

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 631**

51 Int. Cl.:

C07D 217/26	(2006.01)
A61K 31/472	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01)
A61P 7/06	(2006.01)
A61P 9/12	(2006.01)
A61P 17/02	(2006.01)
A61P 29/00	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)
A61P 37/06	(2006.01)
A61P 43/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.07.2012 PCT/CN2012/079058**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **31.01.2013 WO13013609**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2012 E 12817360 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016 EP 2734504**

54 Título: **Formas polimerólicas de compuestos como inhibidor de la prolilasa hidroxilasa, y usos de los mismos**

30 Prioridad:

22.07.2011 CN 201110207175
25.07.2011 CN 201110209657
26.07.2011 CN 201110211297

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.03.2017

73 Titular/es:

BEIJING BETTA PHARMACEUTICALS CO., LTD
(100.0%)
Building 29, Zone-B BPU Software Park, 1 North
Disheng Street, Business Development Area,
Daxing
Beijing 100176, CN

72 Inventor/es:

KANG, XINSHAN;
LONG, WEI;
ZHANG, JIANXI;
HU, YUNYAN y
WANG, YINXIANG

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 606 631 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

Formas poliméricas de compuestos como inhibidor de la prolina hidroxilasa, y usos de los mismos**Descripción****5 CAMPO DE LA INVENCION**

[0001] La presente invención se refiere a las formas polimórficas de un nuevo compuesto, y su uso en la inhibición de la actividad de hidroxilasa de prolina. La presente invención también se refiere a al menos uno de sus polimorfos para uso en la modulación del nivel o actividad de HIF, el tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una afección asociada con el aumento o disminución del nivel o actividad de HIF en un sujeto.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

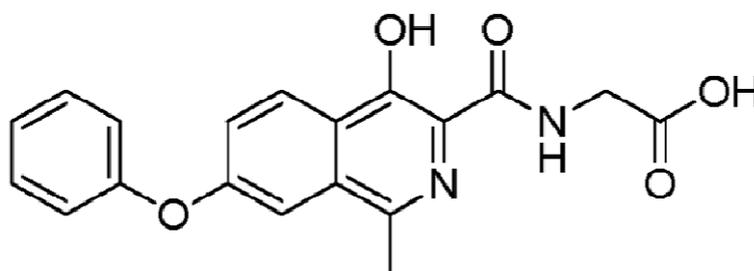
[0002] El factor de transcripción celular HIF (factor inducible por hipoxia) ocupa una posición central en homeostasis de oxígeno en una amplia gama de organismos y es un regulador clave de la respuesta a la hipoxia. Los genes regulados por la actividad transcripcional HIF pueden desempeñar papeles críticos en la angiogénesis, eritropoyesis, producción de hemoglobina F, metabolismo energético, inflamación, función vasomotora, apoptosis y proliferación celular. HIF también puede desempeñar un papel en cáncer, en el que es comúnmente regulado hacia arriba, y en las respuestas fisiológicas a la isquemia y la hipoxia.

[0003] El complejo de transcripción **HIF** comprende un heterodímero (HIF $\alpha\beta$: **HIF- β** es una proteína nuclear constitutiva que dimeriza con subunidades HIF- α reguladas por oxígeno. La regulación de oxígeno se produce a través de la hidroxilación de subunidades HIF- α , las cuales después se destruyen rápidamente por el proteasoma. En las células oxigenadas, la proteína supresora de tumores de von Hippel-Lindau (proteína pVHL) se une a subunidades HIF-hidroxiladas, promoviendo así su proteólisis dependiente de ubiquitina. Este proceso se suprime en condiciones de hipoxia, la estabilización de HIF- α y la promoción de la transcripción y la activación del dímero HIF- α .

[0004] La hidroxilación de HIF- α puede ocurrir en residuos de prolina y asparagina y puede ser catalizada por una familia de enzimas dependientes de 2-oxoglutarato. Esta familia incluye los isozimas de hidroxilasa de prolina de HIF (PHDs), los cuales hidrolizan Pro 402 y Pro 564 de HIF1 α humano, así como factor de inhibición de HIF (FIH), el cual hidroxila Asn 803 de HIF1 humano. La inhibición de FIH o de PHDs conduce a la estabilización de HIF y a la posterior transcripción de una activación.

[0005] La inhibición de PHDs también conduce a la estabilización de HIF y la promoción de la activación transcripcional por el complejo HIF, lo cual a su vez puede proporcionar un tratamiento potencial para la isquemia o la anemia. Ha habido múltiples patentes que cubren los diseños de la estructura química de los potenciales inhibidores de PHD, véase, por ejemplo, WO2004108681, WO2007070359 y WO2011006355.

[0006] En el documento WO 2004/108681, WO 2007/146438 y WO 2006/133391 se da a conocer un compuesto de la Fórmula I:

**Fórmula I.****DESCRIPCION DE LA INVENCION.**

[0007] La presente invención se refiere a polimorfos cristalinos puros aproximadamente tal como se define en las reivindicaciones, en los cuales estos polimorfos son los polimorfos del compuesto de Fórmula I, y/o un hidrato de los mismos, y/o un solvato de los mismos.

[0008] El compuesto de Fórmula I existe en una o más formas cristalinas. Los inventores designaron estas formas de cristal Forma I, Forma II, Forma III, Forma IV, Forma V, Forma VI y Forma VII.

[0009] Se describe un polimorfo cristalino del compuesto de fórmula I no según la presente invención en que exhibe un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos característicos en ángulos de difracción 2θ de aproximadamente $5,9^\circ$, $11,0^\circ$ y $25,9^\circ$.

5 **[0010]** Se proporcionan otras realizaciones mencionadas del polimorfo cristalino no de acuerdo con la invención.

[0011] Preferiblemente, el patrón de difracción de rayos X en polvo tiene picos característicos, expresados en términos de la distancia interplanar, a $14,9\text{Å}$, $8,0\text{Å}$ y $3,4\text{Å}$.

10 **[0012]** Preferiblemente, el patrón de difracción de polvo de rayos X tiene picos característicos en ángulos de difracción 2θ de aproximadamente $5,9^\circ$, $11,0^\circ$, $17,6^\circ$, $22,6^\circ$, $25,9^\circ$ y $26,9^\circ$.

[0013] Preferiblemente, el patrón de difracción de polvo de rayos X tiene picos característicos, expresados en términos de distancia interplanar, en $14,9\text{Å}$, $8,0\text{Å}$, $5,1\text{Å}$, $3,9\text{Å}$, $3,4\text{Å}$ y $3,3\text{Å}$.

15 **[0014]** Preferiblemente, el patrón de difracción de polvo de rayos X tiene picos característicos en ángulos de difracción 2θ de aproximadamente $5,9^\circ$, $11,0^\circ$, $14,8^\circ$, $17,6^\circ$, $22,6^\circ$, $24,0^\circ$, $25,9^\circ$ y $26,9^\circ$.

20 **[0015]** Preferiblemente, el patrón de difracción de polvo de rayos X tiene picos característicos, expresados en términos de la distancia interplanar, en $14,9\text{Å}$, $8,0\text{Å}$, $6,0\text{Å}$, $5,1\text{Å}$, $3,9\text{Å}$, $3,7\text{Å}$, $3,4\text{Å}$ y $3,3\text{Å}$.

[0016] Preferiblemente, el patrón de difracción de rayos X en polvo se muestra como en la Figura 1.

25 **[0017]** El patrón de difracción de rayos X representado en la Figura 1 se resume en la Tabla 1.

Tabla 1.

2θ (2 theta) \pm 0,2 (grados)	d-espaciamiento [Å]	Intensidad
5,9	14,9	664
11,0	8,0	781
14,8	6,0	213
17,6	5,1	404
22,6	3,9	362
24,0	3,7	137
25,9	3,4	398
26,9	3,3	365

50 **[0018]** Preferiblemente, el polimorfo tiene un punto de fusión de $174-177^\circ\text{C}$.

[0019] Preferiblemente, el polimorfo tiene una pureza de $\geq 85\%$.

[0020] Preferiblemente, el polimorfo tiene una pureza de $\geq 95\%$.

55 **[0021]** Preferiblemente, el polimorfo tiene una pureza de $\geq 99\%$.

[0022] También se describe un método para preparar el polimorfo cristalino, que comprende las etapas de disolución del compuesto de Fórmula I como se ha preparado en el Ejemplo 1 en el disolvente mixto de metanol/MTBE (éter de terbutilo de metilo) a temperatura ambiente, seguido de una precipitación espontánea, y la recuperación del polimorfo cristalino resultante.

60 **[0023]** También se proporciona un polimorfo cristalino del compuesto de Fórmula I no según la invención que exhibe un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos característicos en ángulos de difracción 2θ de aproximadamente $8,2^\circ$, $14,5^\circ$ y $26,6^\circ$.

65 **[0024]** Preferiblemente, el patrón de difracción de polvo de rayos X tiene picos característicos, expresados en

términos de la distancia interplanar, en 10,8Å, 6,1Å y 3,4Å.

[0025] Preferiblemente, el patrón de difracción de polvo de rayos X tiene picos característicos en ángulos de difracción 2θ de aproximadamente 8,2°, 13,3°, 14,5°, 21,2° y 26,6°.

[0026] Preferiblemente, el patrón de difracción de polvo de rayos X tiene picos característicos, expresados en términos de la distancia interplanar, en 10,8Å, 6,7Å, 6,1Å, 4,2Å y 3,4Å.

[0027] Preferiblemente, el patrón de difracción de polvo de rayos X tiene picos característicos en ángulos de difracción 2θ de aproximadamente 8,2°, 9,6°, 13,3°, 14,5°, 21,2°, 22,8°, 25,4° y 26,6°.

[0028] Preferiblemente, el patrón de difracción de polvo de rayos X tiene picos característicos, expresados en términos de la distancia interplanar, en 10,8Å, 9,3Å, 6,7Å, 6,1Å, 4,2Å, 3,9Å, 3,5Å y 3,4Å.

[0029] Preferiblemente, el patrón de difracción de rayos X en polvo se muestra como en la Figura 2.

[0030] El patrón de difracción de rayos X representado en la Figura 2 se resume en la Tabla 2.

Tabla 2.

2θ (2 theta) ± 0,2 (grados)	d-espaciamento [Å]	Intensidad
8,2	10,8	5993
9,6	9,3	2100
13,3	6,7	3310
14,5	6,1	1937
21,2	4,2	2409
22,8	3,9	1950

[0031] Preferiblemente, el polimorfo tiene un punto de fusión de 209-212°C

[0032] Preferiblemente, el polimorfo tiene una pureza de ≥ 85%.

[0033] Preferiblemente, el polimorfo tiene una pureza de ≥ 95%.

[0034] Preferiblemente, el polimorfo tiene una pureza de ≥ 99%.

[0035] También se describe un método para preparar el polimorfo cristalino que comprende las etapas de suspensión de la cantidad de exceso del compuesto de Fórmula I como se ha preparado en del Ejemplo 1 en el disolvente mixto solv mixto de H₂O/acetonitrilo (3:1), o H₂O/etanol a temperatura ambiente o 50° C, o en metanol/H₂O a TA durante al menos 48 horas, y recuperando el polimorfo cristalino resultante.

[0036] La presente invención proporciona además un polimorfo cristalino del compuesto de la Fórmula I de acuerdo con la invención que exhibe un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos característicos en ángulos de difracción 2θ de aproximadamente 6,2°, 17,8° y 26,2°.

[0037] Preferiblemente, el patrón de difracción de polvo de rayos X tiene picos característicos, expresados en términos de la distancia interplanar, en 14,3Å, 5,0Å y 3,4Å.

[0038] El patrón de difracción de polvo de rayos X tiene picos característicos en ángulos de difracción 2θ de aproximadamente 6,2°, 17,8°, 22,0°, 26,2° y 26,9°.

[0039] Preferiblemente, el patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos característicos expresados en términos de la distancia interplanar, en 14,3Å, 5,0Å, 4,0 Å, 3,4Å y 3,3Å.

[0040] Preferiblemente, el patrón de difracción de polvo de rayos X tiene picos característicos en ángulos de difracción 2θ de aproximadamente 6,2°, 12,1°, 15,6°, 17,8°, 22,0°, 26,2°, 26,9° y 28,9°.

[0041] Preferiblemente, el patrón de difracción de polvo de rayos X tiene picos característicos, expresados en términos de la distancia interplanar, en 14,3Å, 7,3Å, 5,7Å, 5,0Å, 4,0Å, 3,4Å, 3,3Å y 3,1Å.

[0042] Preferiblemente, el polimorfo tiene una pureza de $\geq 85\%$.

[0043] Preferiblemente, el polimorfo tiene una pureza de $\geq 95\%$.

[0044] Preferiblemente, el polimorfo tiene una pureza de $\geq 99\%$.

[0045] Preferiblemente, el patrón de difracción de rayos X en polvo se muestra como en la Figura 3.

[0046] El diagrama de difracción de rayos X representado en la Figura 3 se resume en la Tabla 3.

Tabla 3.

2θ (2 theta) + 0,2 (grados)	D-Espaciamiento [Å]	Intensidad
6,2	14,3	1568
12,1	7,3	845
15,6	5,7	597
17,8	5,0	1391
22,0	4,0	1437
26,2	3,4	8841
26,9	3,3	1933
28,9	3,1	1181

[0047] Preferiblemente, el polimorfo tiene un punto de fusión de 198-200°C.

[0048] El presente también proporciona un método para preparar el polimorfo cristalino, que comprende las etapas de: disolver el compuesto de fórmula I como se ha preparado en el Ejemplo 1 en el disolvente mixto de metanol/acetronitrilo a temperatura ambiente, seguido de una precipitación espontánea, y la recuperación del polimorfo cristalino como resultado, o bien, que comprende las etapas de poner en suspensión la cantidad en exceso del compuesto de Fórmula I preparada como en el del Ejemplo 1 en H₂O, CH₂, Cl₂, IPAc (acetato de isopropilo), EtOAc, o IPAc/heptano a 50° C durante al menos 48 horas, y la recuperación del polimorfo cristalino producido.

[0049] Se proporciona, además, un polimorfo cristalino del compuesto de fórmula I no según la invención que exhibe un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos característicos en ángulos de difracción 2θ de aproximadamente 12,4°, 20,3° y 26,6°.

[0050] Preferiblemente, el patrón de difracción de polvo de rayos X tiene picos característicos, expresados en términos de la distancia interplanar, en 7,1Å, 4,4Å y 3,4Å.

[0051] Preferiblemente, el patrón de difracción de polvo de rayos X tiene picos característicos en ángulos de difracción 2θ de aproximadamente 11,3°, 12,4°, 20,3°, 21,4° y 26,6°.

[0052] Preferiblemente, el patrón de difracción de polvo de rayos X tiene picos característicos, expresados en términos de la distancia interplanar, en 7.9a, 7.1Å, 4.4Å, 4.1Å y 3.4Å.

[0053] Preferiblemente, el patrón de difracción de polvo de rayos X tiene picos característicos en ángulos de difracción 2θ de aproximadamente 11,3°, 12,4°, 15,0°, 17,9°, 20,3°, 21,4°, 24,8° y 26,6°.

[0054] Preferiblemente, la difracción de rayos X en polvo tiene picos característicos, expresados en términos de la distancia interplanar, en 7,9Å, 7,1Å, 5,9Å, 5,0Å, 4,4Å, 4,1Å, 3,6a y 3,4Å.

[0055] Preferiblemente, el patrón de difracción de rayos X en polvo se muestra como en la Figura 4.

[0056] El patrón de difracción de rayos X representado en la figura 4 se resume en la Tabla 4.

Tabla 4.

2θ (2 theta) ± 0,2 (grados)	D-Espaciamiento [Å]	Intensidad
11,3	7,9	1356
12,4	7,1	3288
15,0	5,9	448
17,9	5,0	3137
20,3	4,4	2462
21,4	4,1	1533

[0057] Preferiblemente, el polimorfo tiene un punto de fusión de 204 a 207°C.

[0058] Preferiblemente, el polimorfo tiene una pureza de ≥ 85%.

[0059] Preferiblemente, el polimorfo tiene una pureza de ≥ 95%.

[0060] Preferiblemente, el polimorfo tiene una pureza de ≥ 99%.

[0061] También se proporciona un método para preparar el polimorfo cristalino que comprende las etapas de: exceso de suspensión de la cantidad del compuesto de Fórmula I como se ha preparado en el Ejemplo 1 en MTBE, el disolvente mixto de acetato de isopropilo/heptano o acetato de etilo/heptano a temperatura ambiente durante al menos 48 horas, y recuperar el polimorfo cristalino resultante; o, comprende las etapas de poner en suspensión la cantidad en exceso del compuesto de Fórmula I como se ha preparado en el Ejemplo 1 en el disolvente mixto de acetato de etilo/heptano a 50°C durante al menos 48 horas, y la recuperación del polimorfo cristalino como resultado; o, comprende las etapas de puesta en suspensión de la cantidad en exceso de la forma cristalina III del compuesto de Fórmula I como se ha preparado en el Ejemplo 4 en el disolvente mixto de H₂O/acetona a 50°C durante 12 a 14 días, y la recuperación del polimorfo cristalino como resultado.

[0062] Se dispone además, un polimorfo cristalino del compuesto de Fórmula I no según la invención que exhibe un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos característicos en ángulos de difracción 2θ de aproximadamente 6,0°, 11,1° y 24,1°.

[0063] Preferiblemente, el patrón de difracción de polvo de rayos X tiene picos característicos, expresados en términos de la distancia interplanar, en 14,8Å, 8,0Å y 3,7Å.

[0064] Preferiblemente, el patrón de difracción de polvo de rayos X tiene picos característicos en ángulos de difracción 2θ de aproximadamente 6,0°, 11,1°, 17,7°, 24,1° y 26,9°.

[0065] Preferiblemente, el patrón de difracción de polvo de rayos X tiene picos característicos, expresados en términos de la distancia interplanar, en 14,8Å, 8,0Å, 5,0Å, 3,7Å y 3,3Å.

[0066] Preferiblemente, el patrón de difracción de polvo de rayos X tiene picos característicos en ángulos de difracción 2θ de aproximadamente 6,0°, 8,8°, 11,1°, 11,9°, 14,9°, 17,7°, 24,1° y 26,9°.

[0067] Preferiblemente, el patrón de difracción en polvo de rayos X tiene picos característicos, expresados en términos de la distancia interplanar, en 14,8Å, 10,0Å, 8,0Å, 7,4Å, 6,0Å, 5,0Å, 3,7Å y 3,3Å.

[0068] Preferiblemente, el patrón de difracción de rayos X en polvo se muestra como en la Figura 5.

[0069] El patrón de difracción de rayos X representado en la figura 5 se resume en la Tabla 5.

Tabla 5.

	2θ (2 theta) ± 0,2 (grados)	D-Espaciamiento [Å]	Intensidad
5	6,0	14,8	4128
	8,8	10,0	400
10	11,1	8,0	1526
	11,9	7,4	565
15	14, 9	6,0	342
	17,7	5,0	441
	24,1	3,7	480
20	26,9	3,3	512

[0070] Preferiblemente, el polimorfo tiene un punto de fusión de 190-193°C

25 **[0071]** Preferiblemente, el polimorfo tiene una pureza de ≥ 85%.

[0072] Preferiblemente, el polimorfo tiene una pureza de ≥ 95%.

30 **[0073]** Preferiblemente, el polimorfo tiene una pureza de ≥ 99%.

[0074] También se proporciona un método para preparar el polimorfo cristalino que comprende las etapas de poner en suspensión la cantidad en exceso del compuesto de Fórmula I como se preparó en el Ejemplo 1 a partir de la mezcla de disolventes de MTBE/heptano a 50°C durante al menos 48 horas y recuperar el polimorfo cristalino resultante;

35 o, añadiendo agua como anti-disolvente en la solución de metanol del compuesto de Fórmula I como se ha preparado en el Ejemplo 1, y la recuperación del polimorfo cristalino resultado.

[0075] La presente invención proporciona además un polimorfo cristalino del compuesto de la Fórmula I de acuerdo con la invención que exhibe un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos característicos a ángulos de difracción 2θ de aproximadamente 7,1°, 22,2° y 26,9°.

40 **[0076]** Preferiblemente, el patrón de difracción de polvo de rayos X tiene picos característicos, expresados en términos de la distancia interplanar, en 12,4Å, 4,0Å y 3,3Å.

45 **[0077]** Preferiblemente, el patrón de difracción de polvo de rayos X tiene picos característicos en ángulos de difracción 2θ de aproximadamente 7,1°, 10,6°, 18,8°, 22,2° y 26,9°.

[0078] Preferiblemente, el patrón de difracción de polvo de rayos X tiene picos característicos, expresados en términos de la distancia interplanar, en 12,4Å, 8,4Å, 4,7Å, 4,0Å y 3,3Å.

50 **[0079]** Preferiblemente, el patrón de difracción de polvo de rayos X tiene picos característicos en ángulos de difracción 2θ de aproximadamente 7,1°, 9,4°, 10,6°, 16,5°, 18,8°, 21,3°, 22,2° y 26,9°.

[0080] Preferiblemente, la difracción de rayos X en polvo tiene picos característicos, expresada en términos de la distancia interplanar, en 12,4Å, 9,4Å, 8,4Å, 5,4Å, 4,7Å, 4,2Å, 4,0Å y 3,3Å.

55 **[0081]** Preferiblemente, el patrón de difracción de rayos X en polvo se muestra como en la Figura 6.

[0082] El patrón de difracción de rayos X representado en la Figura 6 se resume en la Tabla 6.

60

65

Tabla 6.

2θ (2 theta) 6 0,2 (grados)	D-Espaciamiento [Å]	Intensidad
7,1	12,4	3877
9,4	9,4	669
10,6	8,4	1077
16,5	5,4	732

20 **[0083]** Preferiblemente, el polimorfo tiene un punto de 200 a 203°C de fusión.

[0084] Preferiblemente, el polimorfo tiene una pureza de ≥ 85%.

25 **[0085]** Preferiblemente, el polimorfo tiene una pureza de ≥ 95%.

[0086] Preferiblemente, el polimorfo tiene una pureza de ≥ 99%.

30 **[0087]** La presente invención también proporciona un método para preparar el polimorfo cristalino que comprende las etapas de: poner en suspensión la cantidad en exceso del compuesto de Fórmula I como se ha preparado en el método del Ejemplo 1 en el disolvente mixto de acetonitrilo/H₂O (1:1) o THF/H₂O a temperatura ambiente durante al menos 48 horas, y la recuperación de la polimorfina cristalina resultante;

35 o, que comprende las etapas de añadir el polimorfo cristalino, tal como se preparó en el Ejemplo 5, como una semilla de cristal en una solución del compuesto de Fórmula I como se ha preparado en el Ejemplo 1 en el disolvente mixto de metanol/acetato de etilo, seguido de una precipitación espontánea, y la recuperación del polimorfo cristalino resultante.

40 **[0088]** Se dispone además, un polimorfo cristalino del compuesto de Fórmula I no según la invención que exhibe un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos característicos en ángulos de difracción 2θ de aproximadamente 6,9°, 11,7° y 21,1°.

[0089] Preferiblemente, el patrón de difracción de polvo de rayos X tiene picos característicos, expresados en términos de la distancia interplanar, en 12,8Å, 7,5Å y 4,2Å.

45 **[0090]** Preferiblemente, el patrón de difracción de polvo de rayos X tiene picos característicos en ángulos de difracción 2θ de aproximadamente 6,9°, 11,7°, 15,1°, 21,1° y 25,8°.

[0091] Preferiblemente, el patrón de difracción de polvo de rayos X tiene picos característicos, expresados en términos de la distancia interplanar, en 12,8Å, 7,5Å, 5,9Å, 4,2Å y 3,5Å.

50 **[0092]** Preferiblemente, el patrón de difracción de polvo de rayos X tiene picos característicos en ángulos de difracción 2θ de aproximadamente 6,9°, 7,5°, 11,7°, 15,1°, 19,3°, 21,1°, 22,6° y 25,8°.

[0093] Preferiblemente, el patrón de difracción de polvo de rayos X tiene picos característicos, expresados en términos de la distancia interplanar, en 12,8Å, 11,8Å, 7,5Å, 5,9Å, 4,6Å, 4,2Å, 3,9Å y 3,5Å.

55 **[0094]** Preferiblemente, el patrón de difracción de rayos X en polvo se muestra como en la Figura 7.

[0095] El patrón de difracción de rayos X representado en la Figura 7 se resume en la Tabla 7.

60

65

Tabla 7.

2 θ (2 theta) \pm 0,2 (grados)	Espacio d [Å]	Intensidad
18,8	4,7	1068
21,3	4,2	2415
22,2	4,0	3446
26,9	3,3	7388
6,9	12,8	1478
7,5	11,8	580
11,7	7,5	1604
15,1	5,9	289
19,3	4,6	469
21,1	4,2	375
22,6	3,9	486
25,8	3,5	471

[0096] Preferiblemente, el polimorfo tiene una pureza de \geq 85%.

[0097] Preferiblemente, el polimorfo tiene una pureza de \geq 95%.

[0098] Preferiblemente, el polimorfo tiene una pureza de \geq 99%.

[0099] Se proporciona además un método para preparar el polimorfo cristalino que comprende las etapas de calentar el la forma de cristalina VI tal como se preparó en el Ejemplo 7 a 180°C, y recuperar el polimorfo cristalino resultado.

[0100] La presente invención proporciona además el uso de estos polimorfos cristalinos de acuerdo con la invención.

[0101] Una composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de polimorfos cristalinos de la presente invención, y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0102] La presente invención también proporciona realizaciones preferibles de la composición farmacéutica.

[0103] Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un polimorfo de la presente invención, en combinación con al menos un ingrediente activo adicional.

[0104] Preferiblemente, la composición farmacéutica se usa en una administración oral.

[0105] Preferiblemente, la composición farmacéutica se usa en tabletas o cápsulas.

[0106] Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende 1% en peso a 99% en peso del polimorfo cristalino de la presente invención.

[0107] Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende 1% en peso a 70% en peso del polimorfo cristalino de la presente invención.

[0108] Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende 10% en peso a 30% en peso del polimorfo cristalino de la presente invención.

[0109] Los polimorfos cristalinos de la presente invención se pueden utilizar en la fabricación de un medicamento para modular el nivel de HIF o la actividad de HIF en un sujeto.

[0110] La presente invención también proporciona realizaciones preferibles de los usos de los polimorfos cristalinos.

[0111] Preferiblemente, los polimorfos cristalinos de la presente invención se pueden usar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una afección asociada con el nivel de HIF o la actividad de HIF.

[0112] Preferiblemente, los polimorfos cristalinos de la presente invención se pueden utilizar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la isquemia, anemia, o una enfermedad, trastorno o afección asociada con la isquemia o anemia.

[0113] Preferiblemente, los polimorfos cristalinos de la presente invención se pueden utilizar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una afección seleccionada entre isquemia, anemia, cicatrización de heridas, auto-trasplante, alo-trasplante, trasplante xeno, hipertensión arterial sistémica, talasemia, diabetes, cáncer o un trastorno inflamatorio, o una combinación de dos o más de los mismos, en un sujeto.

[0114] También se proporciona un polimorfo cristalino de la presente invención para su uso en la modulación de los niveles o la actividad de HIF en un sujeto.

[0115] También se proporciona un polimorfo cristalino de la presente invención para uso en el tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una afección asociada con el nivel de HIF o la actividad de HIF en un sujeto.

[0116] Se proporciona adicionalmente un polimorfo cristalino de la presente invención para uso en el tratamiento de la isquemia, anemia, o una enfermedad, un trastorno o una condición asociada con la isquemia o la anemia en un sujeto.

[0117] Sin embargo, también se prevé un polimorfo cristalino de la presente invención para uso en el tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una afección seleccionada entre isquemia, anemia, cicatrización de heridas, auto-trasplante, alo-trasplante, el trasplante xeno, presión alta sanguínea sistémica, talasemia, diabetes, cáncer o un trastorno inflamatorio, o una combinación de dos o más de los mismos, en un sujeto.

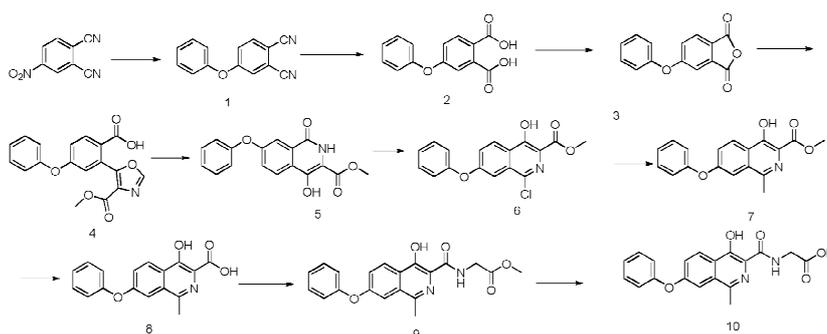
[0118] Todos los polimorfos cristalinos de la presente invención son aproximadamente puros.

[0119] El término "aproximadamente puro" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a al menos 85% en peso, preferiblemente al menos 95% en peso, más preferiblemente al menos 99% en peso del compuesto de Fórmula I existe en una forma cristalina de la presente invención, particularmente en las formas cristalinas de Forma III o Forma VI.

[0120] Los picos principales que se describen en los polimorfos cristalinos anteriores son reproducibles y están dentro del límite de error (el valor especificado $\pm 0,2$).

[0121] En la presente invención, "el patrón de difracción de polvo de rayos X que se muestra como en la Figura 1" se refiere al patrón de difracción de polvo de rayos X que muestran picos principales como en la Figura 1, en el que los picos principales se refieren a aquellos con la intensidad relativa superior a 10%, preferiblemente mayor que 30%, con respecto al pico más alto (con su intensidad relativa designada como 100%) en la Figura 1. Igualmente, en la presente invención, el patrón de difracción de polvo de rayos X mostrado como en la Figura 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 se refiere al patrón de difracción de rayos X en polvo que muestra picos principales como en la Figura 2, 3, 4, 5, 6 ó 7, en donde los picos principales se refieren a aquellos con la intensidad relativa mayor que 10%, preferiblemente mayor que 30%, con respecto al pico más alto (con su intensidad relativa designada como 100%) en la Figura 2, 3, 4, 5, 6 ó 7, respectivamente.

[0122] También se proporciona un método de preparación del compuesto de Fórmula I, como sigue,



- 5 **[0123]** La presente invención también proporciona un método de preparación de la forma cristalina III o forma cristalina VI del compuesto de Fórmula I. La cristalización del compuesto de la presente invención a partir de un sistema disolvente adecuado que comprende al menos un disolvente, se puede lograr por métodos de precipitación espontánea (evaporación), enfriamiento y/o adición de un antidisolvente (en el que el compuesto de la presente invención tiene una solubilidad relativamente más baja), con el fin de conseguir una sobre-saturación en un sistema disolvente.
- 10 **[0124]** La cristalización también se puede lograr mediante el uso o no uso de semillas de cristal que son adecuadas para la cristalización del compuesto de la presente invención.
- 15 **[0125]** La presente invención proporciona además una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más polimorfos cristalinos de la forma cristalina III o forma cristalina VI del compuesto de Fórmula I, y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente. La composición farmacéutica contiene 1% en peso - 99% en peso, preferiblemente 1% en peso - 70% en peso, más preferiblemente 10% en peso - 30% en peso de cualquier polimorfo cristalino de Forma III Cristalina o Forma VI Cristalina del compuesto de Fórmula I.
- 20 **[0126]** La presente invención también proporciona el uso de un polimorfo cristalino seleccionado de forma cristalina III y cristalina Forma VI del mismo, en la fabricación de un medicamento para modular el nivel de HIF o la actividad de HIF.
- 25 **[0127]** La presente invención también proporciona un uso de un polimorfo cristalino seleccionado de forma cristalina III y forma cristalina VI del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la isquemia, anemia, o una enfermedad, trastorno o afección asociada con la isquemia o la anemia.
- 30 **[0128]** Además, la presente invención también proporciona un uso de un polimorfo cristalino seleccionado de forma cristalina III y forma cristalina VI del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada entre isquemia, anemia, cicatrización de heridas, trasplante automático, alotrasplante, trasplante xeno, hipertensión sistémica, talasemia, diabetes, cáncer o un trastorno inflamatorio, o una combinación de dos o más de los mismos.
- 35 **[0129]** El término "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa aquí, se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno, es suficiente para afectar dicho tratamiento para la enfermedad, trastorno o síntoma. La "cantidad terapéuticamente eficaz" puede variar con el compuesto, la enfermedad, trastorno, y/o síntomas de la enfermedad o trastorno, gravedad de la enfermedad, trastorno, y/o síntomas de la enfermedad o trastorno, la edad del sujeto a ser tratado, y/o el peso del sujeto a tratar. Una cantidad apropiada en cualquier caso dado puede ser evidente para los expertos en la técnica o puede determinarse mediante experimentos de rutina. En el caso de la terapia de combinación, la "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad total de los objetos de combinación para el tratamiento eficaz de una enfermedad, un trastorno o una afección.
- 40 **[0130]** La composición farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención puede ser administrada por vía oral, inhalación, rectal, parenteral o tópica a un sujeto que necesita tratamiento. Para la administración oral, la composición farmacéutica puede ser una formulación sólida regular tal como comprimidos, polvo, gránulos, cápsulas y similares, una formulación líquida tal como agua o suspensión de aceite u otra formulación líquida tal como jarabe, solución, suspensión o similar; Para administración parenteral, la composición farmacéutica puede ser solución, solución acuosa, concentrado de suspensión oleosa, polvo liofilizado o similar. Preferiblemente, la formulación de la composición farmacéutica se selecciona entre comprimido, comprimido recubierto, cápsula, supositorio, pulverización nasal o inyección, más preferiblemente comprimido o cápsula. La composición farmacéutica puede ser una administración unitaria única con una dosificación precisa. Además, la composición farmacéutica puede comprender además ingredientes activos adicionales.
- 45 **[0131]** Todas las formulaciones de la composición farmacéutica de la presente invención se pueden producir por los métodos convencionales en el campo farmacéutico. Por ejemplo, el ingrediente activo puede mezclarse con uno o más excipientes, después para preparar la formulación deseada. El "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a vehículos farmacéuticos convencionales adecuados para la formulación farmacéutica deseada, por ejemplo: un diluyente, un vehículo tal como agua, diversos disolventes orgánicos, etc., una carga tal como almidón, sacarosa, etc.; un aglutinante tal como derivados de celulosa, alginatos, gelatina y polivinilpirrolidona (PVP); un agente humectante tal como glicerol; un agente desintegrante tal como agar, carbonato de calcio y bicarbonato sódico; un potenciador de la absorción tal como un compuesto de amonio cuaternario; un tensioactivo tal como hexadecanol; un vehículo de absorción tal como caolín y arcilla de jabón; un lubricante tal como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicol, etc. Además, la composición farmacéutica comprende otros excipientes farmacéuticamente aceptables tales como un agente descentralizado, un estabilizante, un espesante, un
- 50 **[0131]** Todas las formulaciones de la composición farmacéutica de la presente invención se pueden producir por los métodos convencionales en el campo farmacéutico. Por ejemplo, el ingrediente activo puede mezclarse con uno o más excipientes, después para preparar la formulación deseada. El "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a vehículos farmacéuticos convencionales adecuados para la formulación farmacéutica deseada, por ejemplo: un diluyente, un vehículo tal como agua, diversos disolventes orgánicos, etc., una carga tal como almidón, sacarosa, etc.; un aglutinante tal como derivados de celulosa, alginatos, gelatina y polivinilpirrolidona (PVP); un agente humectante tal como glicerol; un agente desintegrante tal como agar, carbonato de calcio y bicarbonato sódico; un potenciador de la absorción tal como un compuesto de amonio cuaternario; un tensioactivo tal como hexadecanol; un vehículo de absorción tal como caolín y arcilla de jabón; un lubricante tal como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicol, etc. Además, la composición farmacéutica comprende otros excipientes farmacéuticamente aceptables tales como un agente descentralizado, un estabilizante, un espesante, un
- 55 **[0131]** Todas las formulaciones de la composición farmacéutica de la presente invención se pueden producir por los métodos convencionales en el campo farmacéutico. Por ejemplo, el ingrediente activo puede mezclarse con uno o más excipientes, después para preparar la formulación deseada. El "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a vehículos farmacéuticos convencionales adecuados para la formulación farmacéutica deseada, por ejemplo: un diluyente, un vehículo tal como agua, diversos disolventes orgánicos, etc., una carga tal como almidón, sacarosa, etc.; un aglutinante tal como derivados de celulosa, alginatos, gelatina y polivinilpirrolidona (PVP); un agente humectante tal como glicerol; un agente desintegrante tal como agar, carbonato de calcio y bicarbonato sódico; un potenciador de la absorción tal como un compuesto de amonio cuaternario; un tensioactivo tal como hexadecanol; un vehículo de absorción tal como caolín y arcilla de jabón; un lubricante tal como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicol, etc. Además, la composición farmacéutica comprende otros excipientes farmacéuticamente aceptables tales como un agente descentralizado, un estabilizante, un espesante, un
- 60 **[0131]** Todas las formulaciones de la composición farmacéutica de la presente invención se pueden producir por los métodos convencionales en el campo farmacéutico. Por ejemplo, el ingrediente activo puede mezclarse con uno o más excipientes, después para preparar la formulación deseada. El "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a vehículos farmacéuticos convencionales adecuados para la formulación farmacéutica deseada, por ejemplo: un diluyente, un vehículo tal como agua, diversos disolventes orgánicos, etc., una carga tal como almidón, sacarosa, etc.; un aglutinante tal como derivados de celulosa, alginatos, gelatina y polivinilpirrolidona (PVP); un agente humectante tal como glicerol; un agente desintegrante tal como agar, carbonato de calcio y bicarbonato sódico; un potenciador de la absorción tal como un compuesto de amonio cuaternario; un tensioactivo tal como hexadecanol; un vehículo de absorción tal como caolín y arcilla de jabón; un lubricante tal como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicol, etc. Además, la composición farmacéutica comprende otros excipientes farmacéuticamente aceptables tales como un agente descentralizado, un estabilizante, un espesante, un
- 65 **[0131]** Todas las formulaciones de la composición farmacéutica de la presente invención se pueden producir por los métodos convencionales en el campo farmacéutico. Por ejemplo, el ingrediente activo puede mezclarse con uno o más excipientes, después para preparar la formulación deseada. El "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a vehículos farmacéuticos convencionales adecuados para la formulación farmacéutica deseada, por ejemplo: un diluyente, un vehículo tal como agua, diversos disolventes orgánicos, etc., una carga tal como almidón, sacarosa, etc.; un aglutinante tal como derivados de celulosa, alginatos, gelatina y polivinilpirrolidona (PVP); un agente humectante tal como glicerol; un agente desintegrante tal como agar, carbonato de calcio y bicarbonato sódico; un potenciador de la absorción tal como un compuesto de amonio cuaternario; un tensioactivo tal como hexadecanol; un vehículo de absorción tal como caolín y arcilla de jabón; un lubricante tal como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicol, etc. Además, la composición farmacéutica comprende otros excipientes farmacéuticamente aceptables tales como un agente descentralizado, un estabilizante, un espesante, un

agente complejante, un agente tampón, un agente potenciador de permeación, un polímero, aromáticos, un edulcorante y un tinte. Preferiblemente, el excipiente es adecuado para la formulación y el tipo de administración deseados.

5 **[0132]** El término "enfermedad" o "trastorno" o "condición" se refiere a cualquier enfermedad, malestar, síntomas o indicios.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

10 **[0133]**

Figura 1 muestra el patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina **I** del compuesto de Fórmula I

Figura 2 muestra el patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina **II** del compuesto de Fórmula I

15 **Figura 3** muestra el patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina **III** del compuesto de Fórmula I acuerdo con la invención

20 **La Figura 4** muestra el patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina **IV** del compuesto de Fórmula I

Figura 5 muestra el patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina **V** del compuesto de Fórmula I

25 **Figura 6** muestra el patrón de difracción de polvo de rayos X de la Forma Cristalina **VI** del compuesto de Fórmula I de acuerdo con la invención

Figura 7 muestra el patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina **VII** del compuesto de Fórmula I

30 **[0134]** Los patrones de polvo de difracción de rayos X (XRPD) mostrados en las Figuras 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 se generaron en un sistema de difracción de rayos X PANalítico con la consola Empyrean. Las posiciones de los picos de difracción fueron calibradas por el silicio de cristal único que tiene un valor 2θ de 28,443 grados. Se utilizó la radiación K-alfa de un tubo de rayos X de Cu LEF de Empyrean como la fuente de luz de la radiografía.

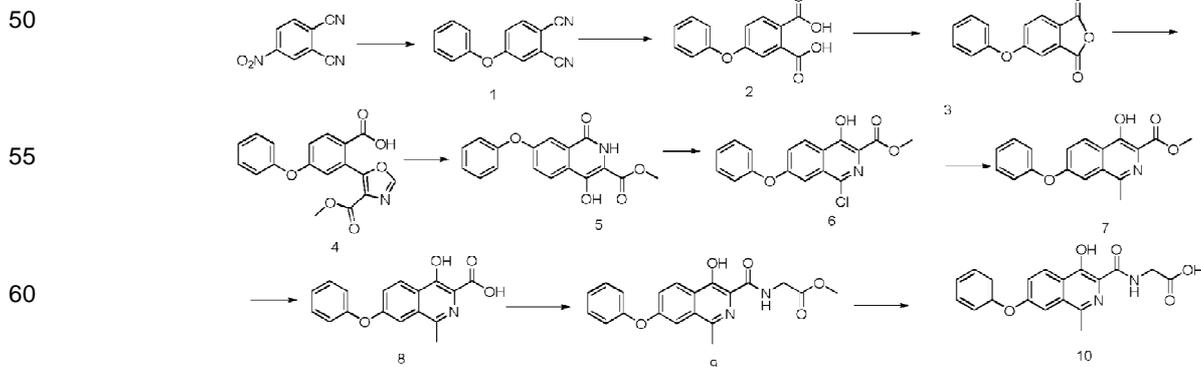
35 **EJEMPLOS**

[0135] La presente invención se ejemplifica adicionalmente, pero no se limita, por los siguientes ejemplos que ilustran la invención. En los ejemplos de la presente invención, las técnicas o métodos, a menos que se indique expresamente lo contrario, son técnicas o métodos convencionales en la técnica.

40 **Ejemplo 1**

Síntesis del compuesto de fórmula I

45 **[0136]**



Síntesis del Compuesto 1

65

[0137] En virtud de gas inerte (N₂), 4-nitro-o-ftalonnitrilo (9,2 g), fenol (5,0 g), K₂CO₃ (7,3 g) y DMSO (40 ml) se añadieron a un matraz, y se agitaron y se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 48 horas, después se calentaron a 60°C y se hicieron reaccionar durante 2 horas. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se filtró y el resultado sólido de color amarillo se secó para obtener 11,6 g del Compuesto 1.

5

Síntesis del Compuesto 2

[0138] 50% de solución de NaOH (25 ml) se añadió a la solución de metanol del Compuesto 1 (11,3 g). La solución se calentó a reflujo durante 48 horas hasta que la reacción se completó. A continuación se añadió HCl concentrado para ajustar el valor pH a 3. Se filtró el precipitado y se secó para obtener 10,5 g del compuesto 2.

10

Síntesis del Compuesto 3

[0139] El compuesto 2 (6,0 g) se disolvió en ácido acético glacial (60 ml) y anhídrido acético (60 ml) y se calentó a reflujo durante 3 h. El disolvente se retiró en un evaporador rotatorio para obtener el Compuesto 3.

15

Síntesis del Compuesto 4

[0140] Los compuestos 3 (6,0 g) y isocianoacetato de metilo (2,65 g) se disolvieron en THF (60 ml). Se añadió 3,54 g de DBU (CAS No. 6674-22-2) gota a gota a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después se extrajo con acetato de etilo en condiciones alcalinas para eliminar las impurezas, el valor pH de la fase acuosa se ajustó a 3 con HCl diluido. Se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó con Na₂SO₄ anhidro y se filtró, la fase orgánica resultante se separó por destilación en un evaporador rotatorio para obtener 9,0 g del compuesto 4.

20

25

Síntesis del Compuesto 5

[0141] El compuesto 4 (9,0 g) en CH₃OH se añadió en HCl concentrado y se calentó a 60°C durante 4 horas. La precipitación resultante se filtró para obtener 5,8 g de producto bruto. El producto se purificó adicionalmente por cromatografía para obtener 1,85 g del compuesto 5.

30

Síntesis del Compuesto 6

[0142] El compuesto 5 (1,77 g) en POCl₃ (10 ml) se calentó a aproximadamente 70°C y se hizo reaccionar durante 3 horas. Después se enfrió y se vertió en hielo. Después de que POCl₃ se descompuso totalmente, el precipitado resultante se filtró y se lavó con agua, para obtener 1,45 g del compuesto 6.

35

Síntesis del Compuesto 7

[0143] En virtud de atmósfera N₂, el Compuesto 6 (1,41 g), dioxano (20 ml), Pd[P(C₆H₅)₃]₄ (0,49 g), K₂CO₃ (1,78 g) y borano de trimetilo (0,54 g) se agitaron y se calentaron a reflujo durante 3 horas, después se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Después de la concentración, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó y se filtró, después se destiló en un evaporador rotatorio, seguido de purificación adicional por cromatografía, para obtener 0,42 g del compuesto 7.

40

45

Síntesis del compuesto 8

[0144] Se añadió el compuesto 7 (1,02 g) en la mezcla de etanol (10 ml) y 2N de NaOH (10 ml) y se calentó a reflujo durante 1,5 horas. Después de eliminar las impurezas por filtración, la mezcla resultante se destiló para eliminar el etanol en un evaporador rotatorio. A continuación, se filtró el precipitado amarillo pálido resultante, se lavó con agua y se secó para obtener 0,5 g del compuesto 8.

50

Síntesis del compuesto 9

[0145] El compuesto 8 (0,37 g), hidrocloreto de éster metílico de glicina (0,44 g) y 1,00 g de PyBOP (CAS No. 128625-52-5) se añadieron en diclorometano (15 ml), y después se añadió trietilamina (0,74 ml) y bis(isopropilo)etilamina (1,0 ml), se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la filtración, la fase orgánica se lavó con agua, se secó y se filtró, seguido por una evaporación rotatoria, y purificación adicional mediante una columna de gel de sílice, para obtener 0,29 g del compuesto 9.

55

60

Síntesis del Compuesto 10, el compuesto de Fórmula I

[0146] El Compuesto 9 (0,28 g) en THF se añadió en 1 N NaOH (5 ml) y se agitó y se hizo reaccionar durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de eliminar THF por una evaporación rotatoria, el valor de pH del residuo se ajustó a aproximadamente 3 con HCl diluido, se lavó adicionalmente con acetato de etilo, se filtró y se secó, para obtener 0,21 g del compuesto 10, el compuesto de Fórmula I.

65

Ejemplo 2**Preparación de la forma cristalina I del compuesto de Fórmula I**

[0147] El compuesto de fórmula I preparada a partir del método descrito en el Ejemplo 1 anterior, se disolvió en el disolvente mixto de metanol/MTBE (éter de terbutilo de metilo) a temperatura ambiente, seguido de una precipitación espontánea para obtener la Forma de Polimorfo deseada I, con el punto de fusión de 174-177°C.

Ejemplo 3**Preparación de la Forma cristalina II del compuesto de Fórmula I**

[0148] Una suspensión de cantidad en exceso del compuesto de fórmula I preparada a partir del método descrito en el Ejemplo 1 anterior, se agitó en el disolvente mixto de H₂O/acetonitrilo (3:1) o H₂O/etanol en la temperatura de ambiente o de 50°C al menos 48 horas, o en el disolvente mixto de metanol/H₂O a temperatura ambiente durante 48 horas, para obtener la forma cristalina deseada II, con el punto de 209 a 212°C de fusión.

Ejemplo 4**Preparación de la forma cristalina III del compuesto de Fórmula I**

[0149] El compuesto de Fórmula I preparada a partir del método descrito en el Ejemplo 1 anterior, se disolvió en el disolvente mixto de metanol/acetonitrilo a temperatura ambiente, seguido de una precipitación espontánea para obtener la forma cristalina deseada III de acuerdo con la invención.

[0150] O, una suspensión de cantidad en exceso del compuesto de Fórmula I preparada a partir del método descrito en el Ejemplo 1 anterior, se agitó en H₂O, CH₂ Cl₂, acetato de isopropilo (IPAc), acetato de etilo (EtOAc), o la mezcla de disolventes de IPAc/heptano o H₂O/acetona a 50°C durante 48 horas, para obtener la forma cristalina deseada III de acuerdo con la invención, con el punto de fusión de 198 a 200°C.

Ejemplo 5**Preparación de la Forma Cristalina IV del compuesto de la Fórmula I**

[0151] Una suspensión de cantidad en exceso del compuesto de fórmula I preparado a partir del método descrito en el Ejemplo 1 anterior, se agitó en MTBE, o la mezcla de disolventes de MTBE/heptano, IPAc/heptano, acetato de etilo/heptano o H₂O/acetona a temperatura ambiente durante 48 horas, para obtener la forma cristalina deseada IV.

[0152] O, una suspensión de cantidad en exceso del compuesto de fórmula I preparada a partir del método descrito en el Ejemplo 1 anterior, se agitó en el disolvente mixto de acetato de etilo/heptano a 50°C durante 48 horas, para obtener la forma cristalina deseada IV.

[0153] O, una suspensión de cantidad en exceso de la forma cristalina III como se ha preparado en el Ejemplo 4 se agitó en el disolvente mixto de H₂O/acetona a 50°C durante 12-14 días, para obtener la deseada forma cristalina IV, con el punto de fusión 204-207 °C.

Ejemplo 6**Preparación de la Forma Cristalina V del compuesto de Fórmula I**

[0154] Una suspensión de cantidad en exceso del compuesto de fórmula I preparada a partir del método descrito en el Ejemplo 1 anterior, se agitó en el disolvente mixto de MTBE/heptano a 50°C durante 48 horas, para obtener la deseada forma cristalina V; o, se añadió agua como anti-disolvente en la solución de metanol del compuesto de Fórmula I, para obtener la forma cristalina deseada V, con el punto de 190 a 193°C de fusión.

Ejemplo 7**Preparación de la Forma Cristalina VI del compuesto de Fórmula I**

[0155] Una suspensión de cantidad en exceso del compuesto de fórmula I preparada a partir del método descrito en el Ejemplo 1 anterior, se agitó en el disolvente mixto de acetonitrilo/H₂O (1:1) o THF/H₂O en temperatura ambiente de más de 48 horas, para obtener la forma cristalina deseada VI de acuerdo con la invención.

[0156] O, el compuesto de fórmula I preparada a partir del método descrito en el Ejemplo 1 anterior, se disolvió en el disolvente mixto de metanol/acetato de etilo a temperatura ambiente, seguida de una precipitación espontánea

usando Forma Cristalina IV como se ha preparado en el Ejemplo 5 como semillas de cristal para obtener la Forma Cristalina deseada VI de acuerdo con la invención, con el punto de fusión 200 a 203°C.

Ejemplo 8

Preparación de la Forma Cristalina VII del compuesto de Fórmula I

[0157] La Forma Cristalina V preparada a partir del método del Ejemplo 6 se calentó a 180°C, para obtener la Forma Cristalina deseada VII.

Ejemplo 9

Ensayo de actividad enzimática HIF-PHD2

[0158] La actividad de HIF-PHD2 se midió utilizando la tecnología TR-FRET homogénea (véase también, US2008/004817; Dao JH et al, Anal Biochem 2009, 384: 213-23.). A cada pocillo de una placa de 96 pocillos de 1/2 area se añadió solución 2 µL DMSO del compuesto de ensayo y 40 µL de tampón de ensayo (50 mM Tris pH7,4/0,01% de Tween-20/0,1 mg/ml BSA/1 mM ascorbato de sodio/20 µL/ml de catalasa/10 µM FeSO₄) que contiene 600 nM de longitud completa PHD2. Después de una preincubación de 30 min a temperatura ambiente, las reacciones enzimáticas se iniciaron mediante la adición de 8 µL de sustratos (concentraciones finales de 0,2 µM 2-oxoglutarato y 0,5 µM HIF-1α biotínico de péptido-DLDLEMLAPYIPMDDDFQL). Después de 2 horas a temperatura ambiente, las reacciones se terminaron y las señales se desarrollaron mediante la adición de una mezcla de 50 µL de enfriamiento/detección a una concentración final de 1 mM de orto-fenantrolina, 0,1 mM EDTA, 0,5 nM reactivo anti-(His)₆LANCE, 100 nM AF647-estreptavidina marcada, y 30 nM (His)₆BVS-complejo elonginB-elonginC. Se determinó la relación de las señales de fluorescencia en tiempo resuelto en 665 y 620 nm, y el porcentaje de inhibición se calculó con relación a una muestra de ejecución de control no inhibido en paralelo. Para el compuesto de Fórmula I preparado a partir del método descrito en el Ejemplo 1 anterior, la IC₅₀ se determinó que era alrededor de 2 µM.

Ejemplo 10

Determinación de la eritropoyetina de inducción (EPO) en ratones normales

[0159] Ratones machos de ocho semanas de edad C57BL/6 se dosificaron por vía oral con una suspensión de una forma cristalina del compuesto en 0,5% de CMC a 20, 60 y 100 mg/kg. Las muestras de sangre se obtuvieron a partir del plexo venoso orbital 6 horas después de la dosificación y se recogió el suero (véase también, Robinson A, et al, Gastroenterology. 2008, 134: 145-55; Hsieh MM, et al, Blood 2007, 110:2140-7). Las muestras se analizaron para la EPO por inmunoensayo basado en electroquimioluminiscencia (MSD) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las EPOs iniciadas cuando la forma cristalina VI en esta invención se utilizó en suspensión se determinó que eran de aproximadamente 6, 297 y por encima de 300 pliegues sobre la del grupo de vehículo sin inducción.

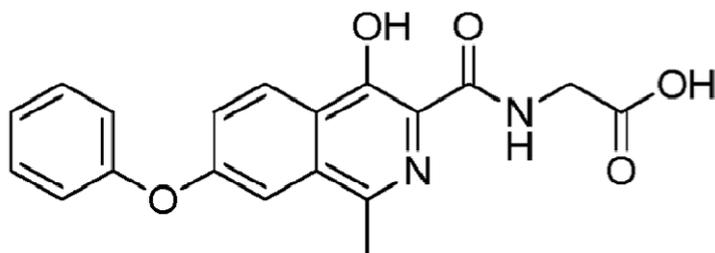
Ejemplo 11

Determinación de Estabilidad de formas cristalinas

[0160] 8,3 mg del compuesto de Fórmula I preparado a partir del método descrito en el Ejemplo 1 anterior se añadió a 1 ml de acetato de isopropilo, se agitó y se filtró. 9,6 mg de la Forma Cristalina IV y 1,97 mg de la Forma Cristalina VI divulgada en esta invención se añadieron a continuación a la solución y se agitaron a temperatura ambiente durante 36 horas. Después de la centrifugación y el secado, se determinó que la forma cristalina resultante era puramente la Forma Cristalina VI. Por tanto, se demostró que la Forma Cristalina VI era termodinámicamente la forma de cristal más estable en este estudio.

Reivindicaciones

1 Una forma cristalina III del compuesto de Fórmula I, **que se caracteriza** por el patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos característicos en ángulos de difracción 2θ de $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $26,2^\circ \pm 0,2^\circ$ y $26,9^\circ \pm 0,2^\circ$.

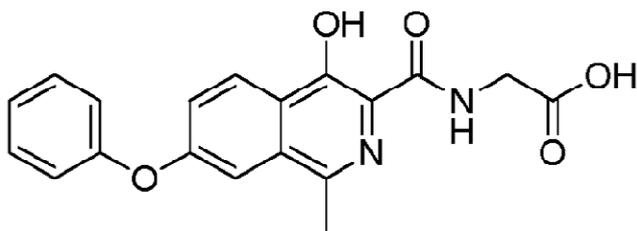
**Fórmula I**

2 La forma cristalina III de la reivindicación 1, **caracterizada por** el patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos característicos en ángulos de difracción 2θ de $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $26,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $26,9^\circ \pm 0,2^\circ$ y $28,9^\circ \pm 0,2^\circ$.

3 La forma cristalina III de la reivindicación 1, **caracterizada por** el patrón de difracción de polvo de rayos X que se muestra como en la Figura 3.

4 La forma cristalina III de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada por** un punto de fusión de 198 a 200°C.

5 Una forma cristalina VI del compuesto de Fórmula I, que se caracteriza por el patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos característicos en ángulos de difracción 2θ de $7,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,2^\circ \pm 0,2^\circ$ y $26,9^\circ \pm 0,2^\circ$.

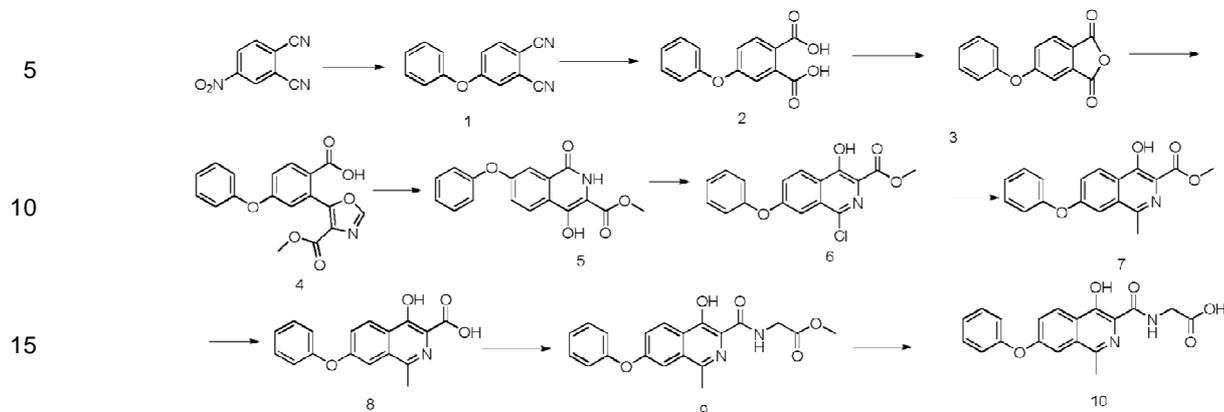
**Fórmula I**

6 La forma cristalina VI de la reivindicación 5, **caracterizada por** el patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos característicos en ángulos de difracción 2θ de $7,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,2^\circ \pm 0,2^\circ$ y $26,9^\circ \pm 0,2^\circ$.

7 La forma cristalina VI de la reivindicación 5, **caracterizada por** el patrón de difracción de polvo de rayos X que se muestra en la Figura 6.

8 La forma cristalina VI de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, **caracterizada por** un punto de fusión de 200 a 203°C.

9 Un método de preparación de la forma cristalina III de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende las etapas de disolver el compuesto de Fórmula I en el disolvente mixto de metanol/acetonitrilo a temperatura ambiente, seguido de una precipitación espontánea, y la recuperación del resultado de polimorfo cristalino, en el que el compuesto de Fórmula I se ha preparado en un procedimiento que comprende las etapas de:

**(a) Síntesis del Compuesto 1**

En el gas inerte, 4-nitro-o-ftalonitrilo, fenol, K_2CO_3 y DMSO se añadieron a un matraz, se agitaron y se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 45 a 50 horas, después se calentaron a $55^\circ C$ a $65^\circ C$ y se hicieron reaccionar durante 1,5 a 2,5 horas, después se enfriaron, se precipitaron y se filtraron para obtener el Compuesto 1;

(b) Síntesis del Compuesto 2

Compuesto 1 disuelto en CH_3OH se añadió en 40 a 60% de NaOH y se calienta a reflujo hasta que la reacción se había completado, a continuación, se añadió HCl concentrado para ajustar el valor de pH a 2,5 a 3,5, y el precipitado se filtró y se secó para obtener el Compuesto 2;

(c) Síntesis del Compuesto 3

Compuesto 2 se disolvió en ácido acético glacial y anhídrido acético y se calienta a reflujo hasta que la reacción se había completado, y el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio para obtener el Compuesto 3;

(d) Síntesis del Compuesto 4

Compuestos 3 y isocianoacetato de metilo disueltos en THF, se añadieron en DBU (1,8-Diazabicycloundec-7-eno) gota a gota a temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 a 1,5 horas. A temperatura ambiente, después se lavó con acetato de etilo en condiciones alcalinas para eliminar las impurezas, el valor pH de la fase acuosa se ajustó a 2,5 a 3,5 con HCl diluido, después se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua, seguido de secado con Na_2SO_4 anhidro y se filtró, el extracto resultante se separó por destilación en un evaporador rotatorio para obtener el Compuesto 4;

(e) Síntesis del Compuesto 5

Compuesto 4 en CH_3OH se añadió en HCl concentrado, después se calentó a $55^\circ C$ - $65^\circ C$ y se hizo reaccionar durante 3,5-4,5 horas, después la precipitación resultante se filtró y se purificó por cromatografía para obtener el Compuesto 5;

(f) Síntesis de Compuesto 6

Compuesto 5 se calentó a $65^\circ C$ a $75^\circ C$ en $POCl_3$ y se hizo reaccionar durante 2,5-3,5 horas, después se enfrió y se vertió en hielo, después de $POCl_3$ se descompuso totalmente, el precipitado resultante se filtró y se lavó con agua, para alcanzar el Compuesto 6;

(g) Síntesis del Compuesto 7

En el gas inerte, el Compuesto 6, dioxano, $Pd[P(C_6H_5)_3]_4$, K_2CO_3 y borano de trimetilo se mezclaron y se calentaron a reflujo y se agitaron durante 2,5 a 3,5 horas, después se agitó a temperatura ambiente durante 45 a 50 horas, después de la concentración, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó y se filtró, después se destiló en un evaporador rotatorio, seguido de purificación adicional por cromatografía, para obtener el Compuesto 7;

(h) Síntesis del Compuesto 8

Se añadió el compuesto 7 en una mezcla de etanol y 1,5 a 2,5N de NaOH y se sometió a reflujo durante 1 a 2 horas, después de la eliminación de las impurezas por filtración, la mezcla resultante se destiló para eliminar el etanol en un rotativo evaporador, se filtró a continuación el precipitado amarillo pálido resultante, se lavó con agua y se secó para obtener el compuesto 8;

(i) Síntesis del Compuesto 9

Compuesto 8, clorhidrato de éster metílico de glicina y PyBOP se añadieron en diclorometano y, a continuación se añadió trietilamina y bis(isopropilo)etilamina, se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 a 3,5 horas, después de la filtración, la fase orgánica se lavó con agua, se secó y se filtró, seguido por una evaporación rotatoria, y purificación adicional mediante una columna de gel de sílice, para obtener el Compuesto 9;

(j) Síntesis del Compuesto 10, el compuesto de Fórmula I

Compuesto 9 se añadió en THF en 0,5-1,5N de NaOH y se agitó durante 0,5 a 1,5 horas a temperatura

ambiente, después de la eliminación de THF por una evaporación rotatoria, el valor de pH del residuo se ajustó a aproximadamente 3 con HCl diluido, se lavó adicionalmente con acetato de etilo, se filtró y se secó, para obtener el Compuesto 10, el compuesto de Fórmula I.

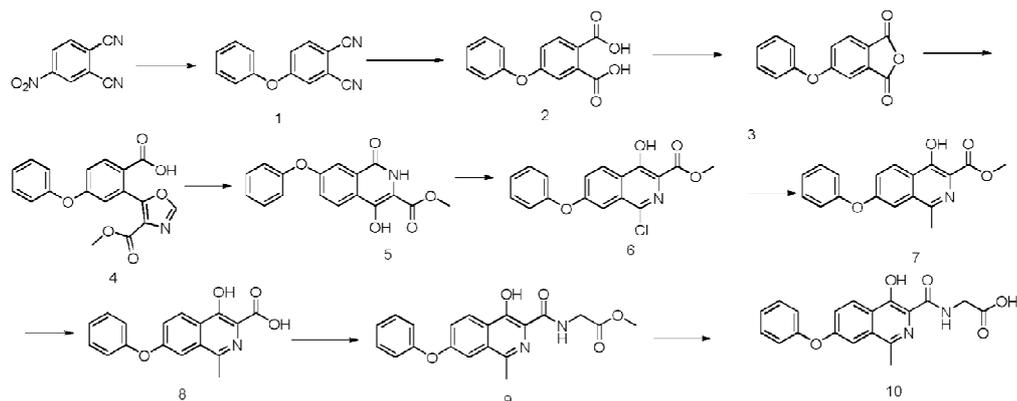
- 5 **10** Un método de preparación de la forma cristalina III de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende las etapas de cantidad de suspensión en exceso del compuesto de Fórmula I en H₂O, CH₂Cl₂, acetato de isopropilo, EtOAc, o el mezclado de disolvente de acetato de isopropilo/heptano a 50°C durante al menos 48 horas, y la recuperación del polimorfo cristalino resultante, en el que el compuesto de Fórmula I se ha preparado en un procedimiento que comprende las etapas de:

10

15

20

25



(a) Síntesis del compuesto 1

30 En el gas inerte, 4-nitro-o-ftalonitrilo, fenol, K₂CO₃ y DMSO se añadieron a un matraz, se agitaron y se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 45 a 50 horas, después se calentaron a 55°C a 65°C y se hicieron reaccionar durante 1,5-2,5 horas, después se enfriaron, se precipitaron, se filtraron para obtener el Compuesto 1;

(b) Síntesis del compuesto 2

35 Compuesto 1 disuelto en CH₃OH se añadió en un 40 a 60% de NaOH y se calienta a reflujo hasta que la reacción se había completado, a continuación, se añadió HCl concentrado para ajustar el valor de pH a 2,5 a 3,5, y el precipitado se filtró y se secó para obtener el Compuesto 2;

(c) Síntesis del compuesto 3

40 Compuesto 2 **se disolvió** en ácido acético glacial y anhídrido acético y se calienta a reflujo hasta que la reacción se había completado, y el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio para obtener el Compuesto 3;

40

(d) Síntesis del Compuesto 4

45 Compuestos 3 y isocianoacetato de metilo disueltos en THF se añadieron en DBU (1,8-Diazabicycloundec-7-eno) gota a gota a temperatura ambiente y se agitaron durante 0,5-1,5 horas a temperatura ambiente, después se lavaron con acetato de etilo en condiciones alcalinas para eliminar las impurezas, el valor pH de la fase acuosa se ajustó a 2,5 a 3,5 con HCl diluido, después se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua, seguido de secado con Na₂SO₄ anhidro y se filtró, el extracto resultante se separó por destilación en un evaporador rotatorio para obtener el Compuesto 4;

(e) Síntesis del Compuesto 5

50 Compuesto 4 en CH₃OH se añadió en HCl concentrado, después se calienta a 55°C a 65°C y se hizo reaccionar durante 3,5 a 4,5 horas, después la precipitación resultante se filtró y se purificó por cromatografía para obtener el Compuesto 5;

(f) Síntesis de Compuesto 6

55 Compuesto 5 se calentó a 65°C a 75°C en POCl₃ y se hizo reaccionar durante 2,5 a 3,5 horas, después se enfrió y se vertió en hielo, después POCl₃ se descompuso totalmente, el precipitado resultante se filtró y se lavó con agua, para alcanzar el Compuesto 6;

(g) Síntesis del compuesto 7

60 En el gas inerte, el Compuesto 6, dioxano, Pd[P(C₆H₅)₃]₄, K₂CO₃ y borano de trimetilo se mezclaron y se calentaron a reflujo y se agitaron durante 2,5-3,5 horas, después se agitaron a temperatura ambiente durante 45 a 50 horas, después de la concentración, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó y se filtró, después se destiló en un evaporador rotatorio, seguido de purificación adicional por cromatografía, para obtener el Compuesto 7;

(h) Síntesis del compuesto 8

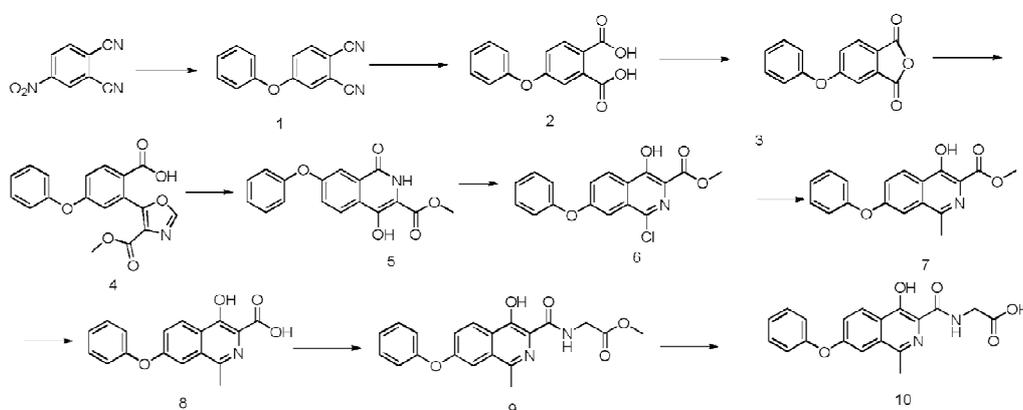
65 Se añadió el compuesto 7 en una mezcla de etanol y 1,5 a 2,5N de NaOH y se sometió a reflujo durante 1 a 2 horas, después de la eliminación de las impurezas por filtración, la mezcla resultante se destiló para eliminar el etanol en un evaporador rotatorio, el precipitado de color amarillo pálido resultante después se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener el compuesto 8;

(i) Síntesis del compuesto 9

Compuesto 8, se añadieron clorhidrato de éster de metilo de glicina y PyBOP en diclorometano y, a continuación se añadió trietilamina y bis(isopropilo)etilamina, se agitó a temperatura ambiente durante 2,5-3,5 horas, después de la filtración, la fase orgánica se lavó con agua, se secó y se filtró, seguido de una evaporación rotatoria, y purificación adicional mediante una columna de gel de sílice, para obtener el Compuesto 9;

(j) Síntesis del compuesto 10, el compuesto de Fórmula I Compuesto 9 en THF se añadió en 0,5 a 1,5N de NaOH y se agitó durante 0,5 a 1,5 horas. a temperatura ambiente, después de la eliminación de THF por una evaporación rotatoria, el valor de pH del residuo se ajustó a aproximadamente 3 por HCl diluido, se lavó adicionalmente con acetato de etilo, se filtró y se secó, para obtener el Compuesto 10, el compuesto de Fórmula I.

11. Un método de preparación de la forma cristalina VI de una cualquiera de las reivindicaciones 5-8, que comprende las etapas de suspendiendo cantidad en exceso del compuesto de Fórmula I en el disolvente mixto de acetonitrilo/H₂O (1:1) o THF/H₂O a temperatura ambiente durante al menos 48 horas, y la recuperación del polimorfo cristalino como resultado, en el que el compuesto de Fórmula I se ha preparado en un procedimiento que comprende las etapas de:



(a) Síntesis del Compuesto 1

En el gas inerte, 4-nitro-o-ftalonitrilo, fenol, K₂CO₃ y DMSO se añadieron a un matraz, se agitaron y se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 45 a 50 horas, después de calentarse a 55°C a 65°C y se hicieron reaccionar durante 1,5 a 2,5 horas, después se enfriaron, se precipitaron, se filtraron para obtener el Compuesto 1;

(b) Síntesis del Compuesto 2

Compuesto 1 disuelto en CH₃OH se añadió en 40 a 60% de NaOH y se calienta a reflujo hasta que la reacción se había completado, a continuación, se añadió HCl concentrado para ajustar el valor de pH a 2,5 a 3,5, y el precipitado se filtró y se secó para obtener el Compuesto 2;

(c) Síntesis del Compuesto 3

Compuesto 2 se disolvió en ácido acético glacial y anhídrido acético y se calienta a reflujo hasta que la reacción se había completado, y el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio para obtener el Compuesto 3;

(d) Síntesis del Compuesto 4

Compuestos 3 y isocianoacetato de metilo disueltos en THF se añadieron en DBU (1,8-Diazabicycloundec-7-eno) gota a gota a temperatura ambiente y se agitaron durante 0,5-1,5 horas a temperatura ambiente, después se lavaron con acetato de etilo en condiciones alcalinas para eliminar las impurezas, el valor pH de la fase acuosa se ajustó a 2,5 a 3,5 con HCl diluido, después se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua, seguido de secado con Na₂SO₄ anhidro y se filtró, el extracto resultante se separó por destilación en un evaporador rotatorio para obtener el Compuesto 4;

(e) Síntesis del Compuesto 5

Compuesto 4 en CH₃OH se añadió en HCl concentrado, después se calienta a 55°C a 65°C y se hizo reaccionar durante 3,5-4,5 horas, después la precipitación resultante se filtró y se purificó por cromatografía para obtener el Compuesto 5;

(f) Síntesis de Compuesto 6

Compuesto 5 se calentó a 65°C a 75°C en POCl₃ y se hizo reaccionar durante 2,5-3,5 horas, después se enfrió y se vertió en hielo, después POCl₃ se descompuso totalmente, el precipitado resultante se filtró y se lavó con agua, para llegar al Compuesto 6 ;

(g) Síntesis del Compuesto 7

En el gas inerte, el Compuesto 6, dioxano, Pd[P(C₆H₅)₃]₄, K₂CO₃ y borano de trimetilo se mezclaron y se calentaron a reflujo y se agitaron durante 2,5-3,5 horas, después se agitaron a temperatura ambiente durante 45 a 50 horas, después de la concentración, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó y se filtró, después se destiló en un evaporador rotatorio, seguido de purificación adicional por

cromatografía, para obtener el Compuesto 7;

(h) Síntesis del compuesto 8

Compuesto 7 se añadió en una mezcla de etanol y 1,5-2,5N de NaOH y se sometió a reflujo durante 1 a 2 horas, después de la eliminación de las impurezas por filtración, la mezcla resultante se destiló para eliminar el etanol en un evaporador rotatorio, el precipitado de color amarillo pálido resultante después se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener el compuesto 8;

(i) Síntesis del compuesto 9

Compuesto 8, se añadieron glicina clorhidrato de éster de metilo y PyBOP en diclorometano y, a continuación trietilamina y bis(isopropilo)etilamina se añadió, se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 a 3,5 horas, después de la filtración, la fase orgánica se lavó con agua, se secó y se filtró, seguido de una evaporación rotatoria, y purificación adicional mediante una columna de gel de sílice, para obtener el Compuesto 9;

(j) Síntesis del compuesto 10, el compuesto de Fórmula I Compuesto 9 en THF se añadió en 0,5 a 1,5N de NaOH y se agitó durante 0,5 a 1,5 horas a temperatura ambiente, después de la eliminación de THF por una evaporación rotatoria, el valor de pH del residuo se ajustó a aproximadamente 3 con HCl diluido, se lavó adicionalmente con acetato de etilo, se filtró y se secó, para obtener el Compuesto 10, el compuesto de Fórmula I.

12 Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina III de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o la forma cristalina VI de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente.

13 La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en la que la forma cristalina III de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o la forma cristalina VI de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8 tiene una pureza de \geq 85% en peso.

14 La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en la que la forma cristalina III de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o la forma cristalina VI de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8 tiene una pureza de \geq 99% en peso.

15 La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en la que la composición comprende 1% en peso a 99% en peso de la forma cristalina III de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o la forma cristalina VI de cualquiera de las reivindicaciones 5-8.

16 La forma cristalina III de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 de una forma cristalina VI de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8 para su uso en el tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una afección asociada con el nivel de HIF o la actividad de HIF.

17 La forma cristalina III de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una forma cristalina VI de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8 para su uso en el tratamiento de la isquemia, anemia, o una enfermedad, un trastorno o una condición asociada con la isquemia o la anemia.

18 La forma cristalina III de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una forma cristalina VI de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8 para su uso en el tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una afección seleccionada entre isquemia, anemia, cicatrización de heridas, auto-trasplante, trasplante de asignación, trasplante xeno, hipertensión arterial sistémica, talasemia, diabetes, cáncer o un trastorno de inflamación, o una combinación de dos o más de los mismos, en un sujeto.

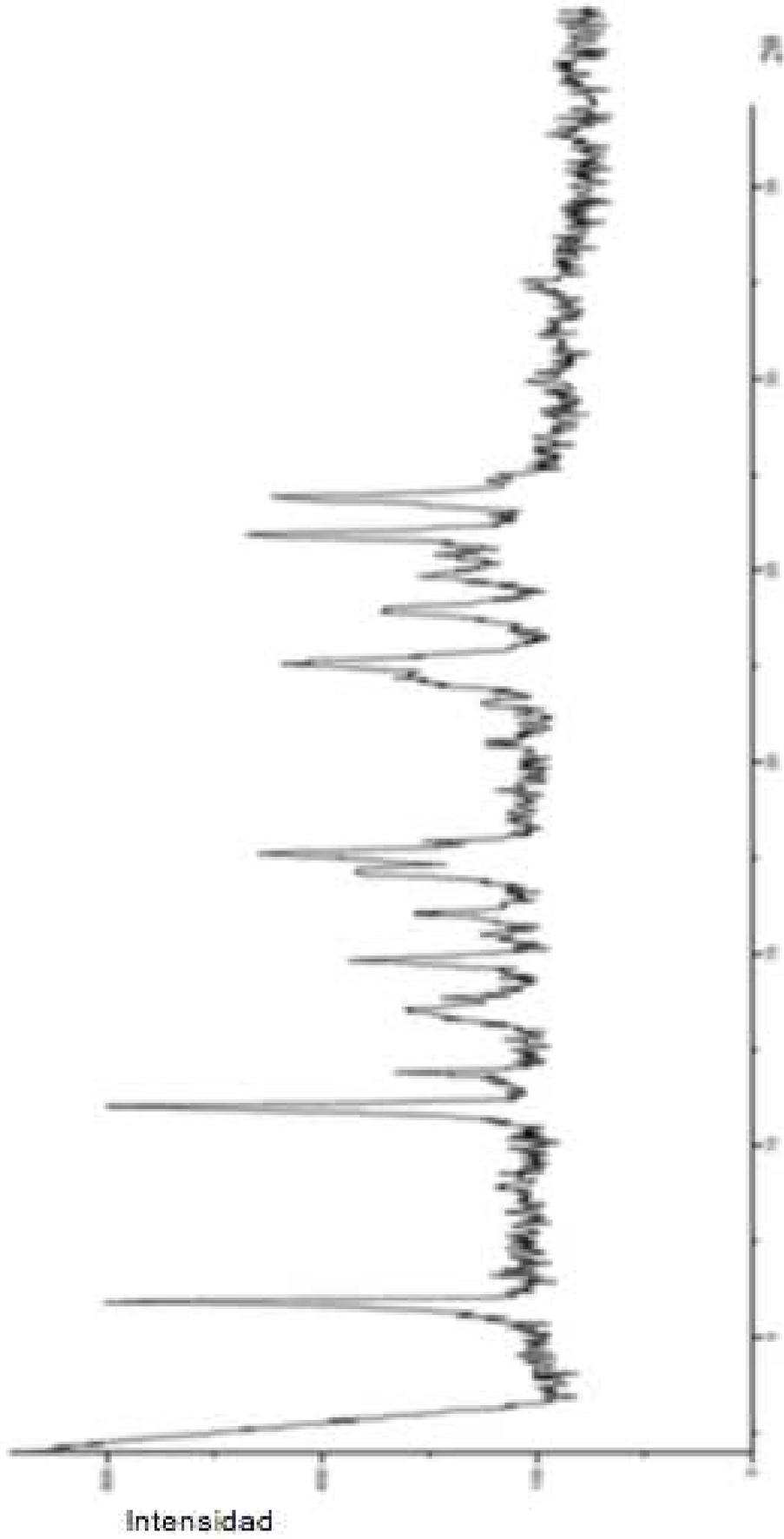


Figura 1

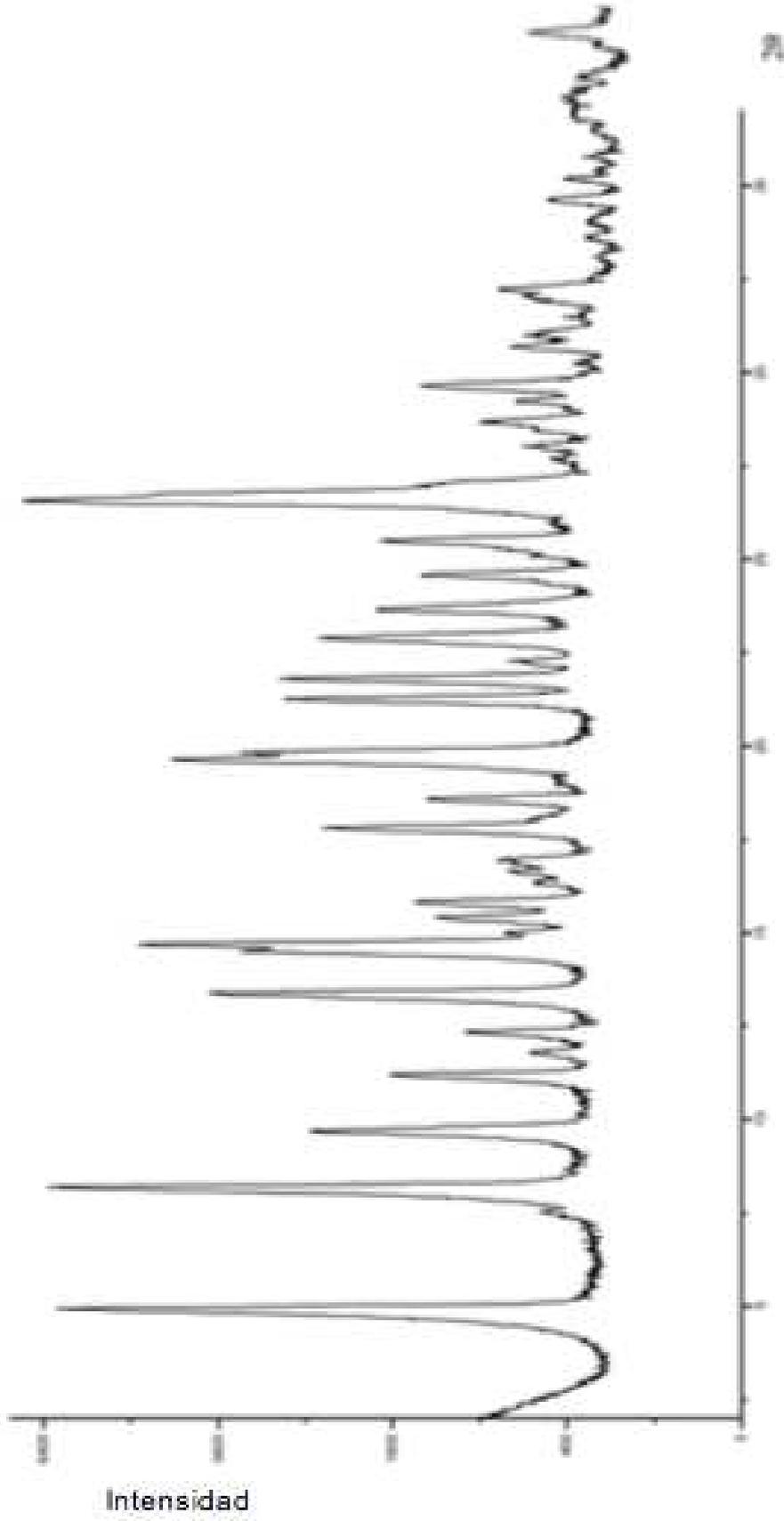


Figura 2

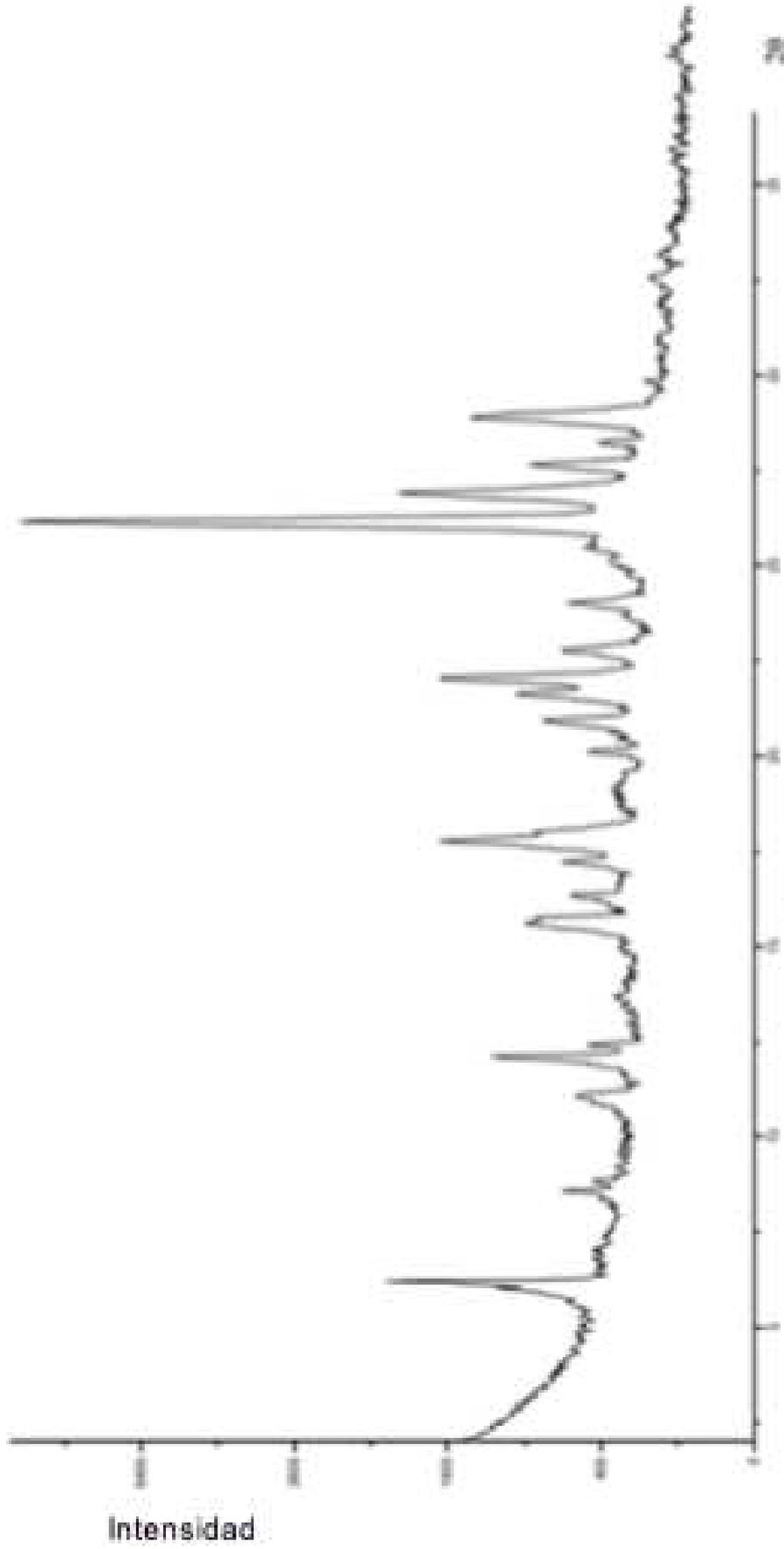


Figura 1

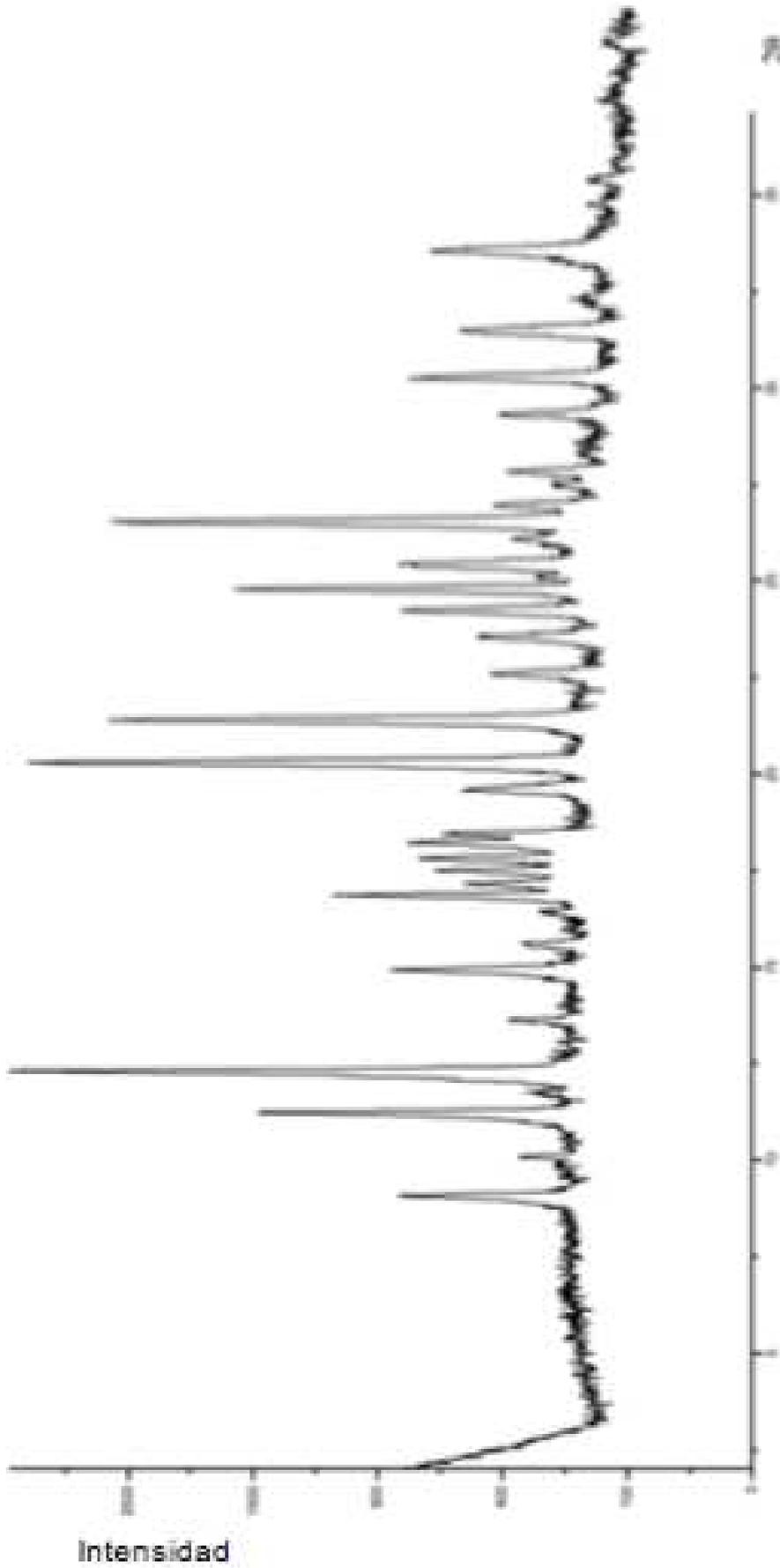


Figura 4

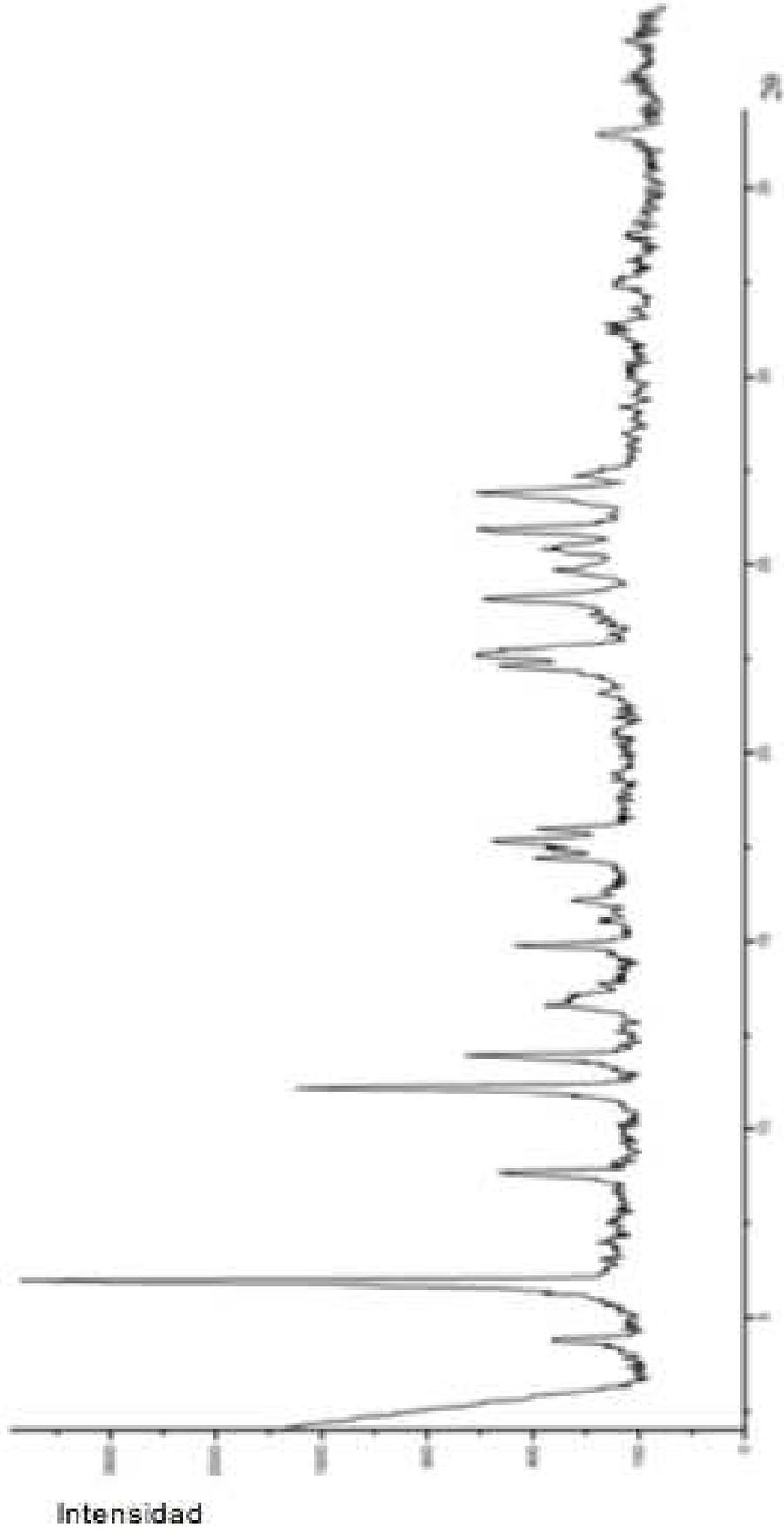


Figura 3

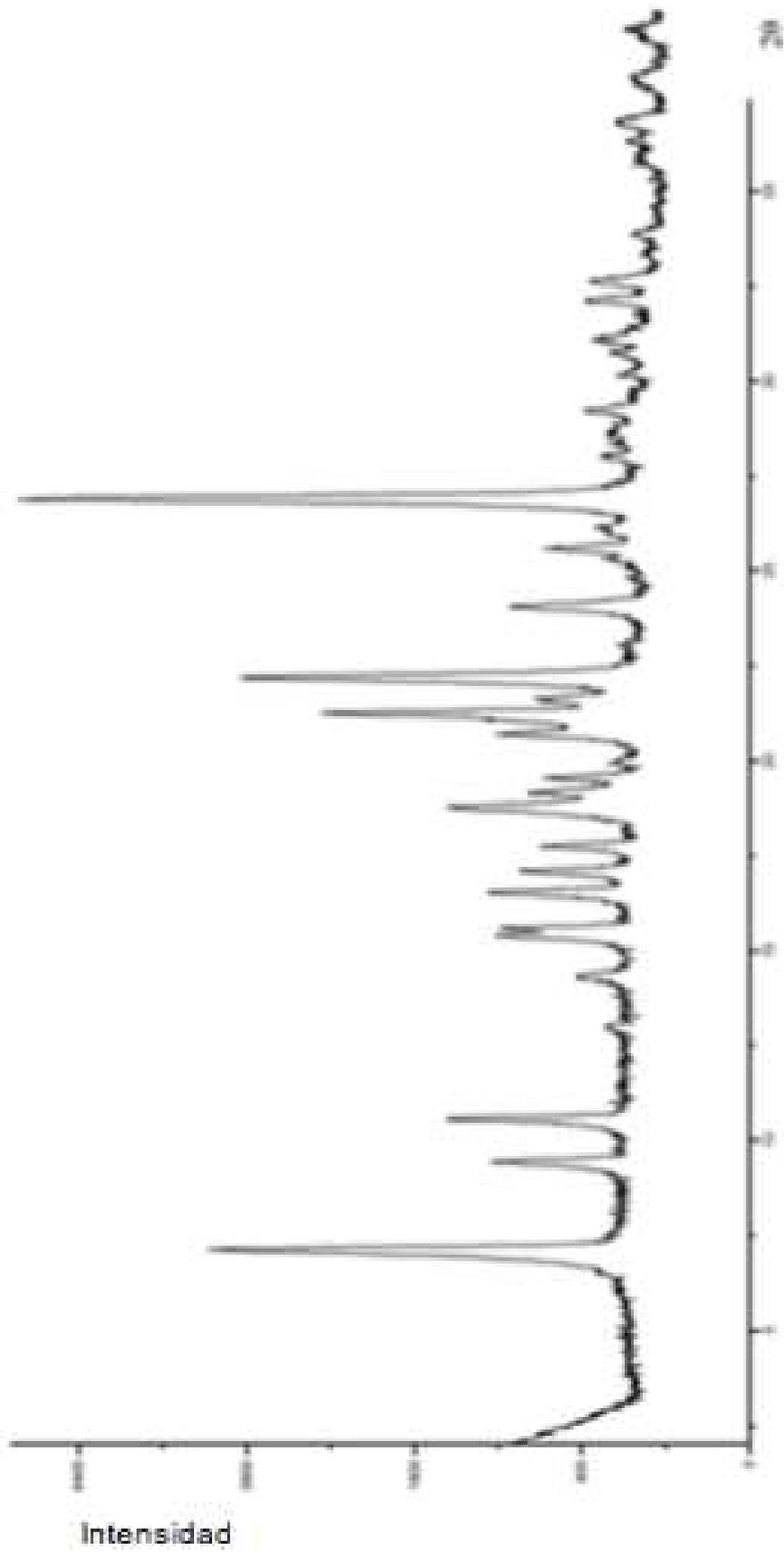


Figura 6

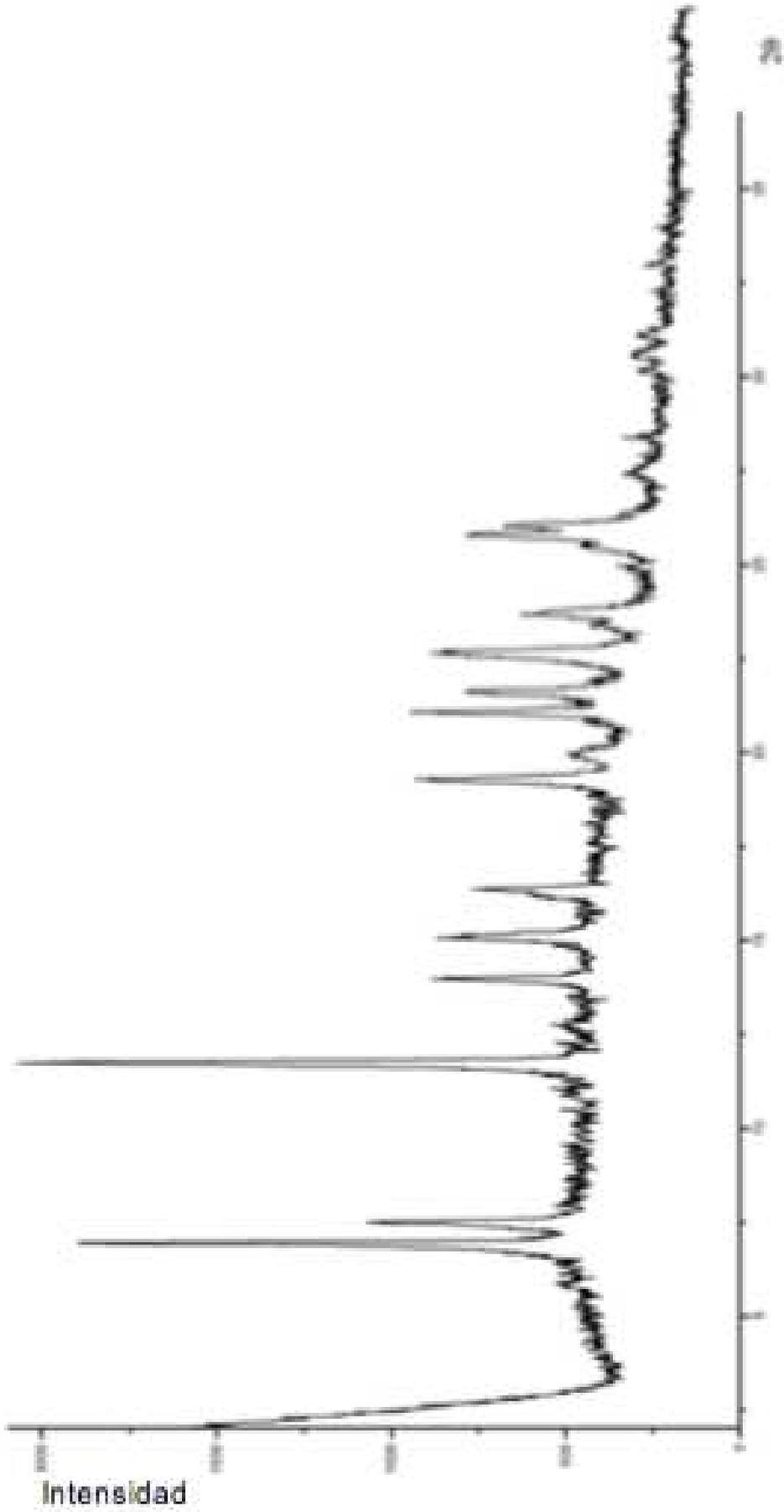


Figure 7