих або суспендуєчих 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, кунжутна олія, 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, CO<sub>2</sub> або хлорофторвуглецях). Активний інгредієнт в оптимальному варіанті застосовують у тонкоподрібненій формі, і в цьому випадку можуть бути присутніми один

або декілька додаткових фізіологічно прийнятних розчинників, наприклад етанол. Інгаляційні розчини можуть уводитися за допомогою традиційних інгаляторів.

До можливих фармацевтичних композицій, які можуть застосовуватися ректально, відносяться, наприклад, супозиторії, що складаються із комбінації одної або декількох активних сполук з основою супозиторія. Підходящими основами супозиторіїв є, наприклад, природні або синтетичні триглицериди 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 триглицериди, поліетиленгліколи або граничні вуглеводні.

Для застосування в ліках продукти згідно з даним винаходом 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, таким, 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 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 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, 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 легко може бути визначена стандартними способами, відомими фахівцям у даній галузі.

Продукти винаходу й додаткові фармакологічно активні речовини звичайно вводять аналогічно введенню препаратів промислового виробництва. Як правило підходящі дози, 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.

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.

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, ослики, мули, зайці, кролі, коти, собаки, морські свинки, хом'яки, пацюки, миші". У більш кращому 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 конкретно застосовуваних сполук, від віку, маси тіла, загального стану здоров'я, статі, режиму харчування, від часу й шляху введення, від швидкості виведення, типу введення лікарської форми, що уводиться, фармацевтичної комбінації й ваги 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 клітини 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 клітини зі зразка біопсії.

Несподівано було виявлено, що ціль винаходу в іншому аспекті досягається шляхом забезпечення способу виробництва кристалічної модифікації А1 ангідрита гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, який включає наступні етапи:

(а) диспергування 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу (вільної основи) або одної або декількох його солей у розчиннику або суміші розчинників, переважно 2-пропанолі, необов'язково при перемішуванні,

(b) перетворення 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу (вільної основи) або одної або декількох його солей у відповідну гідрохлоридну сіль шляхом додавання ефірного розчину хлористоводневої кислоти, необов'язково при перемішуванні,

(с) нагрівання речовин, що утворювалися в результаті дисперсії або розчину з етапу (b) до підвищеної температури T1, переважно від 30° С до 95° С, більш переважно 50° С, необов'язково при перемішуванні, перемішування до початку кристалізації й продовження перемішування при кімнатній температурі до завершення процесу кристалізації,

(d) виділення осажденного ангідрита гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу шляхом поділу твердої й рідкої фаз, переважно фільтрацією, необов'язково з наступним промиванням розчинником або сумішшю розчинників, переважно ефіром, 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.

У контексті даного винаходу терміни "підвищена температура" і "підвищена температура T або T<sub>x</sub>" (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 при стандартному тиску (приблизно 1000 гПа / 1000 мбар), залежно від обставин, і при цьому будь-яка подібна температура в результаті не повинна вести до розпаду окремого продукту, проміжних речовин і/або виділених речовин у процесі.

У контексті даного винаходу всі зазначені авторами загальні й окремі конкретні значення температури, наприклад, у рамках різних етапів і підетапів процесу, стосуються температур при стандартному тиску (приблизно 1000 гПа / 1000 мбар). Серед фахівців у даній галузі загальновідомо, що зниження або підвищення тиску впливає на зазначені авторами загальні й окремі конкретні значення температури, тобто, зниження тиску веде до зниження відповідних температур, у той час, як підвищення веде до підвищення відповідних температур. Вибір описаних авторами етапів і підетапів процесу з більш низьким і більш високим тиском, тобто, вибір відповідних температур, покладається на компетенцію фахівця в даній галузі. Такі процеси з вибором температури охоплюються об'ємом і сутністю даного винаходу.

У контексті даного винаходу термін "одна або кілька солей 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу (вільної основи)" означає будь-які й усі солі, переважно фармацевтично прийнятні солі, 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу (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, гіпурат, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, 2-гідроксиетансульфонат, йодид, ізотіонат, ізобутират, лактат, лактобіонат, малат, малеат, малонат, манделат, метафосфат, метансульфонат, метилбензоат, моногідрофосфат, 2-нафталинсульфонат, нікотинат, нітрат, оксалат, олеат, памоат, пектинат, персульфат, фенолацетат, 3-фенілпропіонат, фосфат, фосфонат, фталат і толуолсульфонат.

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 вода, метанол, етанол,

2-пропанол, n-бутанол, ізобутанол, ацетон, метилетилкетон, етилацетат, 1, 4-діоксан, діетиловий ефір, MTBE, THF, ацетонітрил, дихлорометан, хлороформ, DMF, циклогексан, цикlopентан, 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 NF6 ангідрида гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, який включає наступні етапи:

(а) диспергування 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу (вільної основи) або одної або декількох його солей у розчиннику або суміші розчинників, переважно ацетон, необов'язково при перемішуванні,

(b) перетворення 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу (вільної основи) або одної або декількох його солей у відповідну гідрохлоридну сіль шляхом додавання водяного розчину хлористоводневої кислоти, необов'язково при перемішуванні,

(с) виділення осажденного ангідрида гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу шляхом поділу твердої й рідкої фаз, переважно фільтрацією, 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 65° С.

Несподівано було виявлено, що ціль винаходу в іншому аспекті досягається шляхом забезпечення способу виробництва кристалічної модифікації NF4 ангідрида гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, який включає наступні етапи:

(а) поширення кристалічної Форми NF3 гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу за поверхні, переважно обмеженої поверхні вмістилища, більш переважно – чашки Петри, з наступною інкубацією в сушильній шафі (тиск навколишнього середовища) при певній температурі, переважно 50-120 % відносної вологості (RH), більш переважно 60-100 °С, протягом одної або декількох годин.

Несподівано було виявлено, що ціль винаходу в іншому аспекті досягається шляхом забезпечення способу виробництва кристалічної модифікації H1 гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, який включає наступні етапи:

(а) диспергування 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу (вільної основи) або одної або декількох його солей у розчиннику або суміші розчинників, переважно воді, необов'язково при перемішуванні,

(b) перетворення 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу (вільної основи) або одної або декількох його солей у відповідну гідрохлоридну сіль шляхом додавання водяного розчину хлористоводневої кислоти, необов'язково при перемішуванні,

(с1) нагрівання дисперсії, що утворилася в результаті, з етапу (b) до підвищеної температури T1,° переважно від 30° С до 95° С, більш переважно – 60° С, необов'язково при перемішуванні, і (i) охолодження розчину, що утворився в результаті, переважно до температури від 10° С до 40° С, більш переважно – до 35° С, необов'язково при перемішуванні, концентрування розчину до початку кристалізації й подальше його охолодження, переважно до температури від 0° С до 25° С, необов'язково при перемішуванні, або (ii) поділ твердої й рідкої фаз, переважно фільтрація для одержання розчину, інкубація при кімнатній температурі до початку кристалізації й подальша його інкубація при кімнатній температурі протягом одного або декількох годин або днів, необов'язково при перемішуванні, або

(с2) інкубація дисперсії, що утворилася в результаті, з етапу (b) в ультразвуковій ванні до одержання прозорого розчину, поділ твердої й рідкої фаз, переважно фільтрація розчину, що утворився в результаті, і його інкубація протягом одної або декількох годин або днів при кімнатній температурі, необов'язково при перемішуванні,

(d) виділення осажденного гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-

піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу шляхом поділу твердої й рідкої фаз, переважно фільтрацією, необов'язкове промивання розчинником або сумішшю розчинників, переважно водою, 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 H1 гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, який включає наступні етапи:

(а) диспергування ангідрида гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу в розчиннику або суміші розчинників, переважно воді, необов'язково при перемішуванні,

(б) інкубація дисперсії, що утворилася в результаті, з етапу (а) при кімнатній температурі протягом одної або декількох годин або днів, необов'язково при перемішуванні,

(с) виділення осажденного гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу шляхом поділу твердої й рідкої фаз, переважно фільтрацією, необов'язкове промивання розчинником або сумішшю розчинників, переважно водою, з необов'язковим наступним сушінням, переважно *in vacuo*, необов'язково при підвищеній температурі T, 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 гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, який включає наступні етапи:

(а) диспергування гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу в розчиннику або суміші розчинників, переважно метанолі або етанолі, необов'язково при перемішуванні,

(б) інкубація дисперсії, що утворилася в результаті, з етапу (а) при підвищеній температурі T1, переважно від 30° С до 95° С, більш переважно 40° С, протягом одної або декількох годин або днів, необов'язково при перемішуванні, і необов'язкове охолодження до кімнатної температури, необов'язково при перемішуванні,

(с) виділення осажденного гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу шляхом поділу твердої й рідкої фаз, переважно фільтрацією, необов'язкове промивання розчинником або сумішшю розчинників, переважно етанол, 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 гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, який включає наступні етапи:

(а) диспергування 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу (вільної основи) або одної або декількох його солей у розчиннику або суміші розчинників, переважно воді, необов'язково при перемішуванні,

(б) перетворення 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу (вільної основи) або одної або декількох його солей у відповідну гідрохлоридну сіль шляхом додавання водяного розчину хлористоводневої кислоти, необов'язково при перемішуванні,

(с) нагрівання дисперсії, що утворилася в результаті, з етапу (б) до підвищеної температури T1, переважно від 30° С до 95° С, більш переважно 60° С, необов'язково при перемішуванні, необов'язковий поділ твердої й рідкої фаз, переважно фільтрація для одержання розчину, інкубація при кімнатній температурі до початку кристалізації й подальша її інкубація при кімнатній температурі протягом одної або декількох годин або днів, необов'язково при перемішуванні,

(д) виділення осажденного гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу шляхом поділу твердої й рідкої фаз, переважно фільтрацією, необов'язкове промивання розчинником або сумішшю розчинників, переважно водою, 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.

(е) диспергування висушених кристалів, що утворювалися в результаті, з етапу (d) у розчиннику або суміші розчинників, переважно метанолі або етанолі, і інкубація дисперсії, що утворилася в результаті, при кімнатній температурі протягом одної або декількох годин або днів, необов'язково при перемішуванні,

(f) виділення осажденного гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу шляхом поділу твердої й рідкої фаз, переважно фільтрацією, необов'язкове промивання розчинником або сумішшю розчинників, переважно етанол, з необов'язковим наступним сушінням, переважно in vacuo, необов'язково при підвищеній температурі T3, 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 NF2 гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, який включає наступні етапи:

(a) диспергування 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу (вільної основи) або одного або декількох його солей у розчиннику або суміші розчинників, переважно воді, необов'язково при перемішуванні,

(b) перетворення 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу (вільної основи) або одного або декількох його солей у відповідну гідрохлоридну сіль шляхом додавання розчину хлористоводневої кислоти, необов'язково при перемішуванні,

(c) нагрівання, що утворювалися в результаті дисперсії або розчину з етапу (b) до підвищеної температури T1, переважно від 30° С до 95° С, більш переважно 60° С, необов'язково при перемішуванні,

(d) охолодження, що утворювалися в результаті розчину або дисперсії до 20-40 °С, переважно 35 °С,

(e) видалення розчинника шляхом випарювання, переважно в роторному випарнику, необов'язково у вакуумі, до настання кристалізації,

(f) виділення осажденного гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу шляхом поділу твердої й рідкої фаз, переважно фільтрацією, необов'язково з наступним промиванням розчинником, переважно водою, без подальшого сушіння.

Несподівано було виявлено, що ціль винаходу в іншому аспекті досягається шляхом забезпечення способу виробництва кристалічної модифікації NF2 гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, який включає наступні етапи:

(a) поширення ангідрита гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу кристалічної модифікації A1 за поверхні, переважно обмеженої поверхні вмістилища, більш переважно – чашки Петри, 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 – 94-100 % RH, протягом одного або декількох днів або тижнів.

Несподівано було виявлено, що ціль винаходу в іншому аспекті досягається шляхом забезпечення способу виробництва кристалічної модифікації H2 моногідрата гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, який включає наступні етапи:

(a) диспергування 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу (вільної основи) або одної або декількох його солей у розчиннику або суміші розчинників, переважно ацетон, необов'язково при перемішуванні, і необов'язкове нагрівання дисперсії, що утворилася в результаті, до підвищеної температури T1, переважно від 30° С до 95° С, більш переважно 60° С, необов'язково при перемішуванні,

(b) перетворення 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу (вільної основи) або одної або декількох його солей у відповідну гідрохлоридну сіль шляхом додавання водяного розчину хлористоводневої кислоти, необов'язково при перемішуванні, необов'язкове нагрівання дисперсії, що утворилася в результаті, до підвищеної температури T2, переважно від 30° С до 95° С, більш переважно – 60° С, протягом однієї або декількох хвилин або годин, переважно 30 хв, необов'язково при перемішуванні, і необов'язково з додаванням додаткового розчинника або суміші розчинників, переважно води, необов'язково при перемішуванні,

(c) охолодження дисперсії з етапу (b) до кімнатної температури, необов'язково при

перемішуванні, і інкубація при кімнатній температурі протягом одної або декількох годин або днів, необов'язково при перемішуванні,

(d) виділення осажденного моногідрата гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу шляхом поділу твердої й рідкої фаз, переважно фільтрацією, необов'язкове промивання розчинником або сумішшю розчинників, переважно ацетоном або THF, з необов'язковим наступним сушінням, переважно *in vacuo*, необов'язково при підвищеній температурі T3, переважно від 30° С до 95° С, більш переважно 50° С.

Несподівано було виявлено, що ціль винаходу в іншому аспекті досягається шляхом забезпечення способу виробництва кристалічної модифікації H2 моногідрата гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, який включає наступні етапи:

(a) диспергування 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу (вільної основи) або одної або декількох його солей у розчиннику або суміші розчинників, переважно воді, необов'язково при перемішуванні,

(b) перетворення 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу (вільної основи) або одної або декількох його солей у відповідну гідрохлоридну сіль шляхом додавання водяного розчину хлористоводневої кислоти, необов'язково при перемішуванні, нагрівання дисперсії, що утворилася в результаті, до підвищеної температури T1, переважно від 30° С до 100° С, більш переважно – від 80° С до 100° С, необов'язково при перемішуванні, і необов'язковий поділ твердої й рідкої фаз, переважно фільтрація для одержання розчину,

(c) повторне нагрівання фільтрату, що утворився в результаті, з етапу (b) до підвищеної температури T2,° переважно від 30° С до 100° С, більш переважно – від 78° С до 85° С, необов'язково при перемішуванні, і наступне охолодження, переважно до температури від 0° С до 40° С, більш переважно – до температури від 0° С до 27° С, протягом одної або декількох годин або днів, необов'язково при перемішуванні, і необов'язково подальше його охолодження, переважно до температури від 0° С до 25° С, більш переважно – до 20° С, необов'язково при перемішуванні,

(d) виділення осажденного моногідрата гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу шляхом поділу твердої й рідкої фаз, переважно фільтрацією, необов'язкове промивання розчинником або сумішшю розчинників, переважно водою, THF або ацетоном, з необов'язковим наступним сушінням, переважно *in vacuo*, необов'язково при підвищеній температурі T3, переважно від 30° С до 95° С, більш переважно – від 50° С до 55° С.

В оптимальному варіанті здійснення забезпечується спосіб виробництва кристалічної модифікації H2 моногідрата гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу відповідно до вищезгаданих аспектів і варіантами здійснення, причому на етапі

(b) 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрил (вільна основа) або одну або декілька його солей перетворюють у відповідну гідрохлоридну сіль шляхом додавання однієї або декількох хлоридних солей, обраних із групи, до якої відносяться: "хлоридна сіль лужного металу, така, як NaCl, KCl і LiCl; хлоридна сіль лужноземельного металу, така, як CaCl<sub>2</sub> і MgCl<sub>2</sub>; хлорид амонію (NH<sub>4</sub>Cl), четвертинний органічний хлорид амонію, такий, як хлорид етаноламонію й хлорид діетаноламонію; хлоридна сіль перехідного металу, така, як FeCl<sub>2</sub> і CuCl<sub>2</sub>".

Несподівано було виявлено, що ціль винаходу в іншому аспекті досягається шляхом забезпечення способу виробництва кристалічної модифікації H2 моногідрата гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, який включає наступні етапи:

(a) рекристалізація моногідрата гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу з розчинника або суміші розчинників, необов'язково при перемішуванні.

Несподівано було виявлено, що способи виробництва кристалічних модифікацій ангідрита гідрохлориду, гідрату й моногідрату 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, зокрема, кристалічній модифікації H2 моногідрата гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, характеризуються чудовою якістю продукту завдяки кристалізації з водних розчинників або сумішей водних розчинників, переважно води. Крім того, несподівано було виявлено, що ці способи характеризуються чудовим виходом

продукту, а також підвищеною стійкістю продукту. Зокрема, кристалічна модифікація H2 моногідрата гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу термодинамічно являє собою найбільш стійку кристалічну модифікацію, яка не перетворюється в менш стійкі кристалічні модифікації під час зберігання у формі фармацевтичної композиції.

Короткий опис фігур

Фігура 1 показує рентгенівську дифрактограму порошку кристалічної модифікації A1 ангідрита гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу.

Фігура 2 показує ІК-спектр із Фур'є-перетворенням кристалічної модифікації A1 ангідрита гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу.

Фігура 3 показує Фур'є-Раман-спектр кристалічної модифікації A1 ангідрита гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу.

Фігура 4 показує профіль диференціальної сканувальної калориметрії (диференціальний сканувальний калориметр Perkin-Elmer Diamond, 5 K/хв, продувка газоподібним азотом, 50 мол/хв) кристалічної модифікації A1 ангідриту гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу.

Фігура 5 показує профіль термогравіметричного аналізу (термогравіметричний аналізатор Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/хв, продувка газоподібним азотом, 50 мол/хв) кристалічної модифікації A1 ангідриту гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу.

Фігура 6 показує ізотерму сорбції водяної пари (25 °C) (SMS DVS 1) кристалічної модифікації A1 ангідрита гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу.

Фігура 7 показує рентгенівську дифрактограму порошку кристалічної модифікації H1 гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу.

Фігура 8 показує ІК-спектр із Фур'є-перетворенням кристалічної модифікації H1 гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу.

Фігура 9 показує Фур'є-Раман-спектр кристалічної модифікації H1 гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу.

Фігура 10 показує профіль диференціальної сканувальної калориметрії (диференціальний сканувальний калориметр Mettler-Toledo 821, 5 K/хв, продувка газоподібним азотом, 50 мол/хв) кристалічної модифікації H1 гідрату гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу.

Фігура 11 показує профіль термогравіметричного аналізу (термогравіметричний аналізатор Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/хв, продувка газоподібним азотом, 50 мол/хв) кристалічної модифікації H1 гідрату гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу.

Фігура 12 показує ізотерму сорбції водяної пари (25 °C) (SMS DVS Intrinsic) кристалічної модифікації H1 гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу.

Фігура 13 показує рентгенівську дифрактограму порошку кристалічної модифікації NF3 гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу.

Фігура 14 показує ІК-спектр із Фур'є-перетворенням кристалічної модифікації NF3 гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу.

Фігура 15 показує Фур'є-Раман-спектр кристалічної модифікації NF3 гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу.

Фігура 16 показує профіль диференціальної сканувальної калориметрії (диференціальний сканувальний калориметр Mettler-Toledo 821, 5 K/хв, продувка газоподібним азотом, 50 мол/хв) кристалічної модифікації NF3 гідрату гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу.

Фігура 17 показує профіль термогравіметричного аналізу (термогравіметричний аналізатор

Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/хв, продувка газоподібним азотом, 50 мол/хв) кристалічної модифікації NF3 гідрату гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу.

Фігура 18 показує ізотерму сорбції водяної пари (25 °C) (SMS DVS Advantage) кристалічної модифікації NF3 гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу.

Фігура 19 показує рентгенівську дифрактограму порошку кристалічної модифікації H2 моногідрата гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу.

Фігура 20 показує дані рентгенівської структури монокристала кристалічної модифікації H2 моногідрата гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, спостережуваного по с-осі.

Фігура 21 показує ІК-спектр із Фур'є-перетворенням кристалічної модифікації H2 моногідрата гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу.

Фігура 22 показує Фур'є-Раман-спектр кристалічної модифікації H2 моногідрата гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу.

Фігура 23 показує профіль диференціальної сканувальної калориметрії (диференціальний сканувальний калориметр Mettler-Toledo 821, 5 K/хв, продувка газоподібним азотом, 50 мол/хв) кристалічної модифікації H2 моногідрата гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу.

Фігура 24 показує профіль термогравіметричного аналізу (Mettler-Toledo TGA 851, 5 K/хв, продувка газоподібним азотом, 50 мол/хв) кристалічної модифікації H2 моногідрата гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу.

Фігура 25 показує ізотерму сорбції водяної пари (25 °C) (SMS DVS Intrinsic) кристалічної модифікації H2 моногідрата гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу.

Фігура 26 показує рентгенівську дифрактограму порошку сполуки "A7" згідно із Прикладом 4 заявки РСТ/ЕР2008/005508.

Фігура 27 показує іншу рентгенівську дифрактограму порошку сполуки "A7" згідно із Прикладом 4 заявки РСТ/ЕР2008/005508.

Фігура 28 показує рентгенівську дифрактограму порошку кристалічної модифікації NF6 ангідрита гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу.

Фігура 29 показує ІК-спектр із Фур'є-перетворенням кристалічної модифікації NF6 ангідрита гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу.

Фігура 30 показує Фур'є-Раман-спектр кристалічної модифікації NF6 ангідрита гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу.

Фігура 31 показує профіль диференціальної сканувальної калориметрії (диференціальний сканувальний калориметр Mettler-Toledo 821, 5 K/хв, продувка газоподібним азотом, 50 мол/хв) кристалічної модифікації NF6 ангідрита гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу.

Фігура 32 показує профіль термогравіметричного аналізу (термогравіметричний аналізатор Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/хв, продувка газоподібним азотом, 50 мол/хв) кристалічної модифікації NF6 ангідрита гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу.

Фігура 33 показує ізотерму сорбції водяної пари (25 °C) (SMS DVS Intrinsic) кристалічної модифікації NF6 ангідрита гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу.

Фігура 34 показує рентгенівську дифрактограму порошку кристалічної модифікації NF4 ангідрита гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу.

Фігура 35 показує рентгенівську дифрактограму порошку кристалічної модифікації NF2 гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу.

Фігура 36 показує профіль диференціальної сканувальної калориметрії (диференціальний

сканувальний калориметр Mettler-Toledo821, 5 K/хв, продувка газоподібним азотом, 50 мол/хв) кристалічної модифікації NF2 гідрату гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу.

Фігура 37 показує профіль термогравіметричного аналізу (термогравіметричний аналізатор Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/хв, продувка газоподібним азотом, 50 мол/хв) кристалічної модифікації NF2 гідрату гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу.

Фігура 38 показує ізотеру сорбції водяної пари (25 °C) (SMS DVS Intrinsic) кристалічної модифікації NF2 гідрату гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу.

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

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

#### Приклади

##### Приклад 1:

Одержання ангідрида гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу в його кристалічній модифікації A1

##### Спосіб 1

Приблизно 200 мг 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу (вільної основи) диспергували в 5 мол теплового 2-пропанолу. Після додавання приблизно 0,1 мол ефірного розчину HCl (10 %) утворювався прозорий розчин, який далі збовтували при 50 °C до настання кристалізації. Збовтування продовжували при кімнатній температурі до завершення процесу кристалізації. Отримані кристали фільтрували й промивали ефіром.

<sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-DMSO): δ [ppm] = 1,60 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 2,75 (d, 3H), 2,97 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 4,10 (d, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,50 (bm, 2H), 7,73 (t, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,25 (bm, 2H), 8,38 (m, 2H), 8,67 (s, 2H), 9,90 (bs, 1H).

Іонна хроматографія: 6,4 мас. % Cl (еквівалент молярного відношення кислоти:основи 0,96)

##### Спосіб 2

Приблизно 2 г 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу (вільної основи) диспергували в 5 мол теплового 2-пропанолу. Після додавання приблизно 2 мол ефірного розчину HCl (10 %) утворювався прозорий розчин, який далі збовтували при 50 °C до настання кристалізації. Збовтування продовжували при кімнатній температурі до завершення процесу кристалізації. Отримані кристали фільтрували й промивали ефіром.

<sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-DMSO): δ [ppm] = 1,60 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 2,75 (d, 3H), 2,97 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 4,10 (d, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,50 (bm, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,24 (bm, 2H), 8,39 (m, 2H), 8,66 (s, 2H), 10,05 (bs, 1H).

Іонна хроматографія: 5,9 мас. % Cl (еквівалент молярного відношення кислоти:основи 0,88 на основі безводної солі HCl)

##### Приклад 2:

Одержання гідрату гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу в його кристалічній модифікації H1

##### Спосіб 1

Приблизно 44,75 г 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу (вільної основи) диспергували в 430 мол деіонізованої води й додавали приблизно 105 мол 1 N водяного розчину HCl. Дисперсію нагрівали до 60 °C з одержанням у результаті непрозорого розчину. Розчин охолоджували до 35 °C і концентрували в роторному випарнику (без вакууму), поки не спостерігалася кристалізація. Дисперсію охолоджували в крижаній воді й у завершення фільтрували. Кристали висушували у вакуумі при 70 °C.

<sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-DMSO): δ [ppm] = 1,59 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,97 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 4,10 (d, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,50 (bm, 2H), 7,71 (t, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,23 (bm, 2H), 8,38 (m, 2H), 8,66 (s, 2H), 9,98 (bs, 1H)

Іонна хроматографія: 6,4 мас. % Cl (еквівалент молярного відношення кислоти:основи 1,01 на основі солі HCl із контрольованим вмістом води, як зазначено нижче).

Титрування по Карлу Фішеру: 5,2 мас. % води.

## Спосіб 2

Приблизно 5.12 г 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу (вільної основи) диспергували в приблизно 44 мол деіонізованої води й приблизно 11 мол 1 N водяного розчину HCl. Дисперсію поміщали в ультразвукову ванну до одержання прозорого розчину, а потім фільтрували. Прозорий розчин збовтували до наступного дня при кімнатній температурі. Кристали, що утворювалися в результаті, фільтрували й висушували.

<sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-DMSO): δ [ppm] = 1,61 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 4,10 (d, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,50 (bm, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,23 (bm, 2H), 8,37 (m, 2H), 8,65 (s, 2H), 10,05 (bs, 1H).

Іонна хроматографія: 6,0 мас. % Cl (еквівалент молярного відношення кислоти:основи 0,97 на основі солі HCl із контрольованим вмістом води, як зазначено нижче).

Титрування по Карлу Фішеру: 7,9 мас. % води.

## Спосіб 3

Приблизно 495 мг 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу (вільної основи) диспергували в приблизно 3.9 мол деіонізованої води й приблизно 1.1 мол 1 N водяного розчину HCl. Дисперсію нагрівали й теплу (40-80° C) дисперсію фільтрували для одержання прозорого розчину. Прозорий розчин залишали при кімнатній температурі, поки не починалася кристалізація через приблизно 4 години. Дисперсію, що утворювалася в результаті, фільтрували. Кристали промивали деіонізованою водою й висушували у вакуумі.

<sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-DMSO): δ [ppm] = 1,58 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,94 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 4,10 (d, 2H), 5,44 (s, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,50 (bm, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,25 (bm, 2H), 8,37 (m, 2H), 8,65 (s, 2H), 9,78 (bs, 1H).

Іонна хроматографія: 6,0 мас. % Cl (еквівалент молярного відношення кислоти:основи 0,95 на основі солі HCl із контрольованим вмістом води, як зазначено нижче).

Титрування по Карлу Фішеру: 6,2 мас. % води.

## Спосіб 4

Приблизно 985 мг 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу (вільної основи) диспергували в приблизно 8 мол деіонізованої води й приблизно 2,1 мол 1 N водяного розчину HCl. Дисперсію нагрівали й теплу дисперсію фільтрували для одержання прозорого розчину. Прозорий розчин залишали при кімнатній температурі до настання кристалізації. На другий день дисперсію, що утворювалася в результаті, фільтрували. Кристали промивали деіонізованою водою й висушували у вакуумі.

<sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-DMSO): δ [ppm] = 1,57 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 4,09 (d, 2H), 5,44 (s, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,50 (bm, 2H), 7,73 (t, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,24 (bm, 2H), 8,37 (m, 2H), 8,65 (s, 2H), 9,77 (bs, 1H).

Іонна хроматографія: 6,0 мас. % Cl (еквівалент молярного відношення кислоти:основи 0,97 на основі солі HCl із контрольованим вмістом води, як зазначено нижче).

Титрування по Карлу Фішеру: 7,9 мас. % води.

## Спосіб 5

Приблизно 700 мг гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу кристалічної модифікації H1 диспергували в приблизно 7 мол деіонізованої води й збовтували протягом декількох днів при кімнатній температурі. Дисперсію, що утворювалася в результаті, фільтрували. Кристали промивали деіонізованою водою й висушували у вакуумі.

<sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-DMSO): δ [ppm] = 1,57 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,94 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 4,10 (d, 2H), 5,44 (s, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,49 (bm, 2H), 7,73 (t, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,24 (bm, 2H), 8,37 (m, 2H), 8,66 (s, 2H), 9,68 (bs, 1H).

Іонна хроматографія: 5,7 мас. % Cl (еквівалент молярного відношення кислоти:основи 0,90 на основі солі HCl із контрольованим вмістом води, як зазначено нижче).

Титрування по Карлу Фішеру: 6,1 мас. % води.

## Приклад 3:

Одержання гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу в його кристалічній модифікації NF3

## Спосіб 1

Приблизно 1.1 г. гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу кристалічної модифікації H1 диспергували в приблизно 20 мол етанолу і збовтували у вигляді суспензії при 40° C протягом декількох днів. Потім дисперсію фільтрували кристали, що утворювалися в результаті,

промивали етанолом і висушували у вакуумі.

<sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-DMSO): δ [ppm] = 1,65 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,98 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 4,10 (d, 2H), 5,44 (s, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,49 (bm, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,94 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,24 (bm, 2H), 8,38 (m, 2H), 8,65 (s, 2H), 10,52 (bs, 1H).

Іонна хроматографія: 6,0 мас. % Cl (еквівалент молярного відношення кислоти:основи 0,96 на основі солі HCl із контрольованим вмістом води, як зазначено нижче).

Титрування по Карлу Фішеру: 6,6 мас. % води.

Спосіб 2

Приблизно 495 мг 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу (вільної основи) диспергували в приблизно 3,9 мол деіонізованої води й приблизно 1,1 мол 1 N водяного розчину HCl. Дисперсію нагрівали й теплу дисперсію фільтрували для одержання прозорого розчину. Прозорий розчин залишали при кімнатній температурі до настання кристалізації. Приблизно через 4 години дисперсію, що утворювалася в результаті, фільтрували. Кристали промивали деіонізованою водою й висушували у вакуумі. Приблизно 346 мг висушених кристалів диспергували в приблизно 3 мол етанолу й збовтували у вигляді суспензії при кімнатній температурі протягом декількох днів. Потім дисперсію фільтрували кристали, що утворювалися в результаті, промивали етанолом і висушували у вакуумі.

<sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-DMSO): δ [ppm] = 1,58 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,96 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 4,10 (d, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,49 (bm, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,24 (bm, 2H), 8,39 (m, 2H), 8,67 (s, 2H), 9,80 (bs, 1H).

Іонна хроматографія: 5,7 мас. % Cl (еквівалент молярного відношення кислоти:основи 0,92 на основі солі HCl із контрольованим вмістом води, як зазначено нижче).

Титрування по Карлу Фішеру: 7,9 мас. % води.

Спосіб 3

Приблизно 100 мг кристалічної модифікації H2 моногідрата гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу диспергували в приблизно 0,6 мол метанолу й струшували у вигляді суспензії при кімнатній температурі при 1000 об/хв протягом 1 дня. Потім дисперсію фільтрували кристали, що утворювалися в результаті, висушували при зовнішніх умовах на фільтрі.

<sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-DMSO): δ [ppm] = 1,58 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,98 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 4,10 (d, 2H), 5,46 (s, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,49 (bm, 2H), 7,73 (t, 1H), 7,94 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,24 (bm, 2H), 8,39 (m, 2H), 8,66 (s, 2H), 9,77 (bs, 1H).

Іонна хроматографія: 5,6 мас. % Cl (еквівалент молярного відношення кислоти:основи 0,92 на основі солі HCl із контрольованим вмістом води, як зазначено нижче).

Титрування по Карлу Фішеру: 9,6 мас. % води.

Спосіб 4

Приблизно 1,1 г гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу кристалічної модифікації H1 диспергували в приблизно 20 мол етанолу і збовтували у вигляді суспензії при 40° C протягом 1 дня. Потім дисперсію охолоджували до кімнатної температури й фільтрували кристали, що утворювалися в результаті, промивали етанолом і висушували у вакуумі.

<sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-DMSO): δ [ppm] = 1,57 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 4,10 (d, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,48 (bm, 2H), 7,73 (t, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,23 (bm, 2H), 8,37 (m, 2H), 8,65 (s, 2H), 9,70 (bs, 1H).

Іонна хроматографія: 5,3 мас. % Cl (еквівалент молярного відношення кислоти:основи 0,81 на основі солі HCl із контрольованим вмістом води, як зазначено нижче).

Титрування по Карлу Фішеру: 2,0 мас. % води.

Приклад 4:

Одержання моногідрата гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу в його кристалічній модифікації H2

Спосіб 1

Приблизно 636 мг 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу (вільної основи) диспергували в приблизно 7 мол ацетону й нагрівали. Додавали приблизно 1,4 мол 1 N водяного розчину HCl, одержуючи в результаті прозорий розчин з наступним настанням кристалізації. Дисперсію, що утворювалася в результаті, збовтували при кімнатній температурі протягом 16 годин, а потім фільтрували кристали, що утворювалися в результаті, висушували у вакуумі при 70° C.

<sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-DMSO): δ [ppm] = 1,60 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,48 (bm, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,93 (m, 1H),

8,18 (d, 1H), 8,24 (bm, 2H), 8,38 (m, 2H), 8,65 (s, 2H), 9,82 (bs, 1H).

Іонна хроматографія: 5,9 мас. % Cl (еквівалент молярного відношення кислоти:основи 0,93 на основі солі HCl із контрольованим вмістом води, як зазначено нижче).

Титрування по Карлу Фішеру: 5,5 мас. % води.

#### Спосіб 2

Приблизно 106 г 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу (вільної основи) диспергували в приблизно 1,1 л ацетону й приблизно 237 мол 1 N водяного розчину HCl. Дисперсію нагрівали до 60 °C протягом 0,5 год. з наступним додаванням приблизно 18,5 мол деіонізованої води. Потім дисперсію охолоджували до кімнатної температури й збовтували до наступного дня при кімнатній температурі. Потім дисперсію фільтрували кристали, що утворювалися в результаті, промивали ацетоном і висушували у вакуумі.

<sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-DMSO): δ [ppm] = 1,65 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,96 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 4,10 (d, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,49 (bm, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,24 (bm, 2H), 8,38 (m, 2H), 8,65 (s, 2H), 10,30 (bs, 1H).

Іонна хроматографія: 6,7 мас. % Cl (еквівалент молярного відношення кислоти:основи 1,04 на основі солі HCl із контрольованим вмістом води, як зазначено нижче).

Титрування по Карлу Фішеру: 3,7 мас. % води.

#### Спосіб 3

Приблизно 1,04 кг 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу (вільної основи) диспергували в приблизно 9 л деіонізованої води й приблизно 2,27 л 1 N водяного розчину HCl. Дисперсію нагрівали до 80 °C, з наступною фільтрацією в теплих умовах для одержання прозорого розчину. Фільтрат нагрівали до 78 °C і повільно охолоджували протягом доби до 27 °C. Що утворювалася в результаті дисперсію додатково охолоджували до 20 °C і фільтрували кристали, що утворювалися в результаті, висушували у вакуумі при 55 °C.

<sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-DMSO): δ [ppm] = 1,62 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,98 (m, 2H), 3,43 (m, 2H+H<sub>2</sub>O), 4,12 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,50 (bm, 2H), 7,73 (t, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,24 (bm, 2H), 8,38 (m, 2H), 8,65 (s, 2H), 9,98 (bs, 1H).

Іонна хроматографія: 5,7 мас. % Cl (еквівалент молярного відношення кислоти:основи 0,91 на основі солі HCl із контрольованим вмістом води, як зазначено нижче).

Титрування по Карлу Фішеру: 6,3 мас. % води.

#### Спосіб 4

Приблизно 7,5 г 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу (вільної основи) диспергували в приблизно 65,5 г деіонізованої води й приблизно 2,25 г водяного розчину HCl (25 %). Дисперсію нагрівали до 90 °C, з наступною фільтрацією в теплих умовах для одержання прозорого розчину. Фільтрат нагрівали до 85 °C і повільно охолоджували до 20 °C при 0,1 K/хв. Дисперсію, що утворювалася в результаті, фільтрували при кімнатній температурі. кристали, що утворювалися в результаті, промивали деіонізованою водою й ацетоном і висушували у вакуумі при 50 °C.

<sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-DMSO): δ [ppm] = 1,58 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 4,10 (d, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,49 (bm, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,25 (bm, 2H), 8,38 (m, 2H), 8,65 (s, 2H), 9,74 (bs, 1H).

Іонна хроматографія: 5,7 мас. % Cl (еквівалент молярного відношення кислоти:основи 1,03 на основі солі HCl із контрольованим вмістом води, як зазначено нижче).

Титрування по Карлу Фішеру: 5,7 мас. % води.

#### Приклад 5:

Одержання ангідрида гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу в його кристалічній модифікації NF6

#### Спосіб 1

Приблизно 511 мг 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу (вільної основи) диспергували в приблизно 75 мол ацетону. Після додавання приблизно 1,1 мол водяного розчину хлористоводневої кислоти відбулося осадження. Потім дисперсію фільтрували й, що утворювалися в результаті, кристали висушували у вакуумі при 65 °C.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ = 10,28 (s br, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,44 – 8,31 (m, 2H), 8,29 – 8,20 (m, 2H), 8,17 (d, J=9,8, 1H), 7,93 (d, J=7,8, 1H), 7,72 (t, J=7,9, 1H), 7,53 – 7,43 (m, 2H), 7,16 (d, J=9,7, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,35 – 3,86 (m, 2H), 3,62 – 3,36 (m, 2H), 3,10 – 2,86 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,20 – 2,02 (m, 1H), 2,01 – 1,91 (m, 2H), 1,76 – 1,49 (m, 2H).

Іонна хроматографія: 6,6 мас. % Cl (еквівалент молярного відношення кислоти:основи 0,98)

Титрування по Карлу Фішеру: 0,8 мас. % води.

Приклад 6:

Одержання ангідрита гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу в його кристалічній модифікації NF4

Спосіб 1

Приблизно 20 мг гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, кристалічна модифікація NF3, поміщали в термокамеру обладнання для порошкової рентгенівської дифракції (PXRD). Зразок нагрівали від 30 °C до 60 °C при збільшенні на 10 °C згодом затримки приблизно 30 хвилин при кожній температурі.

Спосіб 2

Приблизно 20 мг гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу, кристалічна модифікація NF3, поширювали по чашці Петри й поміщали в сушильну шафу при 60 °C (тиск навколишнього середовища) на 4 години.

Приклад 7:

Одержання гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу в його кристалічній модифікації NF2

Спосіб 1

Приблизно 44,8 г 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу (вільної основи) диспергували в приблизно 440 мол води. Після додавання 5 мол водяного розчину хлористоводневої кислоти (1 N) і ще 90 мол води дисперсію, що утворювалася в результаті, нагрівали до 60 °C. Розчин, що утворювався в результаті, охолоджували до 35 °C. Розчинник випарювали в роторному випарнику при тиску навколишнього середовища до настання кристалізації. Що утворювалася в результаті дисперсію потім охолоджували в крижаній ванні й фільтрували, без додаткових очисних процедур.

Спосіб 2

Приблизно 50 мг ангідрита гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу в його кристалічній модифікації A1 поширювали по чашці Петри й зберігали в закритому ексікаторі над чистою деіонізованою водою (атмосфера 100 % відносної вологості) протягом 3 тижнів.

Приклад 8:

Структурна й фізико-хімічна характеристика ангідрита гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу в його кристалічній модифікації A1

Характер порошкової рентгенівської дифракції кристалічної модифікації A1 визначається стандартними способами, як описано в 9-му виданні Європейської фармакопеї, глава 2.9.33, і характеризується наступною порошковою рентгенівською дифрактограмою (Cu-K $\alpha_1$ -випромінювання,  $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$ , дифрактометр Stoe Stadip 611 KL), показаною на Фігурі 1.

Кристалічна модифікація A1 характеризується наступними даними дифракційного рентгенівського аналізу:

Список піків порошкової рентгенівської дифрактограми:

№ піка	d/Å	°2θ (Cu-Kα <sub>1</sub> - випромінювання) ± 0,1°
1	20,08	4,4
2	8,55	10,3
3	7,43	11,9
4	5,70	15,5
5	5,56	15,9
6	4,99	17,8
7	4,86	18,2
8	4,74	18,7
9	4,55	19,5
10	4,46	19,9
11	4,27	20,8
12	4,10	21,6
13	3,91	22,7
14	3,82	23,3
15	3,65	24,3

Кристалічна модифікація A1 далі характеризувалася за допомогою інфрачервоної й раманівської 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-претворенням одержували з використанням гранул KBr у якості способу готування зразка. ІК-спектр із Фур'є-претворенням показано на Фігурі 2, і нижче додані позиції в діапазоні.

Кристалічна модифікація A1. Позиції ІК-діапазону +2 см<sup>-1</sup> (відносна інтенсивність\*)

2951 см<sup>-1</sup> (w), 2914 см<sup>-1</sup> (w), 2472 см<sup>-1</sup> (w), 2224 см<sup>-1</sup> (w), 1671 см<sup>-1</sup> (s), 1597 см<sup>-1</sup> (w), 1579 см<sup>-1</sup> (m), 1548 см<sup>-1</sup> (w), 1433 см<sup>-1</sup> (s), 1281 см<sup>-1</sup> (m), 1153 см<sup>-1</sup> (w), 1059 см<sup>-1</sup> (w), 1012 см<sup>-1</sup> (w), 905 см<sup>-1</sup> (w), 846 см<sup>-1</sup> (w), 822 см<sup>-1</sup> (w), 761 см<sup>-1</sup> (w), 697 см<sup>-1</sup> (w)

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

Фур'є-Раман-спектр показано на Фігурі 3, і нижче додані позиції в діапазоні.

Кристалічна модифікація A1. Позиції смуги комбінаційного розсіювання +2 см<sup>-1</sup> (відносна інтенсивність\*):

3057 см<sup>-1</sup> (m), 2960 см<sup>-1</sup> (w), 2895 см<sup>-1</sup> (w), 2224 см<sup>-1</sup> (s), 1598 см<sup>-1</sup> (s), 1582 см<sup>-1</sup> (s), 1489 см<sup>-1</sup> (m), 1453 см<sup>-1</sup> (m), 1434 см<sup>-1</sup> (s), 1328 см<sup>-1</sup> (s), 1314 см<sup>-1</sup> (m), 1289 см<sup>-1</sup> (m), 1175 см<sup>-1</sup> (w), 1002 см<sup>-1</sup> (m), 996 см<sup>-1</sup> (m), 849 см<sup>-1</sup> (w), 833 см<sup>-1</sup> (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 A1 є кристалічною безводною формою, яка додатково характеризується наступними фізичними властивостями:

- Термічна характеристика припускає пік плавлення приблизно 236 °C, з дуже низькою втратою маси до температури плавлення. DSC-профіль (диференціальний сканувальний калориметр Perkin-Elmer Diamond, 5 K/хв, продувка газоподібним азотом, 50 мол/хв) і TGA-профіль (термогравіметричний аналізатор Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/хв, продувка газоподібним азотом, 50 мол/хв) показано на Фігурах 4 і 5, відповідно.

- Характеристика сорбції водяної пари припускає дуже низький рівень водопоглинання при адсорбції в діапазоні 0-90 % відносної вологості (RH) і сильну гігроскопічність при 98 % RH (рівень водопоглинання > 15 мас. %). Ізотерма сорбції водяної пари (25 °C) кристалічної модифікації A1 показана на Фігурі 6.

- Розчинність кристалічної модифікації A1 у відтвореному шлунковому соку (згідно USP) при зовнішніх умовах (приблизно 20-25 °C) визначалася як приблизно 220 мкг/мол.

Приклад 9:

Структурна й фізико-хімічна характеристика гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу в

його кристалічній модифікації Н1

Характер порошкової рентгенівської дифракції кристалічної модифікації Н1 визначається стандартними способами, як описано в 9-му виданні Європейської фармакопеї, глава 2.9.33, і характеризується наступною порошковою рентгенівською дифрактограмою (Cu-K $\alpha_1$ -випромінювання,  $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$ , дифрактометр Stoe Stadip 611 KL), показаною на Фігурі 7.

Кристалічна модифікація Н1 характеризується наступними даними дифракційного рентгенівського аналізу:

Список піків порошкової рентгенівської дифрактограми:

№ піка	d/Å	$^{\circ}2\theta$ (Cu-K $\alpha_1$ -випромінювання) $\pm 0,1^{\circ}$
1	14,88	5,9
2	9,99	8,8
3	7,83	11,3
4	7,25	12,2
5	6,10	14,5
6	5,84	15,2
7	5,52	16,0
8	5,38	16,5
9	4,92	18,0
10	4,12	21,6
11	3,80	23,4
12	3,57	24,9
13	3,49	25,5
14	3,30	27,0
15	2,95	30,3

Кристалічна модифікація Н1 далі характеризувалася за допомогою інфрачервоної й раманівської 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-претворенням одержували з використанням гранул KBr у якості способу готування зразка. ІК-спектр із Фур'є-претворенням показано на Фігурі 8, і нижче додані позиції в діапазоні.

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

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

\*"s" = сильний (коефіцієнт пропускання  $< 50 \%$ ), "m" = середній ( $50 \% < \text{коефіцієнт пропускання} < 70 \%$ ), "w" = слабкий (коефіцієнт пропускання  $> 70 \%$ )

Фур'є-Раман-спектр показано на Фігурі 9, і нижче додані позиції в діапазоні.

Кристалічна модифікація Н1. Позиції смуги комбінаційного розсіювання  $+2 \text{ cm}^{-1}$  (відносна інтенсивність\*):

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

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

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

- Термічна характеристика припускає дегідратацію з видаленням гідратної води із приблизно  $50-120^{\circ}\text{C}$  при нагріванні із втратою кристалічності й наступною рекристалізацією безводної форми. При приблизно  $230^{\circ}\text{C}$  відбувається плавлення. DSC-профіль (диференціальний сканувальний калориметр Mettler-Toledo 821,  $5 \text{ K/хв}$ , продувка газоподібним азотом,  $50 \text{ мол/хв}$ ) і TGA-профіль (термогравіметричний аналізатор Perkin-Elmer Pyris TGA1,  $5 \text{ K/хв}$ , продувка газоподібним азотом,  $50 \text{ мол/хв}$ ) показано на Фігурах 10 і 11, відповідно.

- Характеристика сорбції водяної пари припускає сильну гігроскопічність при рівні відносної

вологості (RH) >70 % (з рівнем водопоглинання > 15 мас. % при 80 % RH). Ізотерма сорбції водяної пари (25 °C) кристалічної модифікації Н1 показано на Фігурі 12.

- Кінетична розчинність (після 60 хвилин) кристалічної модифікації Н1 в 0,1 N HCl (pH 1,0) при кімнатній температурі (приблизно 20-25 °C) визначалася як приблизно 3 мкг/мол.

Приклад 10:

Структурна й фізико-хімічна характеристика гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу в його кристалічній модифікації NF3

Характер порошкової рентгенівської дифракції кристалічної модифікації NF3 визначається стандартними способами, як описано в 9-му виданні Європейської фармакопеї, глава 2.9.33, і характеризується наступною порошковою рентгенівською дифрактограмою (Cu-K $\alpha_1$  - випромінювання,  $\lambda = 1,5406$  Å, дифрактометр Stoe Stadip 611 KL), показаної на Фігурі 13.

Кристалічна модифікація NF3 характеризується наступними даними дифракційного рентгенівського аналізу:

Список піків порошкової рентгенівської дифрактограми:

№ піка	d/Å	$^{\circ}2\theta$ (Cu-K $\alpha_1$ -випромінювання) $\pm 0,1^{\circ}$
1	14,83	6,0
2	8,96	9,9
3	6,92	12,8
4	5,62	15,7
5	5,44	16,3
6	5,26	16,9
7	4,38	20,3
8	4,32	20,6
9	3,79	23,5
10	3,69	24,1
11	3,59	24,8
12	3,55	25,1
13	3,45	25,8
14	3,35	26,6
15	3,22	27,7

Кристалічна модифікація NF3 далі характеризувалася за допомогою інфрачервоної й раманівської 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-претворенням одержували з використанням гранул KBr у якості способу готування зразка. ІК-спектр із Фур'є-претворенням показано на Фігурі 14, і нижче додані позиції в діапазоні.

Кристалічна модифікація NF3. Позиції ІК-діапазону +2 см<sup>-1</sup> (відносна інтенсивність\*)

3437 см<sup>-1</sup> (s), 2941 см<sup>-1</sup> (m), 2697 см<sup>-1</sup> (m), 2232 см<sup>-1</sup> (m), 1661 см<sup>-1</sup> (s), 1578 см<sup>-1</sup> (s), 1551 см<sup>-1</sup> (m), 1436 см<sup>-1</sup> (s), 1284 см<sup>-1</sup> (s), 1160 см<sup>-1</sup> (m), 1001 см<sup>-1</sup> (m), 954 см<sup>-1</sup> (m), 842 см<sup>-1</sup> (w), 813 см<sup>-1</sup> (m), 770 см<sup>-1</sup> (m), 685 см<sup>-1</sup> (m)

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

Фур'є-Раман-спектр показано на Фігурі 15, і нижче додані позиції в діапазоні.

Кристалічна модифікація NF3. Позиції смуги комбінаційного розсіювання +2 см<sup>-1</sup> (відносна інтенсивність\*):

3064 см<sup>-1</sup> (m), 2944 см<sup>-1</sup> (m), 2891 см<sup>-1</sup> (w), 2232 см<sup>-1</sup> (s), 1599 см<sup>-1</sup> (s), 1585 см<sup>-1</sup> (s), 1484 см<sup>-1</sup> (w), 1450 см<sup>-1</sup> (m), 1432 см<sup>-1</sup> (s), 1336 см<sup>-1</sup> (m), 1328 см<sup>-1</sup> (s), 1280 см<sup>-1</sup> (w), 1187 см<sup>-1</sup> (w), 1002 см<sup>-1</sup> (m), 833 см<sup>-1</sup> (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 гідратною формою, яка додатково характеризується наступними фізичними властивостями:

- Термічна характеристика припускає дегідратацію з видаленням гідратної води із приблизно 40-120 °C при нагріванні із втратою кристалічності й наступною рекристалізацією безводної форми. При приблизно 230 °C відбувається плавлення. DSC-профіль (диференціальний сканувальний калориметр Mettler-Toledo 821, 5 K/хв, продувка газоподібним азотом, 50 мол/хв) і TGA-профіль (термогравіметричний аналізатор Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/хв, продувка газоподібним азотом, 50 мол/хв) показано на Фігурах 16 і 17, відповідно.

- Характеристика сорбції водяної пари припускає постійний рівень водопоглинання до приблизно 9 мас. % при 98 % відносної вологості (RH). Згідно із критеріями Європейської фармакопеї, Форма NF3 може класифікуватися як слабо гігроскопічна. У сухих умовах відбувається дегідратація з видаленням гідратної води. Ізотерма сорбції водяної пари (25 °C) кристалічної модифікації NF3 показано на Фігурі 18.

- Термодинамічна розчинність кристалічної модифікації NF3 в 0,1 N HCl (pH 1,0) при 37 °C визначалася як приблизно 70 мкг/мол.

Приклад 11:

Структурна й фізико-хімічна характеристика моногідрата гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу в його кристалічній модифікації H2

Характер порошкової рентгенівської дифракції кристалічної модифікації H2 визначається стандартними способами, як описано в 9-му виданні Європейської фармакопеї, глава 2.9.33, і характеризується наступною порошковою рентгенівською дифрактограмою (Cu-K $\alpha_1$ -випромінювання,  $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$ , дифрактометр Stoe Stadip 611 KL), показаної на Фігурі 19.

Кристалічна модифікація H2 характеризується наступними даними дифракційного рентгенівського аналізу:

Список піків порошкової рентгенівської дифрактограми:

№ піка	d/Å	°2 $\theta$ (Cu-K $\alpha_1$ -випромінювання) $\pm 0,1^\circ$
1	8,71	10,1
2	8,22	10,8
3	7,59	11,6
4	6,78	13,0
5	6,58	13,5
6	5,73	15,4
7	4,98	17,8
8	4,84	18,3
9	4,68	19,0
10	4,43	20,0
11	4,35	20,4
12	3,73	23,9
13	3,64	24,5
14	3,39	26,3
15	3,13	28,5

Дані рентгенівської структури монокристала одержували також на кристалічній модифікації H2 (дифрактометр Xcalibur від Oxford Diffraction, оснащений графітовим монохроматором і CCD детектором із застосуванням Mo K $\alpha$ -випромінювання при 301 K). Структура монокристала кристалічної модифікації H2 спостережуваного по с-осі, показано на Фігурі 20.

Кристалічна модифікація H2 кристалізується в моноклінній просторовій групі P21/c з параметрами решітки  $a=9,8 \text{ \AA}$ ,  $b=31,0 \text{ \AA}$ ,  $c=10,1 \text{ \AA}$ , і  $\beta=117,5^\circ$  (при  $\alpha = \gamma = 90^\circ$ ). Структура монокристала явно свідчить, що кристалічна модифікація H2 представляє стехіометричний моногідрат.

Кристалічна модифікація H2 далі характеризувалася за допомогою інфрачервоної й раманівської 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-претворенням одержували з використанням гранул KBr у якості способу готування зразка. ІК-спектр із Фур'є-претворенням показано на Фігурі 21, і нижче додані позиції в діапазоні.

Кристалічна модифікація H2. Позиції ІК-діапазону +2  $\text{cm}^{-1}$  (відносна інтенсивність\*)  
 3481  $\text{cm}^{-1}$  (s), 3433  $\text{cm}^{-1}$  (s), 3067  $\text{cm}^{-1}$  (w), 2919  $\text{cm}^{-1}$  (w), 2618  $\text{cm}^{-1}$  (m), 2520  $\text{cm}^{-1}$  (m), 2229  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1669  $\text{cm}^{-1}$  (s), 1653  $\text{cm}^{-1}$  (s), 1591  $\text{cm}^{-1}$  (s), 1577  $\text{cm}^{-1}$  (s), 1551  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1435  $\text{cm}^{-1}$  (s), 1279  $\text{cm}^{-1}$  (s), 1158  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1070  $\text{cm}^{-1}$  (w), 1005  $\text{cm}^{-1}$  (m), 905  $\text{cm}^{-1}$  (m), 844  $\text{cm}^{-1}$  (m), 810  $\text{cm}^{-1}$  (m), 770  $\text{cm}^{-1}$  (m), 683  $\text{cm}^{-1}$  (m)

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

Фур'є-Раман-спектр показано на Фігурі 22, і нижче додані позиції в діапазоні.

Кристалічна модифікація H2. Позиції смуги комбінаційного розсіювання +2  $\text{cm}^{-1}$  (відносна інтенсивність\*):

3075  $\text{cm}^{-1}$  (w), 2959  $\text{cm}^{-1}$  (w), 2229  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1592  $\text{cm}^{-1}$  (s), 1578  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1490  $\text{cm}^{-1}$  (w), 1445  $\text{cm}^{-1}$  (w), 1434  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1420  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1340  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1325  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1306  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1187  $\text{cm}^{-1}$  (w), 1001  $\text{cm}^{-1}$  (m), 836  $\text{cm}^{-1}$  (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 H2 є кристалічною моногідратною формою, яка додатково характеризується наступними фізичними властивостями:

- Термічна характеристика кристалічної модифікації H2 показує відсутність втрати гідратної води  $\leq 80^\circ\text{C}$ . Із приблизно  $80-150^\circ\text{C}$  відбувається дегідратація із втратою кристалічності й наступною рекристалізацією безводної форми. При приблизно  $230^\circ\text{C}$  відбувається плавлення. DSC-профіль (диференціальний сканувальний калориметр Mettler-Toledo 821, 5 K/хв, продувка газоподібним азотом, 50 мол/хв) і TGA-профіль (диференціальний сканувальний калориметр Mettler-Toledo 851, 5 K/хв, продувку газоподібним азотом, 50 мол/хв) показано на Фігурах 23 і 24, відповідно.

- Характеристика сорбції водяної пари показує низький рівень водопоглинання до 98 % відносної вологості (RH), і кристалічна модифікація H2 може бути класифікована як негігроскопічна згідно із критеріями Європейської фармакопеї. В умовах низької відносної вологості втрата гідратної води не спостерігається. Ізотерма сорбції водяної пари ( $25^\circ\text{C}$ ) кристалічної модифікації H2 показано на Фігурі 25.

- Термодинамічна розчинність кристалічної модифікації H2 в 0,1 N HCl (pH 1,0) при  $37^\circ\text{C}$  визначалася як приблизно 28  $\text{мкг/мол}$ . Розчинність кристалічної модифікації H2 у відтвореному шлунковому соку (згідно USP) при зовнішніх умовах (приблизно  $20-25^\circ\text{C}$ ) визначалася як приблизно 20  $\text{мкг/мол}$ .

- Кінетична розчинність (після 60 хвилин) кристалічної модифікації H2 в 0,1 N HCl (pH 1,0) при кімнатній температурі (приблизно  $20-25^\circ\text{C}$ ) визначалася як приблизно 0,3  $\text{мкг/мол}$ .

- Оцінка термодинамічної стійкості в порівнянні з іншими гідратними формами H1 і NF3 шляхом порівняльних експериментів з перетворенням двокомпонентної суспензії з послідовним застосуванням різних розчинників при  $25^\circ\text{C}$  і  $50^\circ\text{C}$  виявляє, що кристалічна модифікація H2 є термодинамічно стійкою гідратною формою.

Приклад 12:

Відтворення Прикладу 4 заявки РСТ/EP2008/005508 (виробництво сполуки "A7")

Приблизно 511  $\text{мг}$  3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу диспергували в 75  $\text{мол}$  ацетону й додавали приблизно 1,12  $\text{мол}$  1 N водяного розчину HCl (Примітка: на відміну від Прикладу 4 заявки РСТ/EP2008/005508, прозорий розчин не одержували. Однак, речовину, що залишилася у твердому стані видаляли шляхом фільтрації для одержання прозорого розчину згодом). Прозорий розчин, що утворився в результаті, потім інкубували до наступного дня, після чого одержували кристали. Кристали відокремлювали шляхом фільтрації й сушили протягом 1 години у вакуумній сушильній шафі при  $65^\circ\text{C}$ .

Характер порошкової рентгенівської дифракції сполуки "A7" визначається стандартними способами, як описано в 9-му виданні Європейської фармакопеї, глава 2.9.33, і характеризується наступною порошковою рентгенівською дифрактограмою (Cu-K $\alpha_1$ -випромінювання,  $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$ , дифрактометр Stoe Stadip 611 KL), показаної на Фігурі 26.

Сполука "A7" характеризується наступними даними дифракційного рентгенівського аналізу:

Список піків порошкової рентгенівської дифрактограми:

№ піка	d/Å	°2θ (Cu-Kα <sub>1</sub> -випромінювання) ± 0,1°
1	8,74	10,1
2	8,23	10,7
3	7,62	11,6
4	6,78	13,0
5	6,58	13,4
6	5,74	15,4
7	4,99	17,8
8	4,85	18,3
9	4,68	18,9
10	4,44	20,0
11	4,36	20,3
12	3,73	23,8
13	3,64	24,4
14	3,39	26,3
15	3,14	28,4

Графік порошкової рентгенівської дифракції, показаний на Фігурі 26, і відповідні дані дифракційного рентгенівського аналізу підтверджують, що сполука "A7" є кристалічною модифікацією H<sub>2</sub> моногідрата гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу.

Відтворення Прикладу 4 заявки РСТ/EP2008/005508 (виробництво сполуки "A7") повторювали в другий раз: приблизно 511 мг 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу диспергували в 75 мл ацетону й додавали приблизно 1,12 мл 1 N водяного розчину HCl (Примітка: на відміну від Прикладу 4 заявки РСТ/EP2008/005508, прозорий розчин не одержували. Однак, речовину, що залишилася у твердому стані видаляли шляхом фільтрації для одержання прозорого розчину згодом). прозорий розчин, що утворився в результаті, потім збовтували протягом 16 годин, після чого одержували кристали. Кристали відокремлювали шляхом фільтрації, промивали ацетоном і сушили у вакуумній сушильній шафі.

Інший графік порошкової рентгенівської дифракції сполуки "A7" визначається стандартними способами, як описано в 9-му виданні Європейської фармакопеї, глава 2.9.33, і характеризується наступною порошковою рентгенівською дифрактограмою (Cu-Kα<sub>1</sub>-випромінювання, λ = 1,5406 Å, дифрактометр Stoe Stadip 611 KL), показаною на Фігурі 27.

Сполука "A7" характеризується наступними даними дифракційного рентгенівського аналізу:  
Список піків порошкової рентгенівської дифрактограми:

№ піка	d/Å	°2θ (Cu-Kα <sub>1</sub> -випромінювання) ± 0,1°
1	8,75	10,1
2	8,23	10,7
3	7,62	11,6
4	6,80	13,0
5	6,60	13,4
6	5,75	15,4
7	4,99	17,7
8	4,86	18,2
9	4,69	18,9
10	4,44	20,0
11	4,37	20,3
12	3,74	23,8
13	3,64	24,4
14	3,39	26,2
15	3,14	28,4

І в цьому випадку графік порошкової рентгенівської дифракції, показаний на Фігурі 27 і відповідні дані дифракційного рентгенівського аналізу підтверджують, що сполука "A7" є

кристалічною модифікацією H2 моногідрата гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу.

Приклад 13:

Структурна й фізико-хімічна характеристика ангідрита гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метил-піперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу в його кристалічній модифікації NF6

Характер порошкової рентгенівської дифракції кристалічної модифікації NF6 визначається стандартними способами, як описано в 9-му виданні Європейської фармакопеї, глава 2.9.33, і характеризується наступною порошковою рентгенівською дифрактограмою (Cu-K $\alpha_1$ -випромінювання,  $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$ , дифрактометр Stoe Stadip 611 KL), показаної на Фігурі 28.

Кристалічна модифікація NF6 характеризується наступними даними дифракційного рентгенівського аналізу:

Список піків порошкової рентгенівської дифрактограми:

№ піка	d/Å	$^{\circ}2\theta$ (Cu-K $\alpha_1$ -випромінювання) $\pm 0,1^{\circ}$
1	17,66	5,0
2	11,07	8,0
3	10,53	8,4
4	9,35	9,4
5	8,77	10,1
6	6,55	13,5
7	5,83	15,2
8	5,26	16,8
9	4,88	18,2
10	4,54	19,5
11	4,48	19,8
12	4,38	20,3
13	4,06	21,9
14	3,66	24,3
15	3,50	25,4
16	3,45	25,8
17	3,32	26,8
18	3,27	27,2
19	3,21	27,8
20	3,12	28,6

Кристалічна модифікація NF6 далі характеризувалася за допомогою інфрачервоної й раманівської 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-претворенням одержували з використанням гранул KBr у якості способу готування зразка. ІК-спектр із Фур'є-претворенням показано на Фігурі 29, і нижче додані позиції в діапазоні.

Кристалічна модифікація NF6. Позиції ІК-діапазону  $+2 \text{ см}^{-1}$  (відносна інтенсивність\*)

$2927 \text{ см}^{-1}$  (w),  $2671 \text{ см}^{-1}$  (w),  $2228 \text{ см}^{-1}$  (w),  $1683 \text{ см}^{-1}$  (w),  $1663 \text{ см}^{-1}$  (w),  $1593 \text{ см}^{-1}$  (w),  $1577 \text{ см}^{-1}$  (w),  $1460 \text{ см}^{-1}$  (w),  $1432 \text{ см}^{-1}$  (w),  $1278 \text{ см}^{-1}$  (w),  $1150 \text{ см}^{-1}$  (w),  $1052 \text{ см}^{-1}$  (w),  $1001 \text{ см}^{-1}$  (w),  $953 \text{ см}^{-1}$  (w),  $910 \text{ см}^{-1}$  (w),  $839 \text{ см}^{-1}$  (w),  $803 \text{ см}^{-1}$  (w),  $762 \text{ см}^{-1}$  (w)

\*"s" = сильний (коефіцієнт пропущення  $< 50 \%$ ), "m" = середній ( $50 \% < \text{коефіцієнт пропущення} < 70 \%$ ), "w" = слабкий (коефіцієнт пропущення  $> 70 \%$ )

Фур'є-Раман-спектр показано на Фігурі 30, і нижче додані позиції в діапазоні.

Кристалічна модифікація NF6. Позиції смуги комбінаційного розсіювання  $+2 \text{ см}^{-1}$  (відносна інтенсивність\*):

$3067 \text{ см}^{-1}$  (m),  $3056 \text{ см}^{-1}$  (w),  $2964 \text{ см}^{-1}$  (m),  $2883 \text{ см}^{-1}$  (w),  $2232 \text{ см}^{-1}$  (s),  $1606 \text{ см}^{-1}$  (s),  $1577 \text{ см}^{-1}$  (m),  $1484 \text{ см}^{-1}$  (m),  $1451 \text{ см}^{-1}$  (m),  $1436 \text{ см}^{-1}$  (m),  $1430 \text{ см}^{-1}$  (m),  $1408 \text{ см}^{-1}$  (m),  $1324 \text{ см}^{-1}$  (s),  $1316 \text{ см}^{-1}$  (s),  $1278 \text{ см}^{-1}$  (w),  $1179 \text{ см}^{-1}$  (m),  $1001 \text{ см}^{-1}$  (s),  $861 \text{ см}^{-1}$  (w),  $839 \text{ см}^{-1}$  (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 NF6 є кристалічною безводною формою, яка додатково характеризується наступними фізичними властивостями:

- Термічна характеристика припускає початок процесів плавлення при приблизно 175 °C, з наступною рекристалізацією при приблизно 195 °C і плавленням / розпадом рекристалізованої фази >230 °C. До температури плавлення спостерігається дуже низька втрата маси. DSC-профіль (диференціальний сканувальний калориметр Mettler-Toledo821, 5 K/хв, продувка газоподібним азотом, 50 мол/хв) і TGA-профіль (термогравіметричний аналізатор Perkin-Elmer Pyris TGA1, 5 K/хв, продувка газоподібним азотом, 50 мол/хв) показана на Фігурах 31 і 32, відповідно.

- Характеристика сорбції водяної пари показує явно виражене водопоглинання на первісній стадії сорбції при 40 % відносній вологості (RH), з наступною повною зворотною десорбцією від 30-0 %. Після 2-го циклу адсорбції спостерігається явно виражене водопоглинання до приблизно 8 мас. % до 70 % RH. Ізотерма сорбції водяної пари (25 °C) кристалічної модифікації NF6 показана на Фігурі 33.

- Термодинамічна розчинність кристалічної модифікації NF6 в 0,1 N HCl (pH 1,0) при 37 °C визначалася як >200 мкг/мол

Приклад 14:

Структурна й фізико-хімічна характеристика ангідрида гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу в його кристалічній модифікації NF4

Характер порошкової рентгенівської дифракції кристалічної модифікації NF4 визначається стандартними способами, як описано в 9-му виданні Європейської фармакопеї, глава 2.9.33, і характеризується наступною порошковою рентгенівською дифрактограмою (Cu-Kα<sub>1</sub>-випромінювання, λ = 1,5406 Å, дифрактометр Stoe Stadip 611 KL), показаної на Фігурі 34.

Кристалічна модифікація NF4 характеризується наступними даними дифракційного рентгенівського аналізу:

Список піків порошкової рентгенівської дифрактограми:

№ піка	d/Å	°2θ (Cu-Kα <sub>1</sub> -випромінювання) ± 0,1°
1	14,61	6,0
2	8,92	9,9
3	6,45	13,7
4	6,29	14,1
5	5,63	15,7
6	5,53	16,0
7	5,26	16,8
8	4,86	18,2
9	4,19	21,2
10	4,11	21,6
11	4,04	22,0
12	3,94	22,6
13	3,89	22,8
14	3,76	23,6
15	3,60	24,7
16	3,56	25,0
17	3,49	25,5
18	3,37	26,5
19	3,32	26,8
20	3,22	27,7

Приклад 15:

Структурна й фізико-хімічна характеристика гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідро-піридазин-3-іл)-бензонітрилу в його кристалічній модифікації NF2

Характер порошкової рентгенівської дифракції кристалічної модифікації NF2 визначається стандартними способами, як описано в 9-му виданні Європейської фармакопеї, глава 2.9.33, і

характеризується наступною порошковою рентгенівською дифрактограмою (Cu-K $\alpha_1$ -випромінювання,  $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$ , дифрактометр Stoe Stadip 611 KL), показаної на Фігурі 35.

Кристалічна модифікація NF2 характеризується наступними даними дифракційного рентгенівського аналізу:

Список піків порошкової рентгенівської дифрактограми:

№ піка	d/Å	$^{\circ}2\theta(\text{Cu-K}\alpha_1\text{-випромінювання})$ $\pm 0,1^{\circ}$
1	16,84	5,2
2	8,41	10,5
3	8,14	10,9
4	5,70	15,5
5	5,59	15,8
6	4,87	18,2
7	4,19	21,2
8	4,00	22,2
9	3,91	22,7
10	3,78	23,5
11	3,73	23,8
12	3,63	24,5
13	3,52	25,3
14	3,49	25,5
15	3,36	26,5
16	3,33	26,7
17	3,23	27,6
18	3,19	28,0
19	3,15	28,3
20	3,12	28,6

Кристалічна модифікація NF2 є кристалічною гідратною формою, яка додатково характеризується наступними фізичними властивостями:

- Термічна характеристика припускає сильне й широке ендотермічне явище в DSC, що супроводжується вираженою втратою маси  $\sim 9\text{-}10 \text{ мас. \%}$  в TGA при температурі  $\sim 30\text{-}50^{\circ}\text{C}$ . Подальше нагрівання виявляє плавлення при приблизно  $135^{\circ}\text{C}$ , з негайною рекристалізацією при приблизно  $155^{\circ}\text{C}$ , і наступні плавлення/розпад рекристалізованої фази  $>230^{\circ}\text{C}$ . До приблизно  $150^{\circ}\text{C}$  у сканограмі TGA спостерігається подальша втрата маси при нагріванні. DSC-профіль (диференціальний сканувальний калориметр Mettler-Toledo 821,  $5 \text{ K/хв}$ , продувка газоподібним азотом,  $50 \text{ мол/хв}$ ) і TGA-профіль (термогравіметричний аналізатор Perkin-Elmer Pyris TGA1,  $5 \text{ K/хв}$ , продувка газоподібним азотом,  $50 \text{ мол/хв}$ ) показано на Фігурах 36 і 37, відповідно.

- Характеристика сорбції водяної пари припускає виражену втрату маси в первісній стадії сорбції при  $40 \text{ \% RH}$   $\sim 10 \text{ мас. \%}$ , з наступними оборотними процесам десорбції/адсорбції в діапазоні відносної вологості (RH)  $40\text{-}0\text{-}70 \text{ \%}$ . Сильна гігроскопічність спостерігається при рівні відносної вологості (RH)  $>70 \text{ \%}$ . Ізотерма сорбції водяної пари ( $25^{\circ}\text{C}$ ) кристалічної модифікації NF6 показана на Фігурі 38.

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Кристалічний гідрохлорид 3-(1-{3-[5-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)-бензонітрилу за винятком кристалічної модифікації Н2 моногідрату гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)-бензонітрилу  
Форма Н2

№ піка	d/Å	°2θ (Cu-Kα <sub>1</sub> -випромінювання)	(h, k, l)
1	8,71	10,1	(1, 0, 0)
2	8,22	10,8	(-1, 1, 1)
3	7,59	11,6	(1, 2, 0)
4	6,78	13,0	(0, 3, 1)
5	6,58	13,5	(-1, 3, 1)
6	5,73	15,4	(-1, 4, 1)
7	4,98	17,8	(-1, 1, 2)
8	4,84	18,3	(-2, 1, 1)
9	4,68	19,0	(-2, 2, 1)
10	4,43	20,0	(-2, 3, 1)
11	4,35	20,4	(2, 0, 0)
12	3,73	23,9	(-2, 4, 2)
13	3,64	24,5	(0, 5, 2)
14	3,39	26,3	(0, 6, 2)
15	3,13	28,5	(-3, 2, 2)

- 10 2. Кристалічний ангідрид гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)-бензонітрилу.
3. Сполука за п. 2 у її кристалічній модифікації А1, яка **відрізняється** тим, що характеризується піками при дифракційному рентгенівському аналізі, що включають 4,4°, 15,9° і 22,7° (2θ із застосуванням Cu-Kα<sub>1</sub>-випромінювання, ± 0,1°).
- 15 4. Сполука за будь-яким, із пп. 2, 3, яка **відрізняється** тим, що характеризується наступними даними дифракційного рентгенівського аналізу  
Форма А1

№ піка	d/Å	°2θ (Cu-Kα <sub>1</sub> -випромінювання)
1	20,08	4,4
2	8,55	10,3
3	7,43	11,9
4	5,70	15,5
5	5,56	15,9
6	4,99	17,3
7	4,86	18,2
8	4,74	18,7
9	4,55	19,5
10	4,46	19,9
11	4,27	20,8
12	4,10	21,6
13	3,91	22,7
14	3,82	23,3
15	3,65	24,3

- 20 5. Кристалічний гідрат гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)-бензонітрилу за винятком кристалічної модифікації Н2 моногідрату гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)-бензонітрилу за п. 1

## Форма Н2

№ піка	d/Å	°2θ (Cu-Kα <sub>1</sub> -випромінювання)	(h, k, l)
1	8,71	10,1	(1, 0, 0)
2	8,22	10,8	(-1, 1, 1)
3	7,59	11,6	(1, 2, 0)
4	6,78	13,0	(0, 3, 1)
5	6,58	13,5	(-1, 3, 1)
6	5,73	15,4	(-1, 4, 1)
7	4,98	17,8	(-1, 1, 2)
8	4,84	18,3	(-2, 1, 1)
9	4,68	19,0	(-2, 2, 1)
10	4,43	20,0	(-2, 3, 1)
11	4,35	20,4	(2, 0, 0)
12	3,73	23,9	(-2, 4, 2)
13	3,64	24,5	(0, 5, 2)
14	3,39	26,3	(0, 6, 2)
15	3,13	28,5	(-3, 2, 2)

6. Сполука за п. 5 у її кристалічній модифікації Н1, яка **відрізняється** тим, що характеризується піками при дифракційному рентгенівському аналізі, що включають 5,9°, 16,0° і 23,4° (2θ із застосуванням Cu-Kα<sub>1</sub>-випромінювання, ± 0,1°).

- 5 7. Сполука за будь-яким із пп. 5, 6, яка **відрізняється** тим, що характеризується наступними даними дифракційного рентгенівського аналізу

## Форма Н1

№ піка	d/Å	°2θ (Cu-Kα <sub>1</sub> -випромінювання)
1	14,88	5,9
2	9,99	8,8
3	7,83	11,3
4	7,25	12,2
5	6,10	14,5
6	5,84	15,2
7	5,52	16,0
8	5,38	16,5
9	4,92	18,0
10	4,12	21,6
11	3,80	23,4
12	3,57	24,9
13	3,49	25,5
14	3,30	27,0
15	2,95	30,3

8. Сполука за п. 5 у її кристалічній модифікації NF3, яка **відрізняється** тим, що характеризується піками при дифракційному рентгенівському аналізі, що включають 9,9°, 15,7° і 24,1° (2θ із застосуванням Cu-Kα<sub>1</sub>-випромінювання, ± 0,1°).

10

9. Сполука за будь-яким із пп. 5 або 8, яка **відрізняється** тим, що характеризується наступними даними дифракційного рентгенівського аналізу

## Форма NF3

№ піка	d/Å	°2θ (Cu-Kα <sub>1</sub> -випромінювання)
1	14,83	6,0
2	8,96	9,9
3	6,92	12,8
4	5,62	15,7
5	5,44	16,3
6	5,26	16,9
7	4,38	20,3
8	4,32	20,6
9	3,79	23,5
10	3,69	24,1
11	3,59	24,8
12	3,55	25,1
13	3,45	25,8
14	3,35	26,6
15	3,22	27,7

10. Сполука за п. 2 у її кристалічній модифікації NF6, яка **відрізняється** тим, що характеризується піками при дифракційному рентгенівському аналізі, що включають 16,8°, 18,2° і 25,8° (2θ із застосуванням Cu-Kα<sub>1</sub>-випромінювання, ± 0,1°).

- 5 11. Сполука за будь-яким із пп. 2, 10, яка **відрізняється** тим, що характеризується наступними даними дифракційного рентгенівського аналізу

## Форма NF6

№ піка	d/Å	°2θ (Cu-Kα <sub>1</sub> -випромінювання)
1	17,66	5,0
2	11,07	8,0
3	10,53	8,4
4	9,35	9,4
5	8,77	10,1
6	6,55	13,5
7	5,83	15,2
8	5,26	16,8
9	4,88	18,2
10	4,54	19,5
11	4,48	19,8
12	4,38	20,3
13	4,06	21,9
14	3,66	24,3
15	3,50	25,4
16	3,45	25,8
17	3,32	26,8
18	3,27	27,2
19	3,21	27,8
20	3,12	28,6

12. Сполука за п. 2 у її кристалічній модифікації NF4, яка **відрізняється** тим, що характеризується піками при дифракційному рентгенівському аналізі, що включають 6,0°, 15,7° і 24,7° (2θ із застосуванням Cu-Kα<sub>1</sub>-випромінювання, ± 0,1°).

10

13. Сполука за будь-яким із пп. 2, 12, яка **відрізняється** тим, що характеризується наступними даними дифракційного рентгенівського аналізу

## Форма NF4

№ піка	d/Å	°2θ (Cu-Kα <sub>1</sub> -випромінювання)
1	14,61	6,0
2	8,92	9,9
3	6,45	13,7
4	6,29	14,1
5	5,63	15,7
6	5,53	16,0
7	5,26	16,8
8	4,8	18,2
9	4,19	21,2
10	4,11	21,6
11	4,04	22,0
12	3,94	22,6
13	3,89	22,8
14	3,76	23,6
15	3,60	24,7
16	3,56	25,0
17	3,49	25,5
18	3,37	26,5
19	3,32	26,8
20	3,22	27,7

14. Сполука за п. 5 у її кристалічній модифікації NF2, яка **відрізняється** тим, що характеризується піками при дифракційному рентгенівському аналізі, що включають 5,2°, 23,8° і 24,5° (2θ із застосуванням Cu-Kα<sub>1</sub>-випромінювання, ± 0,1°).

- 5 15. Сполука за будь-яким із пп. 5, 14, яка **відрізняється** тим, що характеризується наступними даними дифракційного рентгенівського аналізу

## Форма NF2

№ піка	d/Å	°2θ (Cu-Kα <sub>1</sub> -випромінювання)
1	16,84	5,2
2	8,41	10,5
3	8,14	10,9
4	5,70	15,5
5	5,59	15,8
6	4,87	18,2
7	4,19	21,2
8	4,00	22,2
9	3,91	22,7
10	3,78	23,5
11	3,73	23,8
12	3,63	24,5
13	3,52	25,3
14	3,49	25,5
15	3,36	26,5
16	3,33	26,7
17	3,23	27,6
18	3,19	28,0
19	3,15	28,3
20	3,12	28,6

16. Фармацевтична композиція, що включає терапевтично ефективну кількість як мінімум однієї сполуки за будь-яким із пп. 1-15.

- 10 17. Фармацевтична композиція за п. 16, яка **відрізняється** тим, що включає як мінімум одну додаткову сполуку, вибрану із групи, до якої належать фізіологічно прийнятні формоутворюючі, допоміжні речовини, ад'юванти, розріджувачі, носії і/або додаткові фармацевтично активні речовини, інші ніж сполуки за будь-яким із пп. 1-15.

- 15 18. Медикамент, що включає як мінімум одну сполуку за будь-яким із пп. 1-15 або фармацевтичну композицію за будь-яким із пп. з 16-17.

19. Медикамент за п. 18 для застосування в лікуванні і/або профілактиці фізіологічних або патофізіологічних станів, вибраних із групи, до якої належать: рак, пухлина, злоякісні пухлини, доброякісні пухлини, щільні пухлини, саркоми, карциноми, гіперпроліферативні порушення, карциноїди, саркоми Юінга, саркоми Капоши, пухлини 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, меланіоми, внутрішньочеревні меланіоми, лейкемії, моноцитарна лейкемія, хронічні лейкемії, хронічна мієлотична лейкемія, хронічна лімфатична лейкемія, гострі лейкемії, гостра мієлотична лейкемія, гостра лімфатична лейкемія і/або лімфоми.

20. Медикамент за будь-яким із пп. 18, 19, який **відрізняється** тим, що такий медикамент включає як мінімум одну додаткову фармакологічно активну речовину.

21. Медикамент за будь-яким із пп. 18, 19, який **відрізняється** тим, що медикамент застосовується до і/або під час, і/або після лікування як мінімум одною додатковою фармакологічно активною речовиною.

22. Комплект, що включає терапевтично ефективну кількість як мінімум однієї сполуки за будь-яким із пп. 1-15 і/або як мінімум одну фармацевтичну композицію за будь-яким із пп. 16, 17 і терапевтично ефективну кількість як мінімум ще однієї фармакологічно активної речовини, відмінної від сполук за будь-яким із пп. 1-15.

23. Спосіб виробництва кристалічної модифікації A1 за будь-яким із пп. 3, 4, який включає наступні стадії:

(а) диспергування 3-(1-{3-[5-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)-бензонітрилу (вільної основи) або однієї або декількох його солей у розчиннику або суміші розчинників, необов'язково при перемішуванні,

(b) перетворення 3-(1-{3-[5-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)-бензонітрилу (вільної основи) або однієї або декількох його солей у відповідну гідрохлоридну сіль шляхом додавання ефірного розчину хлористоводневої кислоти, необов'язково при перемішуванні,

(c) нагрівання утвореної в результаті на стадії (b) дисперсії або розчину від 30 °C до 95 °C, необов'язково при перемішуванні, перемішування до початку кристалізації й продовження перемішування при кімнатній температурі до завершення процесу кристалізації,

(d) виділення осажденного ангідриду гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)-бензонітрилу шляхом поділу твердої й рідкої фаз, необов'язково з наступним промиванням розчинником або сумішшю розчинників, з необов'язковим наступним сушінням, необов'язково від 30 °C до 95 °C.

24. Спосіб виробництва кристалічної модифікації H1 за будь-яким із пп. 6 або 7, який включає наступні стадії:

(а) диспергування 3-(1-{3-[5-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)-бензонітрилу (вільної основи) або однієї або декількох його солей у розчиннику або суміші розчинників, необов'язково при перемішуванні,

(b) перетворення 3-(1-{3-[5-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)-бензонітрилу (вільної основи) або однієї або декількох його солей у відповідну гідрохлоридну сіль шляхом додавання водного розчину хлористоводневої кислоти, необов'язково при перемішуванні,

(c1) нагрівання дисперсії, що утворилася в результаті на стадії (b), від 30 °C до 95 °C, необов'язково при перемішуванні, і (i) охолодження розчину, що утворився в результаті, необов'язково при перемішуванні, концентрування розчину до початку кристалізації й подальше його охолодження, необов'язково при перемішуванні, або (ii) поділ твердої й рідкої фаз, для одержання розчину, інкубація при кімнатній температурі до початку кристалізації й подальша його інкубація при кімнатній температурі протягом однієї або декількох годин або днів, необов'язково при перемішуванні, або

(c2) інкубація дисперсії, що утворилася в результаті, зі стадії (b) в ультразвуковій ванні до одержання прозорого розчину, поділ твердої й рідкої фаз розчину, що утворився в результаті, і

його інкубація протягом однієї або декількох годин або днів при кімнатній температурі, необов'язково при перемішуванні,

(d) виділення осажденного гідрату гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)-бензонітрилу шляхом поділу твердої й рідкої фаз, необов'язкове промивання розчинником або сумішшю розчинників, з необов'язковим наступним сушінням, необов'язково від 30 °C до 95 °C.

25. Спосіб виробництва кристалічної модифікації H1 за будь-яким із пп. 6, 7, який включає наступні стадії:

(a) диспергування ангідриду гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)-бензонітрилу в розчиннику або суміші розчинників, необов'язково при перемішуванні,

(b) інкубація дисперсії, що утворилася в результаті на стадії (a), при кімнатній температурі протягом однієї або декількох годин або днів, необов'язково при перемішуванні,

(c) виділення осажденного гідрату гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)-бензонітрилу шляхом поділу твердої й рідкої фаз, необов'язкове промивання розчинником або сумішшю розчинників, з необов'язковим наступним сушінням, необов'язково від 30 °C до 95 °C.

26. Спосіб виробництва кристалічної модифікації NF3 за будь-яким із пп. 8, 9, який включає наступні стадії:

(a) диспергування гідрату гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)-бензонітрилу в розчиннику або суміші розчинників, необов'язково при перемішуванні,

(b) інкубація дисперсії, що утворилася в результаті, зі стадії (a) при 30-95 °C, протягом однієї або декількох годин або днів, необов'язково при перемішуванні, і необов'язкове охолодження до кімнатної температури, необов'язково при перемішуванні,

(c) виділення осажденного гідрату гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)-бензонітрилу шляхом поділу твердої й рідкої фаз, необов'язкове промивання його розчинником або сумішшю розчинників, з необов'язковим наступним сушінням його, необов'язково від 30 °C до 95 °C.

27. Спосіб виробництва кристалічної модифікації NF3 за будь-яким із пп. 8 або 9, який включає наступні стадії:

(a) диспергування 3-(1-{3-[5-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)-бензонітрилу (вільної основи) або однієї або декількох його солей у розчиннику або суміші розчинників, необов'язково при перемішуванні,

(b) перетворення 3-(1-{3-[5-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)-бензонітрилу (вільної основи) або однієї або декількох його солей у відповідну гідрохлоридну сіль шляхом додавання водного розчину хлористоводневої кислоти, необов'язково при перемішуванні,

(c) нагрівання дисперсії, що утворилася в результаті, зі стадії (b) до 30-95 °C, необов'язково при перемішуванні, необов'язковий поділ твердої й рідкої фаз для одержання розчину, інкубація при кімнатній температурі до початку кристалізації й подальша його інкубація при кімнатній температурі протягом однієї або декількох годин або днів, необов'язково при перемішуванні,

(d) виділення осажденного гідрату гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)-бензонітрилу шляхом поділу твердої й рідкої фаз, необов'язкове промивання розчинником або сумішшю розчинників, з необов'язковим наступним сушінням, необов'язково від 30 °C до 95 °C,

(e) диспергування висушених кристалів, що утворювалися в результаті на стадії (d), у розчиннику або суміші розчинників, і інкубація дисперсії, що утворилася в результаті, при кімнатній температурі протягом однієї або декількох годин або днів, необов'язково при перемішуванні,

(f) виділення осажденного гідрату гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)-бензонітрилу шляхом поділу твердої й рідкої фаз, необов'язкове промивання розчинником або сумішшю розчинників, з необов'язковим наступним сушінням, необов'язково при 30-95 °C.

28. Спосіб виробництва кристалічної модифікації H2 моногідрату гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)-бензонітрилу

## Форма Н2

№ піка	d/Å	°2θ (Cu-Kα <sub>1</sub> -іспромінювання)	(h, k, l)
1	8,71	10,1	(1, 0, 0)
2	8,22	10,8	(-1, 1, 1)
3	7,59	1,6	(1, 2, 0)
4	6,78	13,0	(0, 3, 1)
5	6,58	13,5	(-1, 3, 1)
6	5,73	15,4	(-1, 4, 1)
7	4,98	17,8	(-1, 1, 2)
8	4,84	18,3	(-2, 1, 1)
9	4,68	19,0	(-2, 2, 1)
10	4,43	20,0	(-2, 3, 1)
11	4,35	20,4	(2, 0, 0)
12	3,73	23,9	(-2, 4, 2)
13	3,64	24,5	(0, 5, 2)
14	3,39	26,3	(0, 6, 2)
15	3,13	28,5	(-3, 2, 2)

який включає наступні стадії:

5 (а) диспергування 3-(1-{3-[5-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)-бензонітрилу (вільної основи) або однієї або декількох його солей у розчиннику або суміші розчинників, необов'язково при перемішуванні, і необов'язкове нагрівання дисперсії, що утворилася в результаті, від 30 °С до 95 °С необов'язково при перемішуванні,

10 (b) перетворення 3-(1-{3-[5-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)-бензонітрилу (вільної основи) або однієї або декількох його солей у відповідну гідрохлоридну сіль шляхом додавання водного розчину хлористоводневої кислоти, необов'язково при перемішуванні, необов'язкове нагрівання дисперсії, що утворилася в результаті, від 30 °С до 95 °С, протягом однієї або декількох хвилин або годин, необов'язково при перемішуванні, і необов'язково з додаванням додаткового розчинника або суміші розчинників, необов'язково при перемішуванні,

15 (c) охолодження дисперсії зі стадії (b) до кімнатної температури, необов'язково при перемішуванні, і інкубація при кімнатній температурі протягом однієї або декількох годин або днів, необов'язково при перемішуванні,

20 (d) виділення осадженого моногідрату гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)-бензонітрилу шляхом поділу твердої й рідкої фаз, необов'язкове промивання розчинником або сумішшю розчинників, з необов'язковим наступним, сушінням, необов'язково при 30-95 °С.

29. Спосіб виробництва кристалічної модифікації Н2 моногідрату гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)-бензонітрилу

## Форма Н2

№ піка	d/Å	°2θ (Cu-Kα <sub>1</sub> -випромінювання)	(h, k, l)
1	8,71	10,1	(1, 0, 0)
2	8,22	10,8	(-1, 1, 1)
3	7,59	11,6	(1, 2, 0)
4	6,78	13,0	(0, 3, 1)
5	6,58	13,5	(-1, 3, 1)
6	5,73	15,4	(-1, 4, 1)
7	4,98	17,8	(-1, 1, 2)
8	4,84	18,3	(-2, 1, 1)
9	4,68	19,0	(-2, 2, 1)
10	4,43	20,0	(-2, 3, 1)
11	4,35	20,4	(2, 0, 0)
12	3,73	23,9	(-2, 4, 2)
13	3,64	24,5	(0, 5, 2)
14	3,39	26,3	(0, 6, 2)
15	3,13	28,5	(-3, 2, 2)

який включає наступні стадії:

(а) диспергування 3-(1-{3-[5-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)-бензонітрилу (вільної основи) або однієї або декількох його солей у розчиннику або суміші розчинників, необов'язково при перемішуванні,

5 (b) перетворення 3-(1-{3-[5-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)-бензонітрилу (вільної основи) або однієї або декількох його солей у відповідну гідрохлоридну сіль шляхом додавання водного розчину хлористоводневої кислоти, необов'язково при перемішуванні, нагрівання дисперсії, що утворилася в результаті, від 30 °С до 100 °С, необов'язково при перемішуванні, і необов'язковий поділ твердої й рідкої фаз для одержання розчину,

10 (c) повторне нагрівання фільтрату, що утворився в результаті, зі стадії (b) до 30-100 °С, необов'язково при перемішуванні, і наступне охолодження, протягом однієї або декількох годин або днів, необов'язково при перемішуванні, і необов'язково подальше його охолодження, необов'язково при перемішуванні,

15 (d) виділення осажденного моногідрату гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)-бензонітрилу шляхом поділу твердої й рідкої фаз, необов'язкове промивання розчинником або сумішшю розчинників, з необов'язковим наступним сушінням, необов'язково при 30-95 °С.

30. Спосіб за будь-яким із пп. з 28 по 29, який **відрізняється** тим, що на стадії (b) 3-(1-{3-[5-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)-бензонітрил (вільна основа) або одну або декілька його солей перетворюють у відповідну гідрохлоридну сіль шляхом додавання однієї або декількох хлоридних солей, вибраних із групи, до якої належать: хлоридна сіль лужного металу, хлоридна сіль лужноземельного металу, хлорид амонію, четвертинний органічний хлорид амонію, хлоридна сіль перехідного металу.

25 31. Спосіб виробництва кристалічної модифікації H2 моногідрату гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)-бензонітрилу  
Форма H2

№ піка	d/Å	°2θ (Cu-Kα <sub>1</sub> -випромінювання)	(h, k, l)
1	8,71	10,1	(1, 0, 0)
2	8,22	10,8	(-1, 1, 1)
3	7,59	11,6	(1, 2, 0)
4	6,78	13,0	(0, 3, 1)
5	6,58	13,5	(-1, 3, 1)
6	5,73	15,4	(-1, 4, 1)
7	4,98	17,8	(-1, 1, 2)
8	4,84	18,3	(-2, 1, 1)
9	4,68	19,0	(-2, 2, 1)
10	4,43	20,0	(-2, 3, 1)
11	4,35	20,4	(2, 0, 0)
12	3,73	23,9	(-2, 4, 2)
13	3,64	24,5	(0, 5, 2)
14	3,39	26,3	(0, 6, 2)
15	3,13	28,5	(-3, 2, 2)

який включає наступні стадії:

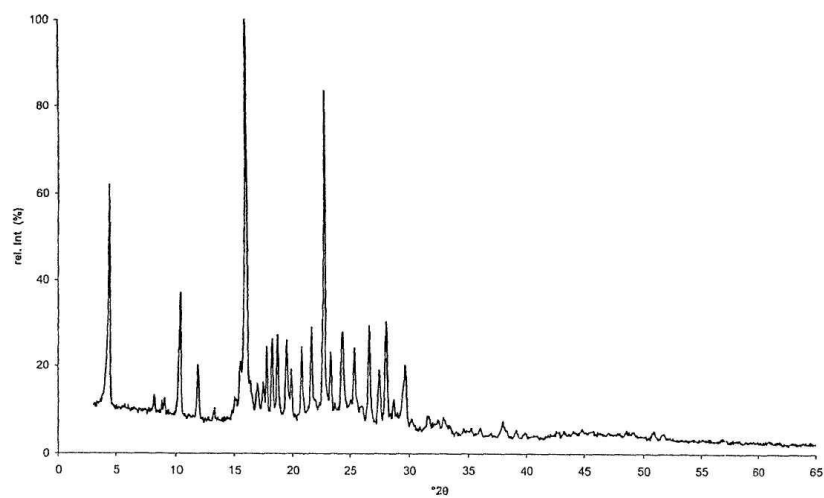
30 (а) рекристалізація моногідрату гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)-бензонітрилу з розчинника або суміші розчинників, необов'язково при перемішуванні.

32. Спосіб виробництва кристалічної модифікації NF6 за будь-яким із пп. 10 або 11, який включає наступні стадії:

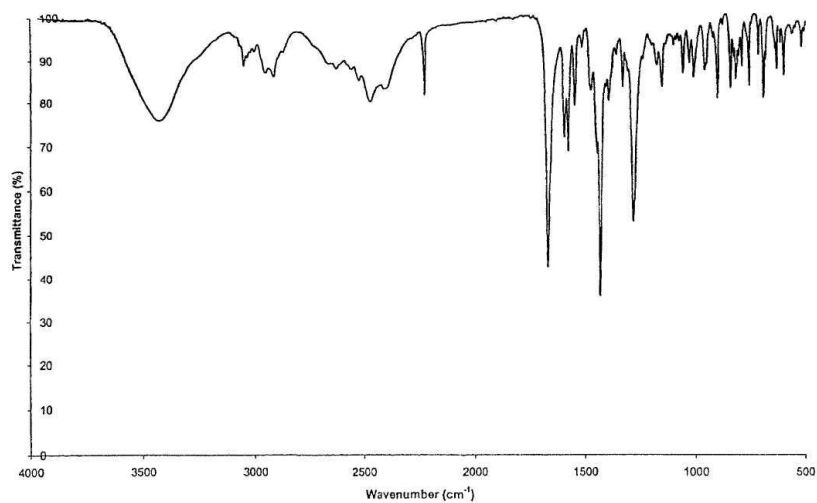
35 (а) диспергування 3-(1-{3-[5-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)-бензонітрилу (вільної основи) або однієї або декількох його солей у розчиннику або суміші розчинників, необов'язково при перемішуванні,

40 (b) перетворення 3-(1-{3-[5-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)-бензонітрилу (вільної основи) або однієї або декількох його солей у відповідну гідрохлоридну сіль шляхом додавання водного розчину хлористоводневої кислоти, необов'язково при перемішуванні,

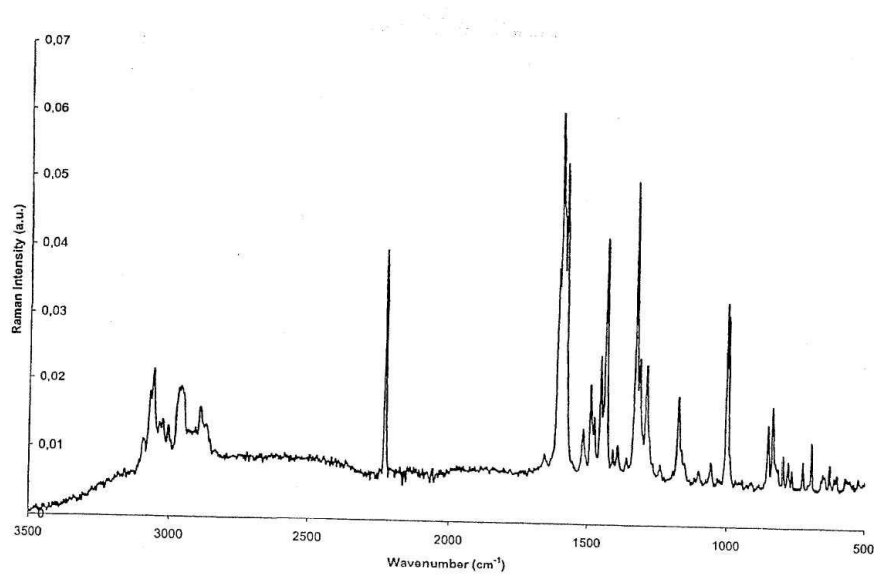
(c) виділення осажденного ангідриду гідрохлориду 3-(1-{3-[5-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-піримідин-2-іл]-бензил}-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)-бензонітрилу шляхом поділу твердої й рідкої фаз, необов'язково з наступним промиванням розчинником або сумішшю розчинників, з необов'язковим наступним сушінням, необов'язково при 30-95 °С.



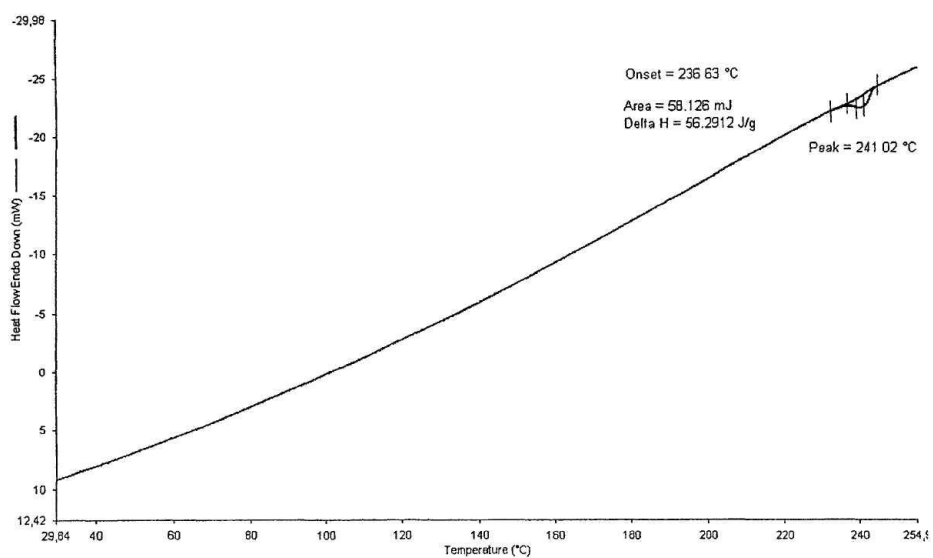
ФІГ. 1



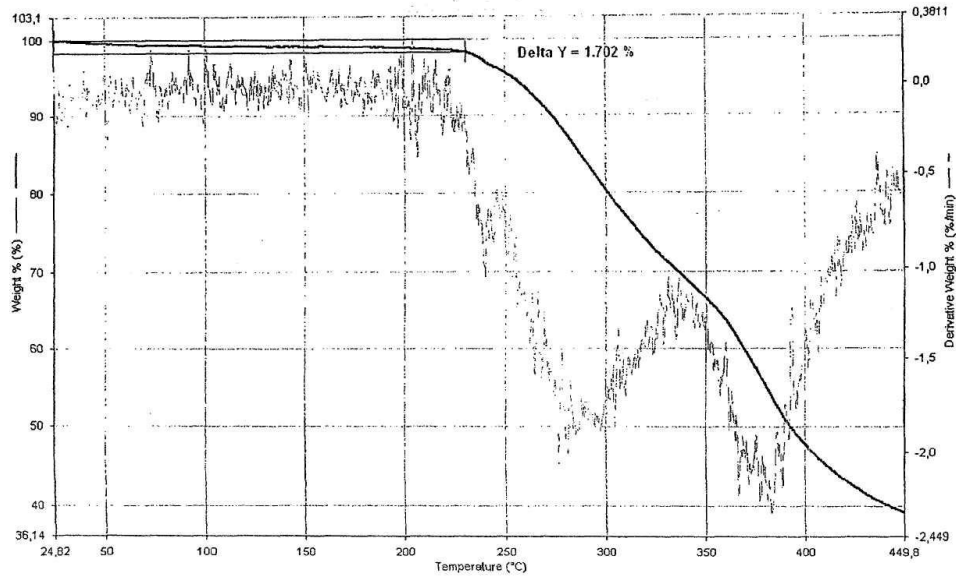
ФІГ. 2



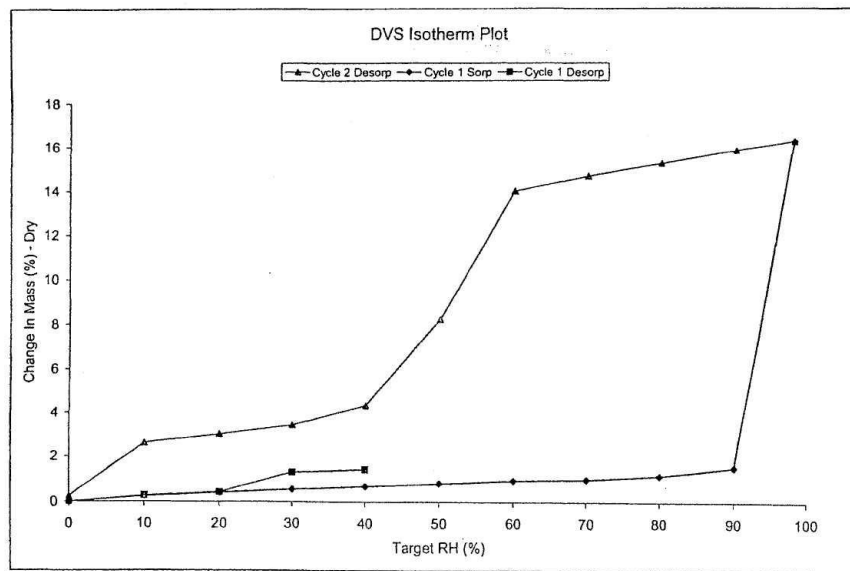
Фиг. 3



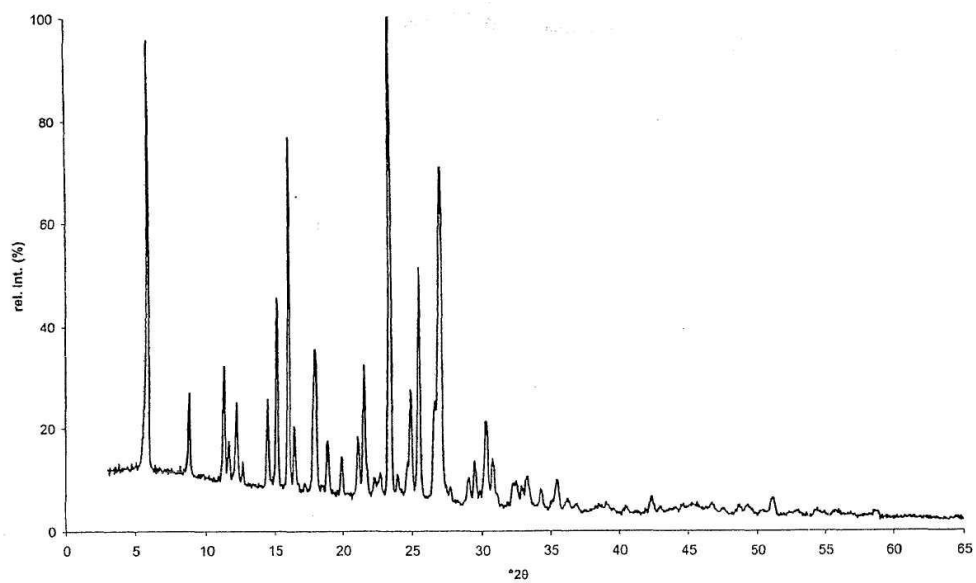
Фиг. 4



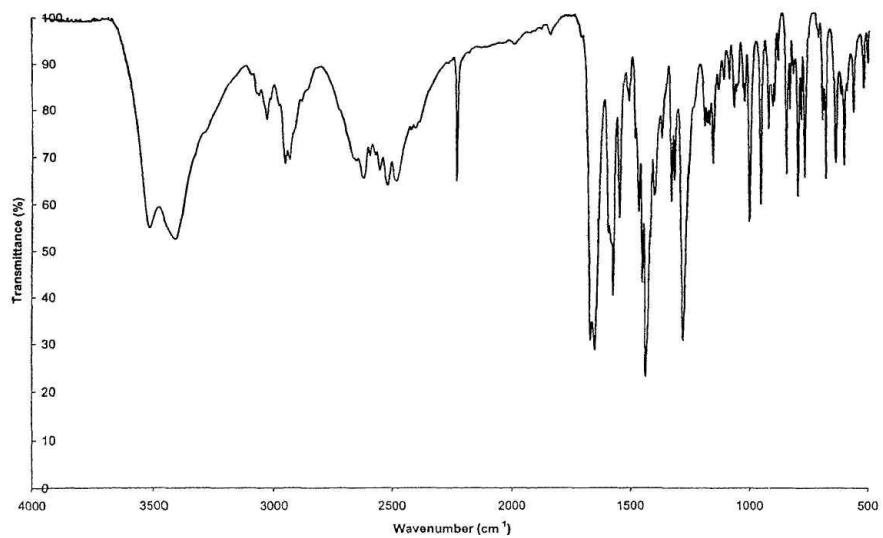
ΦΓ. 5



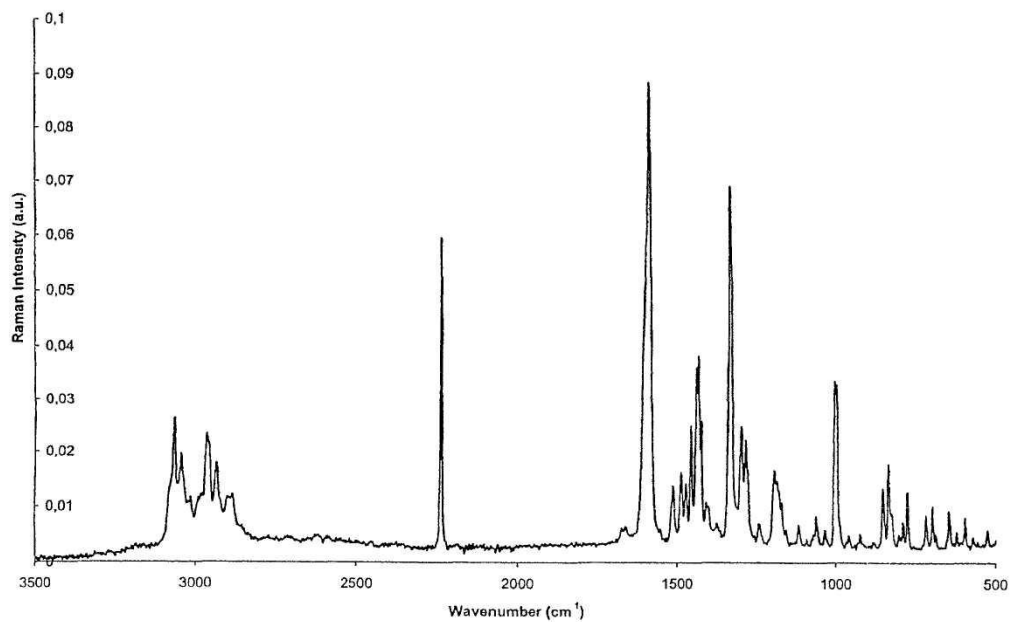
ΦΓ. 6



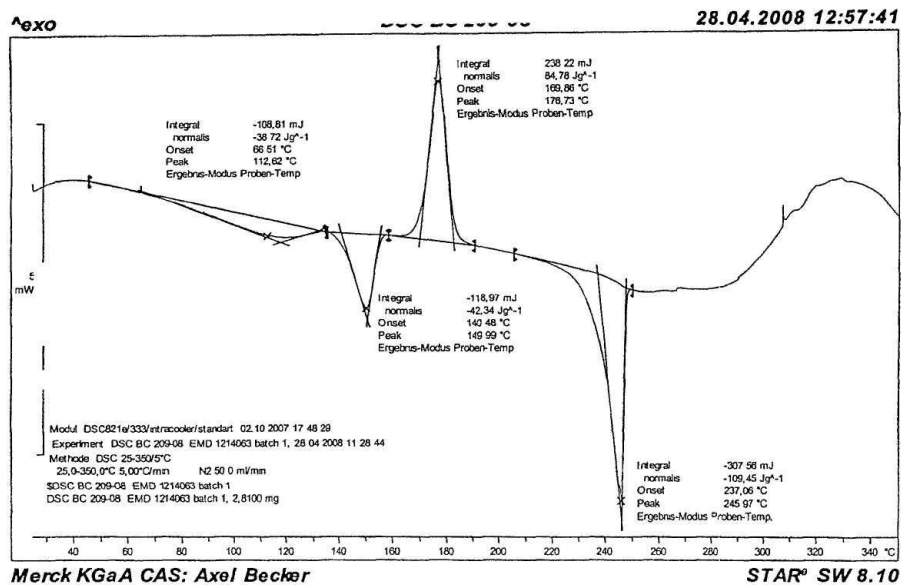
Фиг. 7



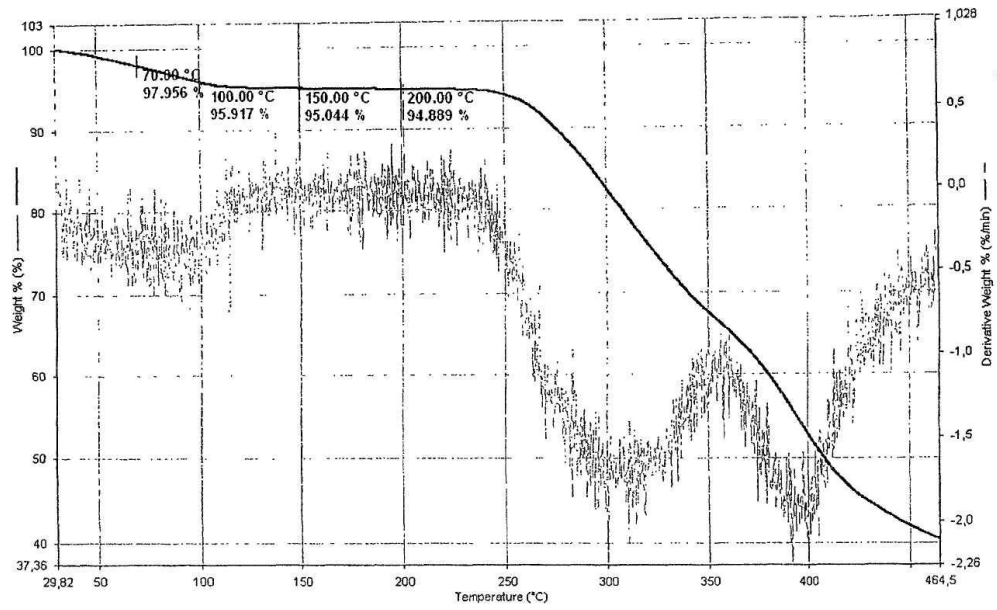
Фиг. 8



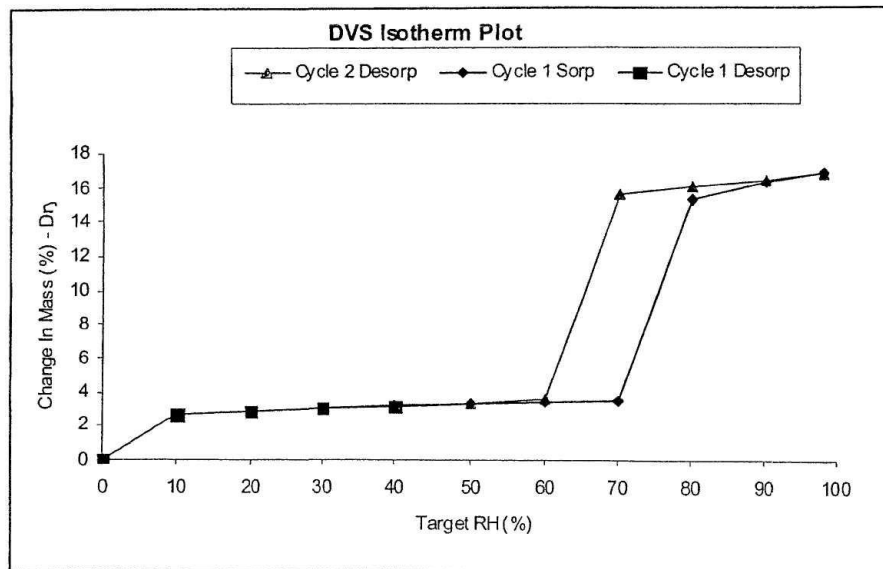
Фиг. 9



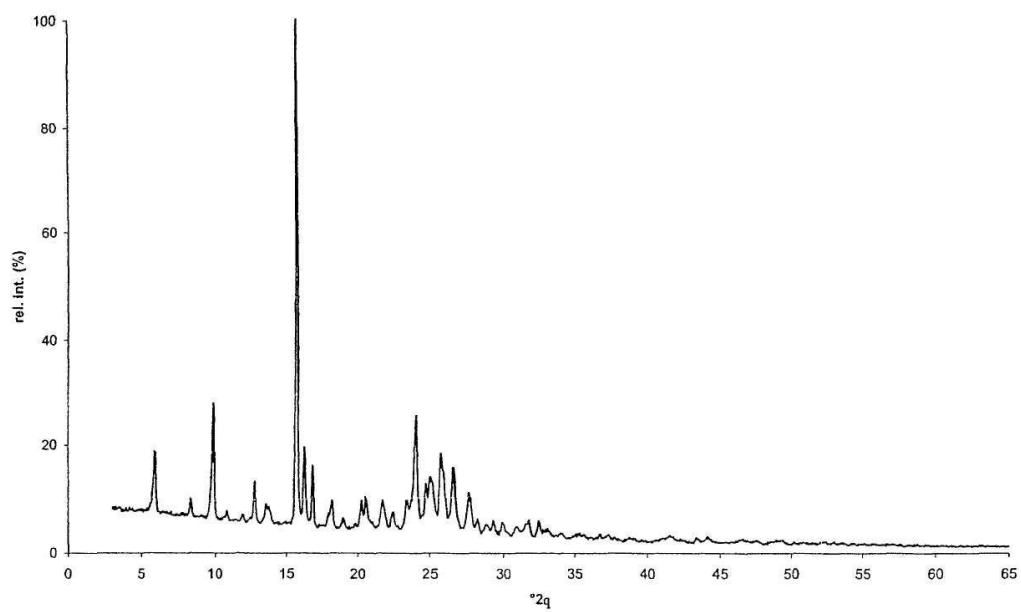
Фиг. 10



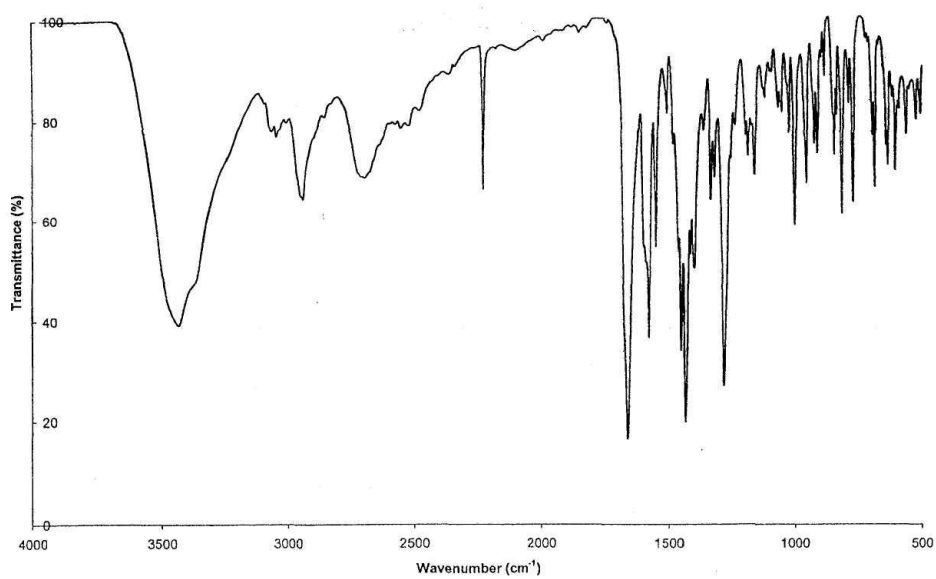
Фиг. 11



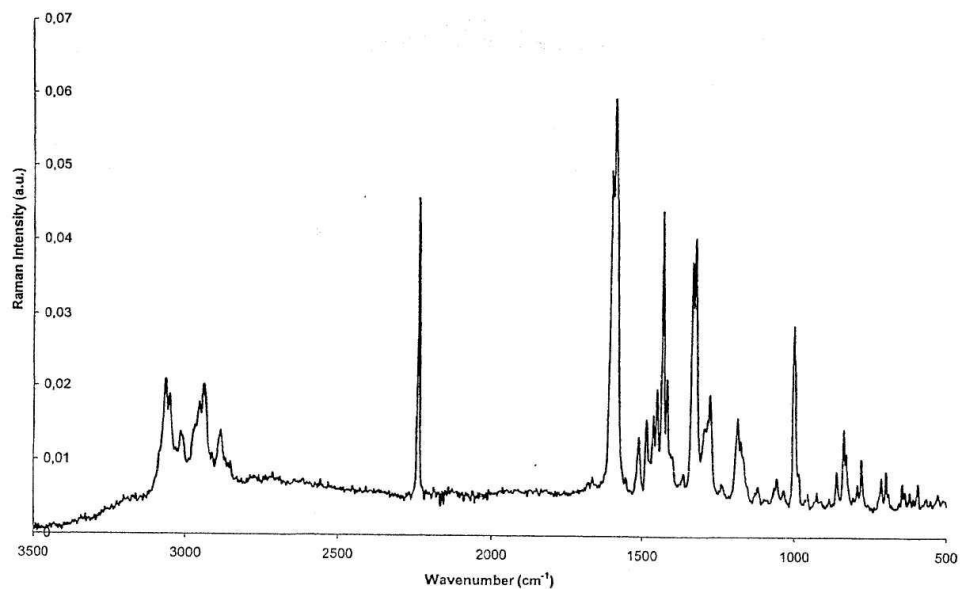
Фиг. 12



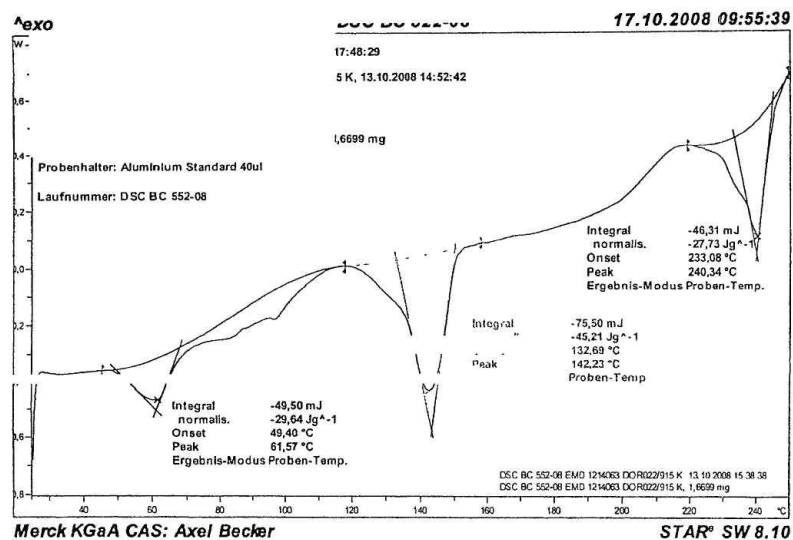
ФИГ. 13



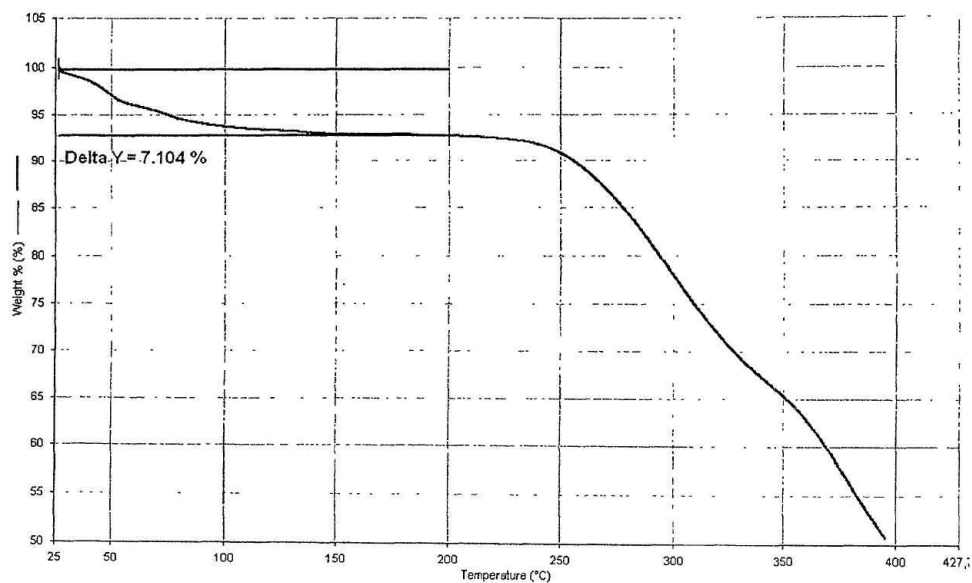
ФИГ. 14



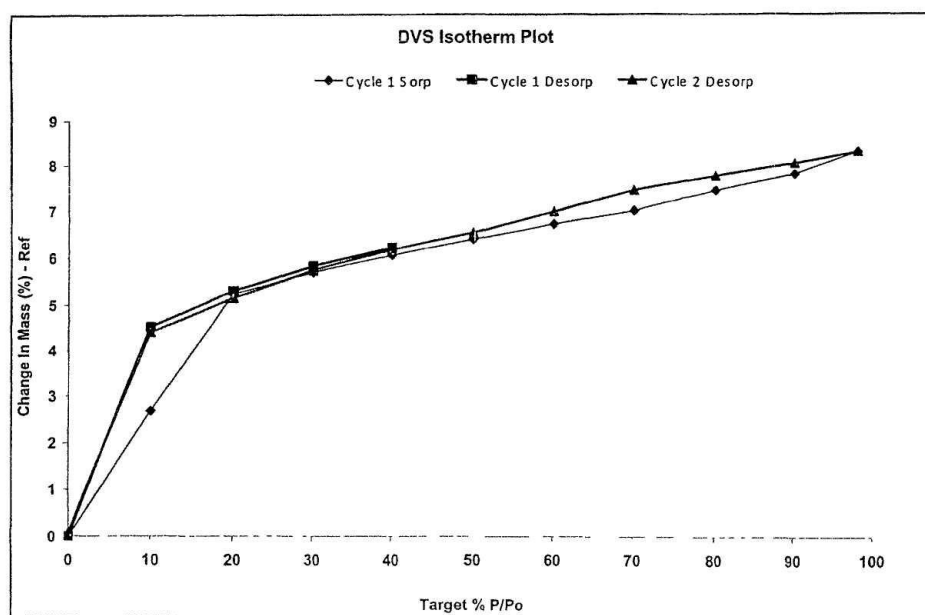
Фиг. 15



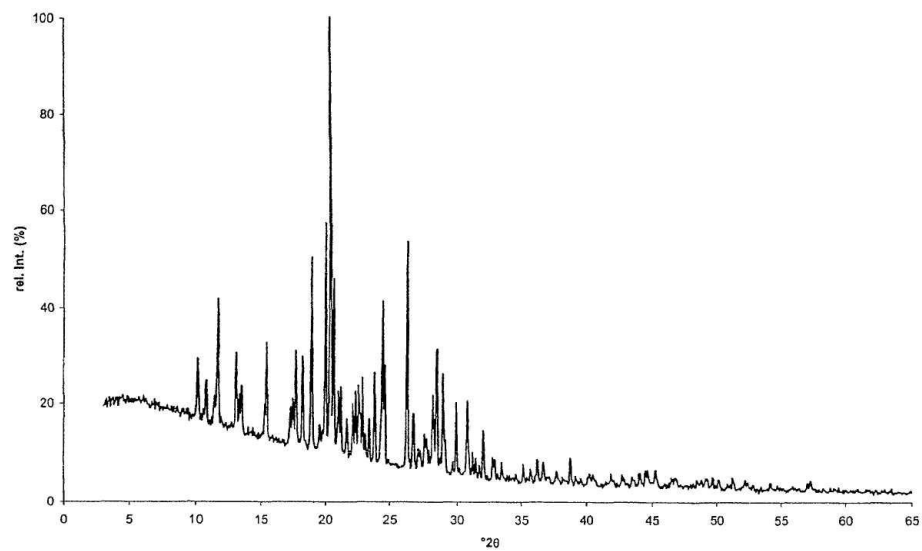
Фиг. 16



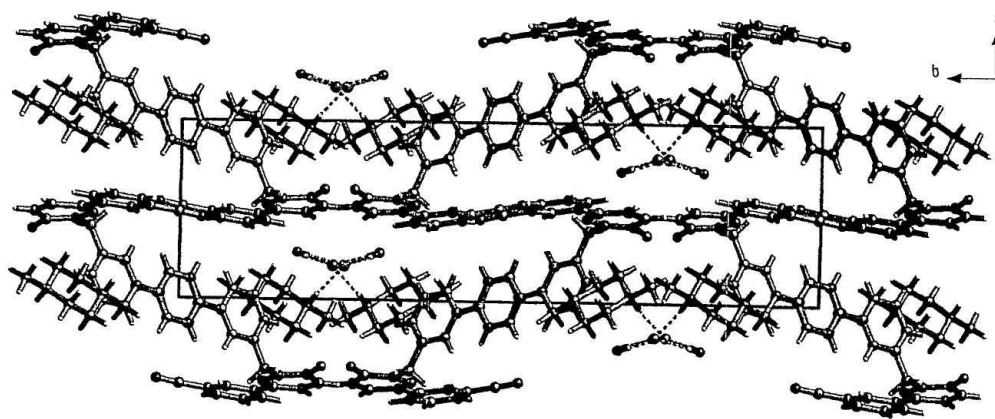
ΦΠ. 17



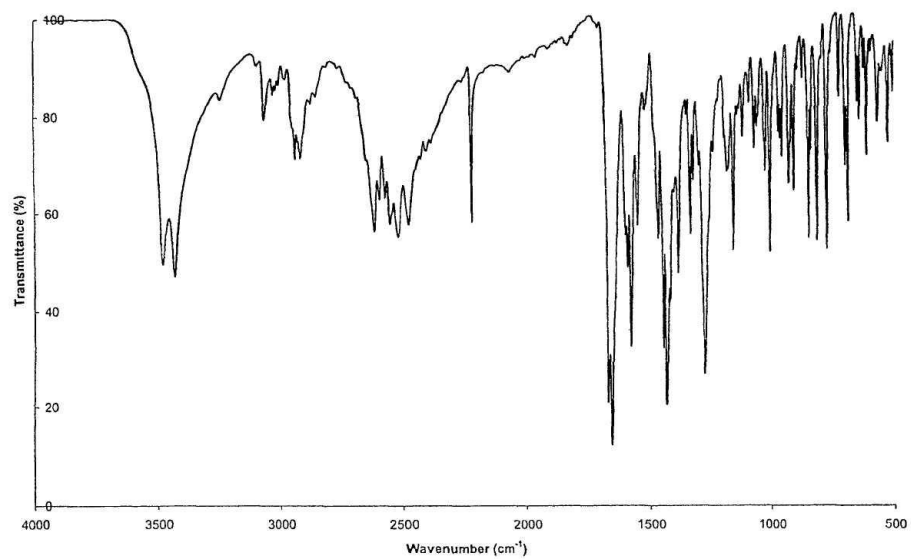
ΦΠ. 18



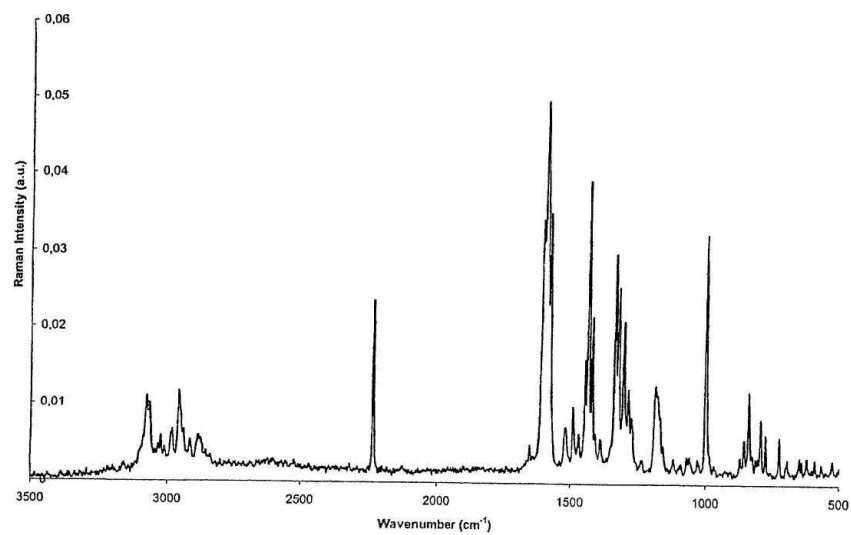
ФИГ. 19



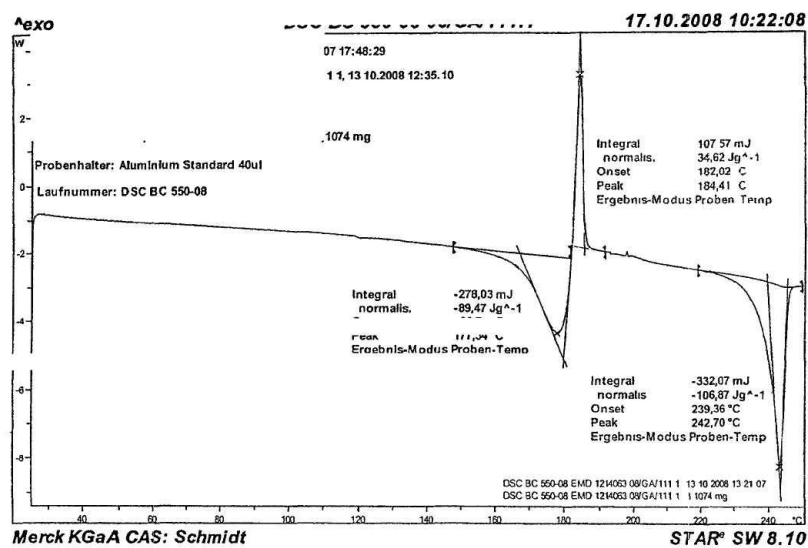
ФИГ. 20



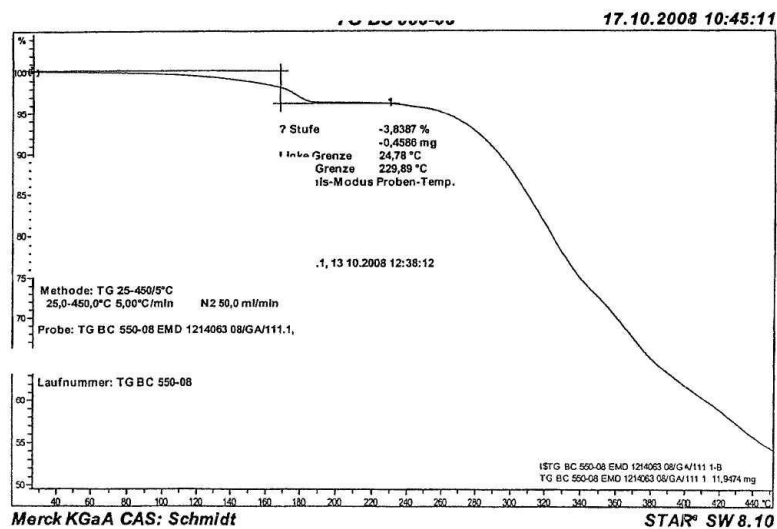
ΦΓ. 21



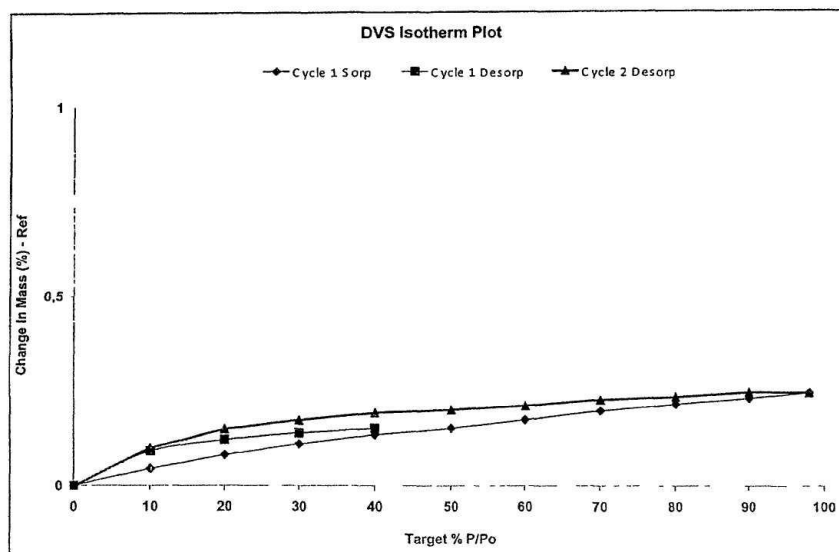
ΦΓ. 22



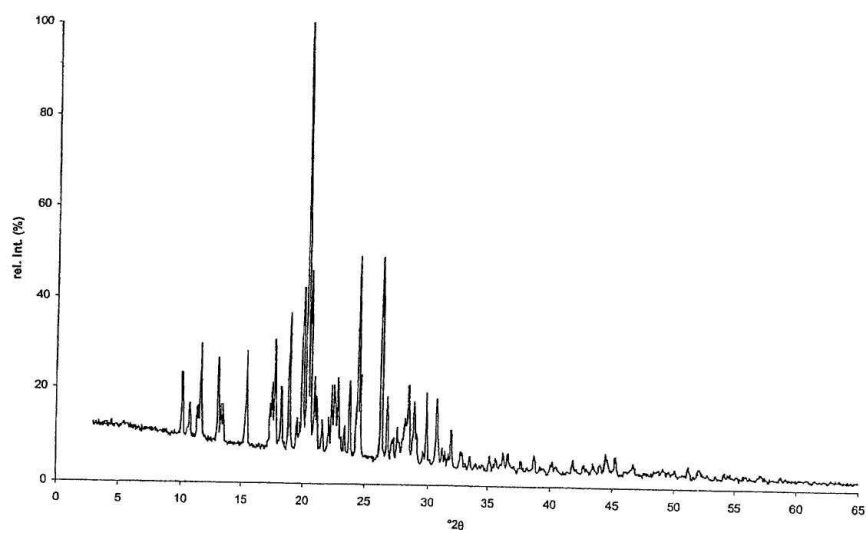
ΦΠ. 23



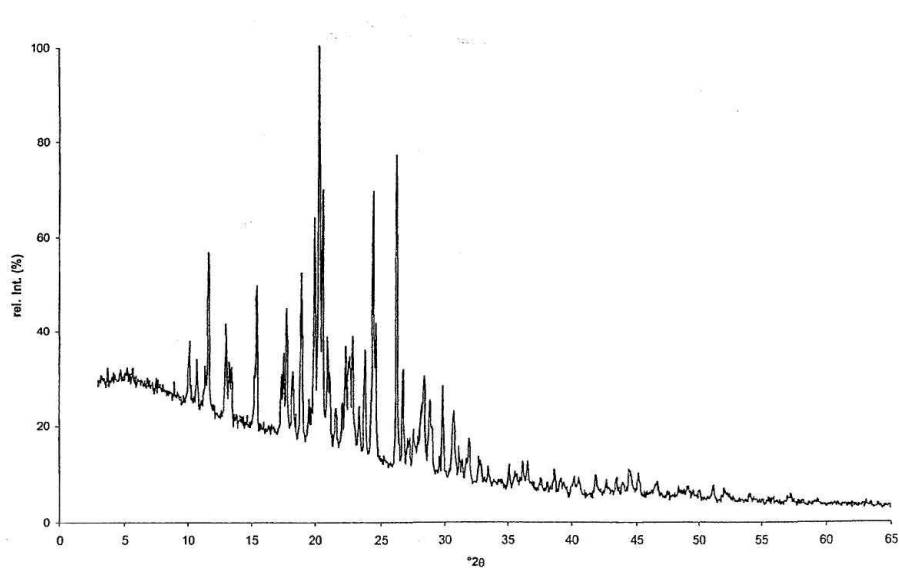
ΦΠ. 24



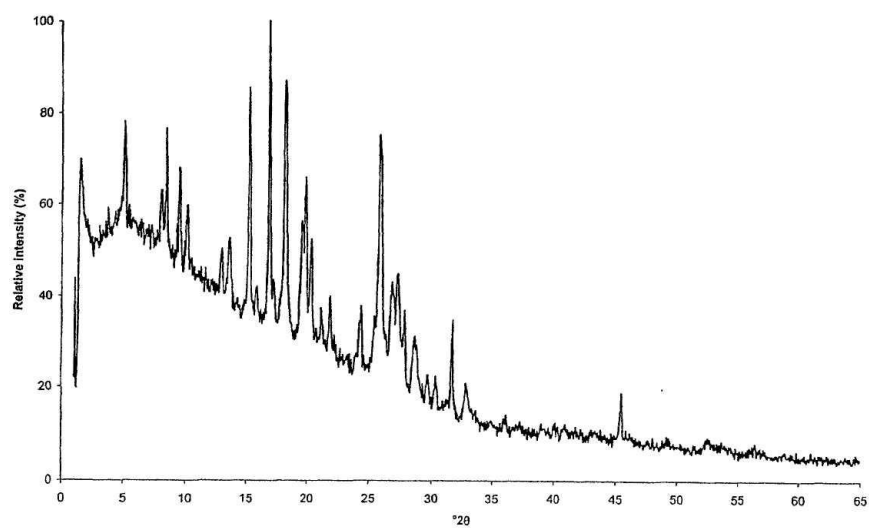
ФИГ. 25



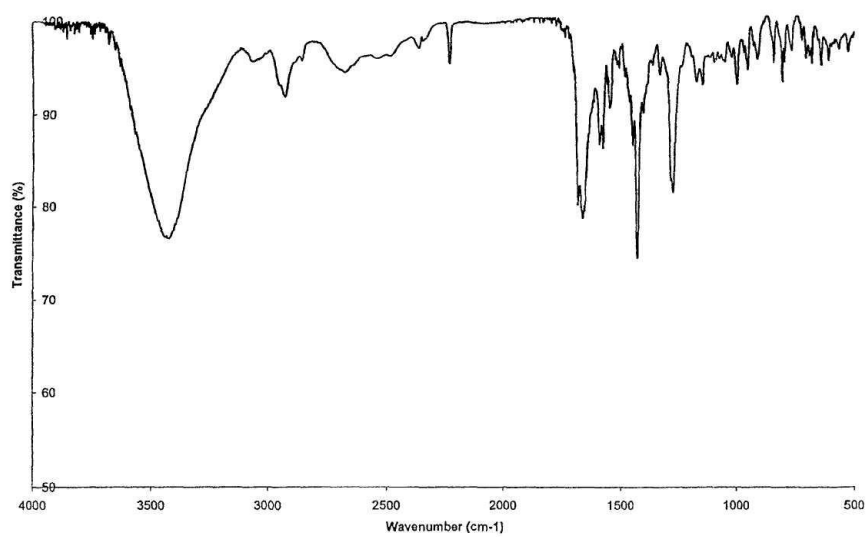
ФИГ. 26



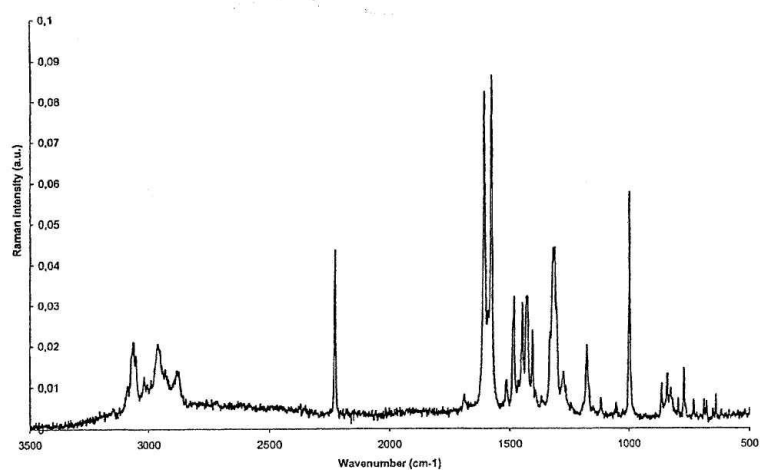
Фиг. 27



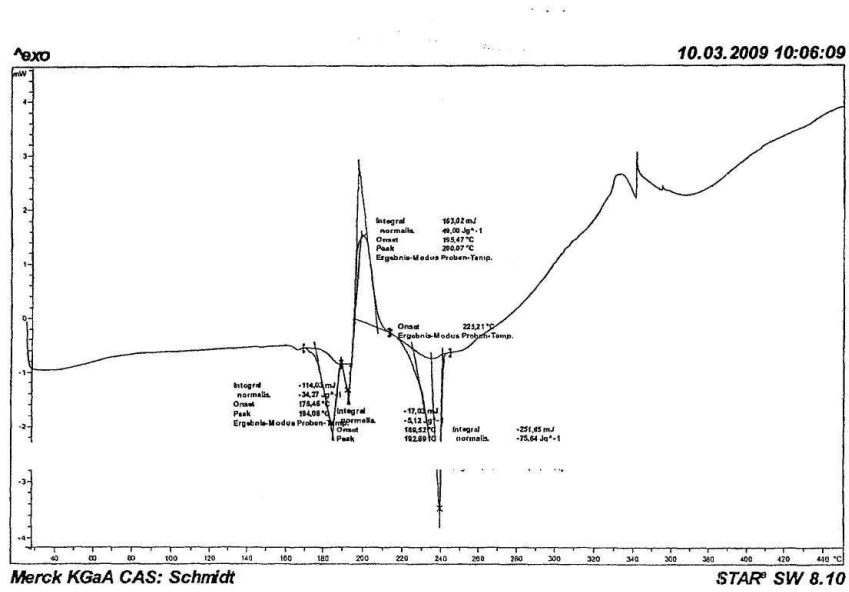
Фиг. 28



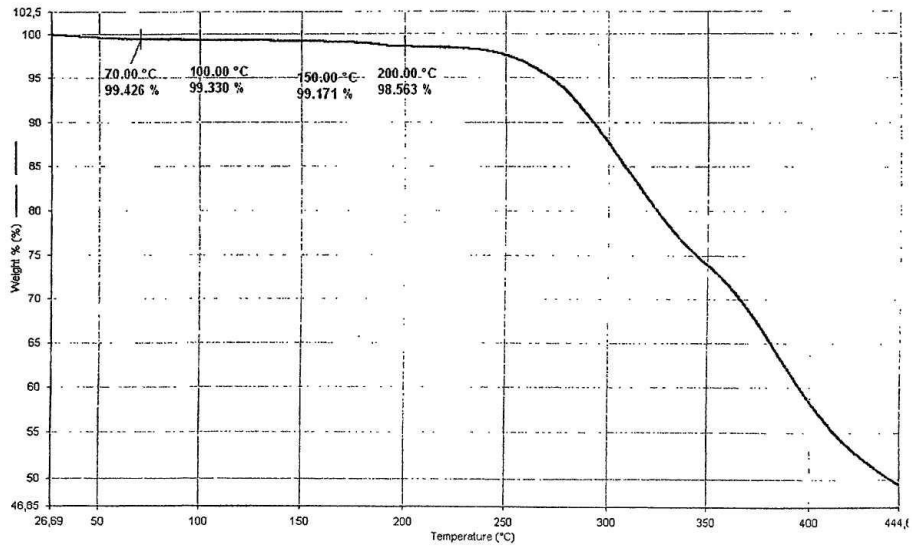
ФИГ. 29



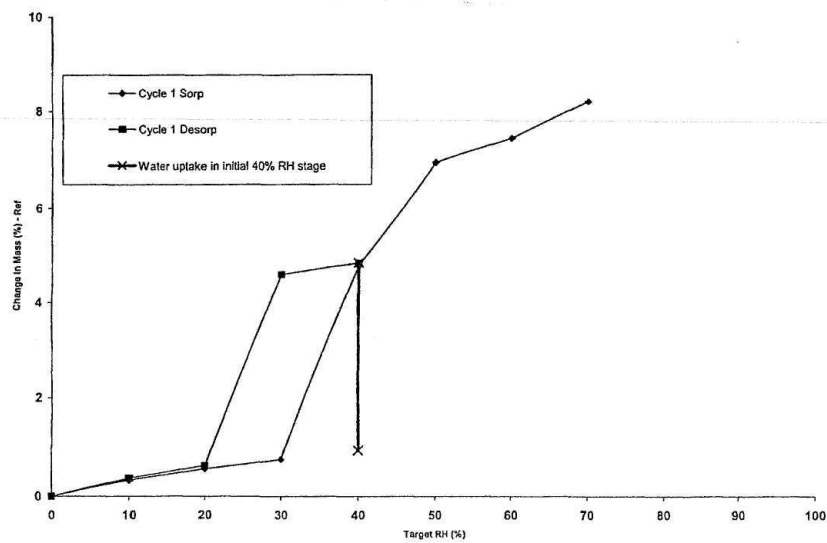
ФИГ. 30



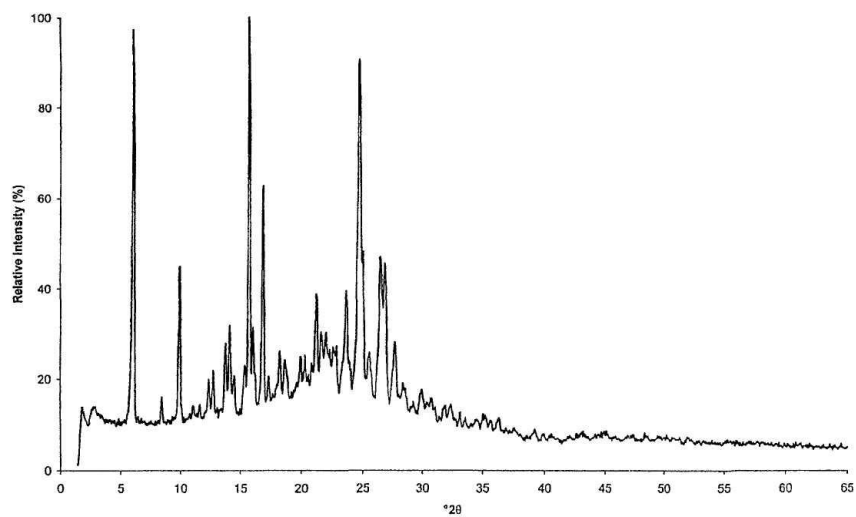
Фиг. 31



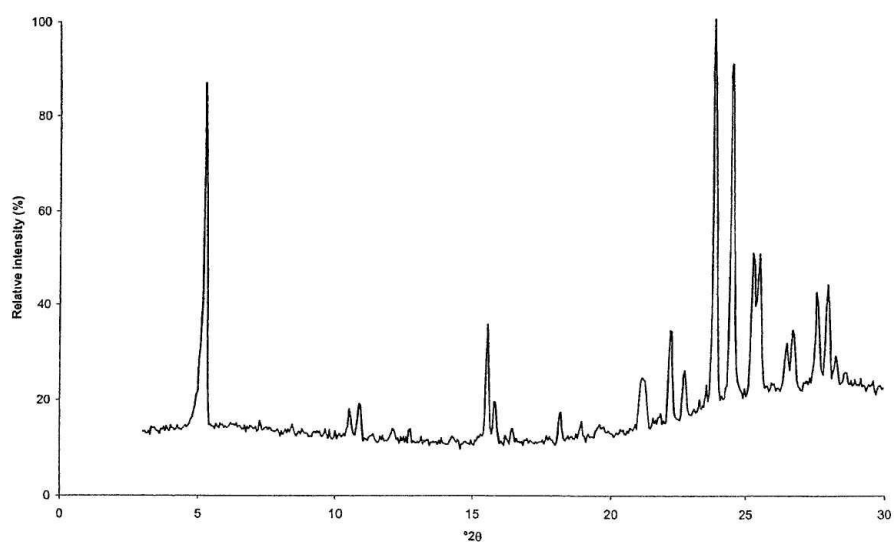
Фиг. 32



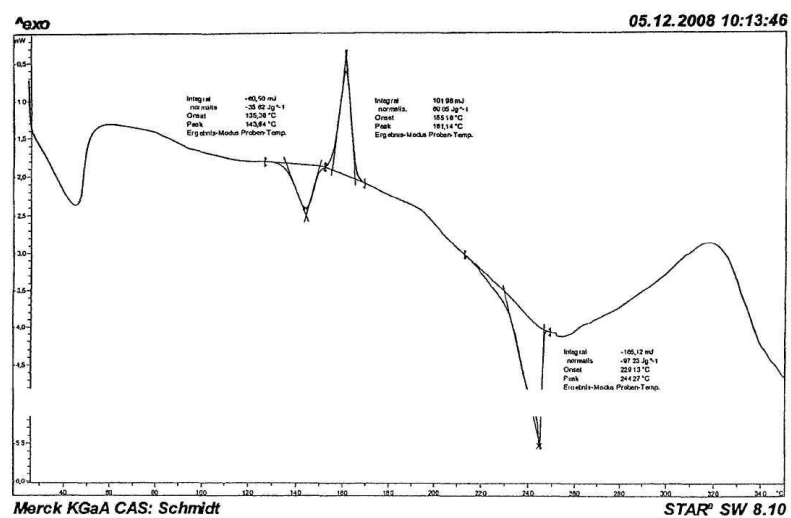
Фиг. 33



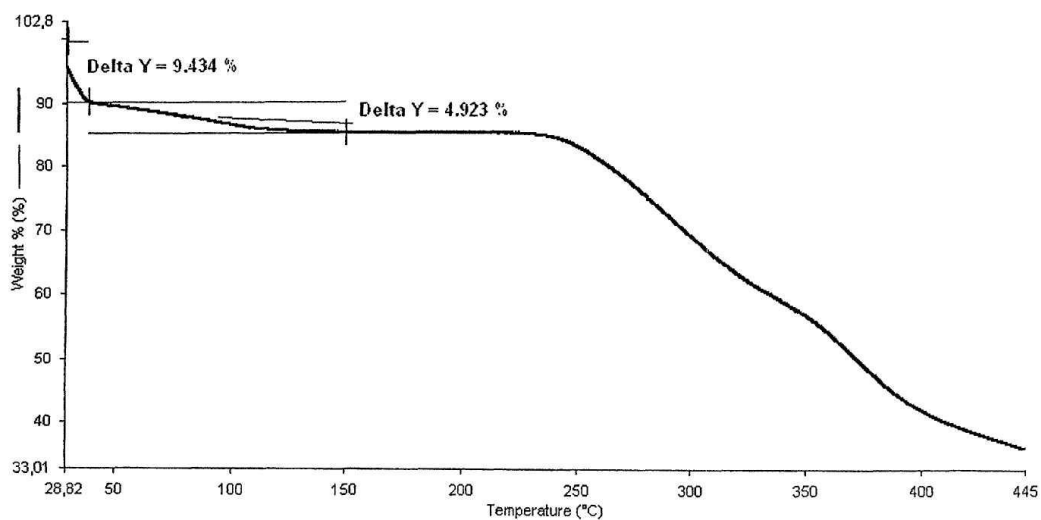
Фиг. 34



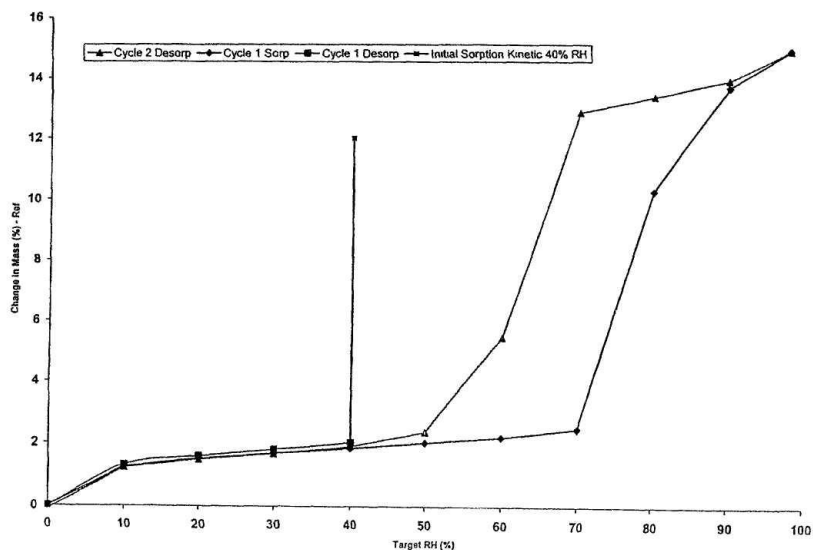
Фиг. 35



Фиг. 36



ФІГ. 37



ФІГ. 38

Комп'ютерна верстка О. Рябко

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