

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 689 430**

51 Int. Cl.:

C07D 217/26 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.07.2013 PCT/US2013/050539**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.01.2014 WO14014835**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.07.2013 E 13740185 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018 EP 2872488**

54 Título: **Formas cristalinas de un inhibidor de prolil hidroxilasa**

30 Prioridad:

16.07.2012 US 201261672191 P

22.02.2013 US 201361768297 P

07.06.2013 US 201361832566 P

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

14.11.2018

73 Titular/es:

**FIBROGEN, INC. (100.0%)
409 Illinois Street
San Francisco, CA 94158, US**

72 Inventor/es:

**WITSCHI, CLAUDIA;
PARK, JUNG MIN;
THOMPSON, MICHAEL, D.;
MARTINELLI, MICHAEL, JOHN;
YEOWELL, DAVID, A. y
AREND, MICHAEL, P.**

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 2 689 430 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).

DESCRIPCION

Formas cristalinas de un inhibidor de prolil hidroxilasa

5 Campo

La presente descripción se refiere a formas sólidas cristalinas de ácido [(4-hidroxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético, el proceso de preparación de las formas, y composiciones farmacéuticas y métodos de uso de las mismas.

10

Estado de la Técnica

Un compuesto puede existir en una o más formas cristalinas. Las formas cristalinas de una sustancia farmacológica pueden tener diferentes propiedades físicas, incluyendo punto de fusión, solubilidad, velocidad de disolución, propiedades ópticas y mecánicas, presión de vapor, higroscopicidad, forma de partícula, densidad y fluidez. Estas propiedades pueden tener un efecto directo en la capacidad de procesar y/o fabricar un compuesto como un producto farmacéutico. Las formas cristalinas también pueden mostrar diferentes estabilidades y biodisponibilidad. La forma cristalina más estable de un producto farmacológico se elige a menudo durante el desarrollo del fármaco en base al potencial mínimo para la conversión a otra forma cristalina y a su mayor estabilidad química. Para asegurar la calidad, la seguridad y la eficacia de un producto farmacológico, es importante elegir una forma cristalina que sea estable, se fabrique de manera reproducible, y tenga propiedades fisicoquímicas favorables.

15

20

25

El ácido [(4-hidroxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético (en lo sucesivo, el Compuesto A) es un potente inhibidor de la prolil hidroxilasa del factor inducible por hipoxia (HIF), como se describe en la Patente de estados Unidos N° 7.323.475. Los inhibidores de prolil hidroxilasa de HIF son útiles para aumentar la estabilidad y/o actividad de HIF, y son útiles, entre otras cosas, para tratar y prevenir trastornos asociados con HIF, incluyendo anemia, isquemia e hipoxia.

30 SUMARIO

La presente divulgación cumple estas necesidades y otras proporcionando formas cristalinas de Compuesto A, sales y solvatos. La presente divulgación también proporciona una forma amorfa del Compuesto A. La presente divulgación también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden formas amorfas o una o más formas cristalinas del Compuesto A. La divulgación también proporciona procedimientos para elaborar las formas sólidas amorfas y cristalinas y los métodos para usarlas en el tratamiento y prevención de trastornos asociados con HIF, incluyendo afecciones que implican, isquemia e hipoxia.

35

40

Por tanto, una realización proporcionada es ácido [(4-hidroxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético cristalino (Compuesto A Forma A) caracterizado por un difractograma de rayos X de polvo que comprende los siguientes picos: 8,5, 12,8, 16,2, 21,6, 22,9, y 27,4 °2θ ± 0,2 °2θ.

45

También se divulga el hemihidrato de ácido [(4-hidroxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]acético cristalino (Compuesto A Forma B) caracterizado por un difractograma de rayos X de polvo que comprende los siguientes picos: 4,2, 8,3 y 16,6 °2θ ± 0,2 °2θ.

50

También se divulga el solvato de hexafluoropropan-2-ol de ácido [(4-hidroxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético cristalino (Compuesto A Forma C) caracterizado por un difractograma de rayos X de polvo que comprende los siguientes picos: 4,5, 13,7 y 16,4 °2θ ± 0,2 °2θ.

55

También se divulga el solvato de DMSO:agua de ácido [(4-hidroxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético cristalino (Compuesto A Forma D) caracterizado por un difractograma de rayos X de polvo que comprende los siguientes picos: 8,4, 8,5 y 16,8 °2θ ± 0,2 °2θ.

60

También se divulga la sal de sodio del ácido [(4-hidroxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético cristalino (sal de sodio del Compuesto A) caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que comprende los siguientes picos: 5,3, 16,0 y 21,6 °2θ ± 0,2 °2θ.

También se divulga la sal de L-arginina de ácido [(4-hidroxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético cristalino (sal de L-arginina del Compuesto A) caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que comprende los siguientes picos: 20,8, 21,8 y 25,4 °2θ ± 0,2 °2θ.

65

También se divulga la sal de L-lisina de ácido [(4-hidroxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético cristalino (sal de L-lisina del Compuesto A) caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que comprende los siguientes picos: 19,8, 20,7 y 21,2 °2θ ± 0,2 °2θ.

5 También se divulga la sal de etanolamina de ácido [(4-hidroxi-1-metil-7-fenoxy-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético cristalino (sal de etanolamina del Compuesto A) caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que comprende los siguientes picos: 21,8, 22,7 y 27,1 °2θ ± 0,2 °2θ.

También se divulga la sal de dietanolamina de ácido [(4-hidroxi-1-metil-7-fenoxy-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético (sal de dietanolamina del Compuesto A) caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que comprende los siguientes picos: 16,9, 23,7 y 25,0 °2θ ± 0,2 °2θ.

10 También se divulga la sal de trometamina de ácido [(4-hidroxi-1-metil-7-fenoxy-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético cristalino (sal de trometamina del Compuesto A) caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que comprende los siguientes picos: 10,1, 14,2 y 21,1 °2θ ± 0,2 °2θ.

15 También se divulga el ácido [(4-hidroxi-1-metil-7-fenoxy-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético amorfo (Compuesto A amorfo).

También se divulga la sal de potasio del ácido [(4-hidroxi-1-metil-7-fenoxy-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético sustancialmente amorfo (sal de potasio del Compuesto A).

20 Otra realización proporcionada más está dirigida a una composición farmacéutica que comprende la Forma A del Compuesto A, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 Adicionalmente, la divulgación proporciona en una realización la Forma A del Compuesto A para su uso en un método para tratar, pretratar o retrasar la aparición o la progresión de una afección mediada, por lo menos en parte, por el factor inducible por hipoxia (HIF). El método comprende administrar a un paciente con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma A del Compuesto A.

30 También se proporciona la Forma A del Compuesto A para su uso en un método para tratar, pretratar o retrasar la aparición o la progresión de una afección mediada por lo menos en parte por eritropoyetina (EPO), que comprende administrar a un paciente con necesidad de ello, una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma A del Compuesto A.

35 También se proporciona la Forma A del Compuesto A para su uso en un método para tratar, pretratar o retrasar la aparición o la progresión de la anemia, que comprende administrar a un paciente con necesidad de ello, una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma A del compuesto A.

40 También se proporciona la Forma A del Compuesto A para su uso en un método para inhibir la actividad de una enzima hidroxilasa de HIF, el método comprendiendo poner en contacto la enzima hidroxilasa de HIF y una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma A del Compuesto A.

40 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La **FIG. 1** es un patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma A del Compuesto A.

45 La **FIG. 2** es una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma A del Compuesto A.

La **FIG. 3** es un patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma B del Compuesto A (parte inferior) representado con un patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma A del Compuesto A (parte superior).

50 La **FIG. 4** es un análisis termogravimétrico (TGA) (parte superior) y una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) (parte inferior) de la Forma B del Compuesto A.

55 La **FIG. 5** es un patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma C del Compuesto A (parte inferior) representado con un patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma A del Compuesto A (parte superior).

60 La **FIG. 6** es una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) (parte superior) y un análisis termogravimétrico (TGA) (parte inferior) de la forma C del compuesto A.

La **FIG. 7** es un patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma D del Compuesto A.

65 La **FIG. 8** es un análisis termogravimétrico (TGA) (parte superior) y una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) (parte inferior) de la Forma D del Compuesto A.

- La **FIG. 9** es un patrón de difracción de rayos X de polvo de la sal de sodio del Compuesto A aislada (parte inferior) y a 40° C/75% de HR (parte superior).
- 5 La **FIG. 10** es un análisis termogravimétrico (TGA) (parte superior) y una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) (parte inferior) de la sal de sodio del Compuesto A.
- La **FIG. 11** es un patrón de difracción de rayos X de polvo de la sal de L-arginina del Compuesto A como aislado (parte inferior) y a 40° C/75% de HR (parte superior).
- 10 La **FIG. 12** es un análisis termogravimétrico (TGA) (parte superior) y una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) (parte inferior) de la sal de L-arginina del Compuesto A.
- La **FIG. 13** es un patrón de difracción de rayos X de polvo de la sal de L-lisina del Compuesto A como aislado (parte inferior) y a 40° C/75% de HR (parte superior).
- 15 La **FIG. 14** es un análisis termogravimétrico (TGA) (parte superior) y una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) (parte inferior) de la sal de L-lisina del Compuesto A.
- La **FIG. 15** es un patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma A del Compuesto A (parte inferior), patrón 1 de la sal de etanolamina del Compuesto A aislado como (segundo en la parte inferior), patrón 3 de la sal de etanolamina del Compuesto A a 40°C/75% de HR (parte media), patrón 2 de sal de etanolamina del Compuesto A como aislado (segundo a l aparte superior), y patrón 2 de la sal de etanolamina del Compuesto A a 40°C/75% de HR (parte superior).
- 20 La **FIG. 16** es un análisis termogravimétrico (TGA) (parte superior) y una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) (parte inferior) de la sal de etanolamina del Compuesto A.
- 25 La **FIG. 17** es un patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma A del Compuesto A (parte inferior), patrón 1 de sal de dietanolamina del Compuesto A de acetona (segundo en la parte inferior), patrón 1 de sal de dietanolamina del Compuesto A de THF (segundo en la parte superior) y sal de dietanolamina del Compuesto A a 40° C/75% de HR (patrón 2, parte superior).
- 30 La **FIG. 18** es un análisis termogravimétrico (TGA) (parte superior) y una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) (parte inferior) de la sal de dietanolamina del Compuesto A.
- 35 La **FIG. 19** es un patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma A del Compuesto A (parte inferior), y la sal de trometamina del Compuesto A como aislad (parte media) y a 40°C/75% de HR (parte superior).
- La **FIG. 20** es un análisis termogravimétrico (TGA) (parte superior) y una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) (parte inferior) de la sal de trometamina del Compuesto A.
- 40 La **FIG. 21** es un patrón de difracción de rayos X de polvo de la sal de potasio del Compuesto A como aislado (parte inferior) y a 40° C/75% de HR (parte superior).
- 45 La **FIG. 22** es un análisis termogravimétrico (TGA) (parte superior) y una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) (parte inferior) de la sal de potasio del Compuesto A.
- La **FIG. 23** es un patrón de difracción de rayos X de polvo del Compuesto A amorfo.
- 50 La **FIG. 24** es el análisis termogravimétrico (TGA) de la Forma A del Compuesto A.
- La **FIG. 25** es un patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma A del Compuesto A (parte inferior), y la sal de ácido clorhídrico del Compuesto A como aislado (parte media) y a 40° C/75% de HR (parte superior).
- 55 La **FIG. 26** es un análisis termogravimétrico (TGA) (parte superior) y una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) (parte inferior) de la sal de ácido clorhídrico del Compuesto A.
- La **FIG. 27** es un patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma A del Compuesto A (parte inferior) y la sal de ácido sulfúrico del Compuesto A como aislado (parte media) y a 40°C/75% de HR (parte superior).
- 60 La **FIG. 28** es un análisis termogravimétrico (TGA) (parte superior) y una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) (parte inferior) de la sal de ácido sulfúrico del Compuesto A.
- 65 La **FIG. 29** es un patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma A del Compuesto A (parte inferior), patrón 1 de la sal de ácido metanosulfónico del Compuesto A como aislado (segundo en la parte inferior) y a

40°C/75% de HR (parte media), y patrón 2 de la sal del ácido metanosulfónico del Compuesto A como aislado (segundo en la parte superior) y a 40° C/75% de HR (parte superior).

5 La FIG. 30 es un análisis termogravimétrico (TGA) (parte superior) y una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) (parte inferior) de la sal del ácido metanosulfónico del Compuesto A.

10 La FIG. 31 es un patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma A del Compuesto A (parte inferior), sal de bis trietilamina del Compuesto A como aislado (parte media) y sal de bis trietilamina del Compuesto A a 40° C/75% de HR (parte superior).

15 La FIG. 32 es un análisis termogravimétrico (TGA) (parte superior) y una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) (parte inferior) de la sal de bis trietilamina del Compuesto A.

La FIG. 33 es un patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma A del Compuesto A (parte inferior), y la sal hemicálcica del Compuesto A (segunda cosecha) a 40° C/75% de HR (parte superior).

20 La FIG. 34 es un análisis termogravimétrico (TGA) (parte superior) y una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) (parte inferior) de la sal hemicálcica del Compuesto A.

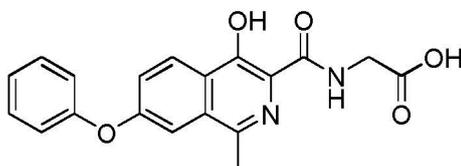
La FIG. 35 es un patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma A del Compuesto A (parte inferior), y la sal de hemimagnesio del Compuesto A (segunda cosecha) a 40°C/75% de HR (parte superior).

25 La FIG. 36 es una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la sal de hemimagnesio del Compuesto A.

La FIG. 37 es la configuración molecular de la Forma A del Compuesto A.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

30 El compuesto ácido [(4-hidroxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético (Compuesto A) es un potente inhibidor de la prolil hidroxilasa del factor inducible por la hipoxia (HIF) y tiene la fórmula siguiente:



Compuesto A.

40 La presente divulgación proporciona formas cristalinas del Compuesto A, sales del Compuesto A y solvatos del Compuesto A. La presente divulgación también proporciona una forma amorfa del Compuesto A. La presente divulgación también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden formas amorfas o cristalinas del Compuesto A. La divulgación también proporciona procesos para elaborar formas sólidas amorfas y cristalinas y métodos para usarlas para tratar y prevenir trastornos asociados con HIF incluyendo afecciones que implican anemia, isquemia e hipoxia.

Antes de analizar con más detalle, se definirán los términos siguientes.

1. Definiciones

50 Como se usa en la presente, los siguientes términos tienen los siguientes significados.

55 Las formas singulares "un", "uno" y "el" y similares incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "un compuesto" incluye tanto un compuesto individual como una pluralidad de compuestos diferentes.

60 El término "aproximadamente" cuando se usa antes de una designación numérica, por ejemplo, temperatura, tiempo, cantidad, y concentración, que incluye un intervalo, indica aproximaciones que pueden variar en $\pm 10\%$, $\pm 5\%$ o $\pm 1\%$.

El término "solvato" se refiere a un complejo formado por la combinación del Compuesto A y un solvente.

65 Los términos "sustancialmente amorfo" y "principalmente amorfo" se refieren al Compuesto A amorfo donde puede estar presente una pequeña cantidad del Compuesto A cristalino. En algunas realizaciones, la cantidad de Compuesto A cristalino es menor que aproximadamente el 10%, o menor que aproximadamente el 5%, o menor que

aproximadamente el 2%, o menor que aproximadamente el 1%, o menor que aproximadamente el 0,2%, o menor que aproximadamente el 0,1%

5 "Administración" se refiere a la introducción de un agente en un paciente. Puede administrarse una cantidad terapéutica, que puede determinarse por el médico tratante o similar. Se prefiere una vía de administración oral para las formas cristalinas del Compuesto A descritas en la presente. Los términos y frases relacionados "administración" y "administración de", cuando se usan en relación con un compuesto o composición farmacéutica (y equivalentes gramaticales) se refieren tanto a la administración directa, que puede ser la administración a un paciente por un profesional médico o por auto-administración por el paciente, y/o a la administración indirecta, que puede ser el acto de prescribir un fármaco. Por ejemplo, un médico que instruye a un paciente a auto-administrarse un fármaco y/o proporciona a un paciente una receta para un fármaco es administrarlo al paciente. En cualquier caso, la administración implica la entrega del medicamento al paciente.

15 "Excipiente" como se usa en la presente significa una sustancia inerte o inactiva usada en la producción de productos farmacéuticos, incluyendo sin limitación cualquier sustancia usada como aglutinante, disgregante, recubrimiento, ayuda de compresión/encapsulación, crema o loción, lubricante, parenteral, edulcorante o aromatizante, agente de suspensión/gelificante o agente de granulación húmeda. Los aglutinantes incluyen, por ejemplo, carbopol, povidona, goma xantana, etc.; los recubrimientos incluyen, por ejemplo, acetato ftalato de celulosa, etilcelulosa, goma gellan, maltodextrina, etc.; las ayudas de compresión/encapsulación incluyen, por ejemplo, carbonato de calcio, dextrosa, fructosa, miel, lactosa (anhidra o monohidrato, opcionalmente en combinación con aspartamo, celulosa o celulosa microcristalina), almidón, sacarosa, etc.; los disgregantes incluyen, por ejemplo, croscarmelosa sódica, goma gellan, almidón glicolato de sodio, etc.; las cremas y lociones incluyen, por ejemplo, maltodextrina, carragenanos, etc.; los lubricantes incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, estearilfumarato de sodio, etc.; los materiales para comprimidos masticables incluyen, por ejemplo, dextrosa, fructosa dc, lactosa (monohidrato, opcionalmente en combinación con aspartamo o celulosa), etc.; los parenterales incluyen, por ejemplo, manitol, povidona, etc.; los plastificantes incluyen, por ejemplo, sebacato de dibutilo, ftalato polivinilacetato, etc.; los agentes de suspensión/gelificantes incluyen, por ejemplo, carragenano, almidón glicolato de sodio, goma xantana, etc.; los edulcorantes incluyen, por ejemplo, aspartamo, dextrosa, fructosa, sorbitol, sacarosa, etc.; y los agentes de granulación húmedos incluyen, por ejemplo, carbonato de calcio, maltodextrina, celulosa microcristalina, etc.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad terapéutica" se refiere a una cantidad de un fármaco o un agente que cuando se administra a un paciente que padece una afección, tendrá el efecto terapéutico pretendido, por ejemplo, alivio, mejora, paliación o eliminación de una o más manifestaciones de la afección en el paciente. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo del sujeto y la afección que se está tratando, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la afección, la composición o excipiente particulares elegido, el régimen de dosificación a seguir, el momento de la administración, la manera de administración y similares, todos los cuales pueden ser determinados fácilmente por un experto en la técnica. El efecto terapéutico completo no tiene lugar necesariamente con la administración de una dosis, y puede tener lugar solo después de la administración de una serie de dosis. Por tanto, una cantidad terapéuticamente eficaz puede administrarse en una o más administraciones. Por ejemplo, y sin limitación, una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente, en el contexto del tratamiento de la anemia, se refiere a una cantidad del agente que alivia, mejora, palia o elimina uno o más síntomas de la anemia en el paciente.

45 "Tratamiento", "tratando" y "tratar" se definen como actuar sobre una enfermedad, trastorno o afección con un agente para reducir o mejorar los efectos nocivos o cualquier otro efecto no deseado de la enfermedad, trastorno o afección y/o su síntomas. El tratamiento, como se usa en la presente, cubre el tratamiento de un paciente humano e incluye: (a) reducir el riesgo de aparición de la afección en un paciente que se ha determinado que es propenso a la enfermedad pero aún no se ha diagnosticado que tiene la afección, (b) impedir el desarrollo de la afección, y/o (c) aliviar la afección, es decir, provocar la regresión de la afección y/o aliviar uno o más síntomas de la afección.

50 Un "patrón XRPD" es un gráfico x-y con ángulo de difracción (es decir, $^{\circ}2\theta$) en el eje x-y e intensidad en el eje y. Los picos dentro de este patrón pueden usarse para caracterizar una forma sólida cristalina. Al igual que con cualquier medición de datos, existe variabilidad en los datos de XRPD. Los datos a menudo se representan únicamente por el ángulo de difracción de los picos en lugar de incluir la intensidad de los picos ya que la intensidad de los picos puede ser particularmente sensible a la preparación de las muestras (por ejemplo, el tamaño de partícula, el contenido de humedad, el contenido de solvente, y los efectos de orientación preferidos influyen en la sensibilidad), por lo que muestras del mismo material preparadas bajo condiciones diferentes pueden producir patrones ligeramente diferentes; esta variabilidad es habitualmente mayor que la variabilidad en los ángulos de difracción. La variabilidad del ángulo de difracción también puede ser sensible a la preparación de la muestra. Otras fuentes de variabilidad provienen de los parámetros del instrumento y el procesamiento de los datos de rayos X brutos: diferentes instrumentos de rayos X funcionan usando diferentes parámetros y estos pueden llevar a patrones de XRPD ligeramente diferentes de la misma forma sólida, y de manera similar paquetes de software diferentes procesan los datos de rayos X de manera diferente y esto también lleva a la variabilidad. Estas y otras fuentes de variabilidad son conocidas por los expertos en las técnicas farmacéuticas. Debido a tales fuentes de variabilidad, es habitual asignar una variabilidad de $\pm 0,2^{\circ}2\theta$ a ángulos de difracción en patrones de XRPD.

2. Formas sólidas del compuesto A

5 Como se ha descrito describe en general anteriormente, la presente divulgación proporciona formas sólidas de ácido [(4-hidroxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético (Compuesto A).

10 La Forma A del Compuesto A se caracteriza por su difractograma de rayos X de polvo que comprende picos a 8,5, 16,2 y 27,4 $^{\circ}2\theta \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$. El difractograma comprende picos adicionales a 12,8, 21,6 y 22,9 $^{\circ}2\theta \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$. La Forma A también se caracteriza por su difractograma de rayos X de polvo completo como se muestra sustancialmente en la Figura 1.

15 En algunas realizaciones, la Forma A se caracteriza por su curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que comprende una endoterma a aproximadamente 223° C. La Forma A también se caracteriza por su curva de DSC completa como se muestra sustancialmente en la Figura 2.

20 La Forma B del Compuesto A se caracteriza por su difractograma de rayos X de polvo que comprende picos a 4,2, 8,3 y 16,6 $^{\circ}2\theta \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$. El difractograma comprende picos adicionales a 12,5, 14,1 y 17,4 $^{\circ}2\theta \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$. La Forma B también se caracteriza por su difractograma de rayos X de polvo completo como se muestra sustancialmente en la Figura 3.

25 La forma B puede caracterizarse por su curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que comprende una endoterma a aproximadamente 222° C. La Forma B también se caracteriza por su curva de DSC completa como se muestra sustancialmente en la Figura 4.

30 La Forma C del Compuesto A se caracteriza por su difractograma de rayos X de polvo que comprende picos a 4,5, 13,7 y 16,4 $^{\circ}2\theta \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$. El difractograma comprende picos adicionales a 15,4, 15,5 y 20,6 $^{\circ}2\theta \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$. La Forma C también se caracteriza por su difractograma de rayos X de polvo completo como se muestra sustancialmente en la Figura 5.

35 La Forma C puede caracterizarse por su curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que comprende una endoterma a aproximadamente 222° C. La Forma C también se caracteriza por su curva de DSC completa como se muestra sustancialmente en la Figura 6.

40 La Forma D del Compuesto A se caracteriza por su difractograma de rayos X de polvo que comprende picos a 8,4, 8,5 y 16,8 $^{\circ}2\theta \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$. El difractograma comprende picos adicionales a 4,2, 12,6 y 28,4 $^{\circ}2\theta \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$. La Forma D también se caracteriza por su difractograma de rayos X de polvo completo como se muestra sustancialmente en la Figura 7.

45 La Forma D puede caracterizarse por su curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que comprende una endoterma a aproximadamente 222° C. La Forma D también se caracteriza por su curva DSC completa como se muestra sustancialmente en la Figura 8.

50 La sal de sodio del Compuesto A se caracteriza por su difractograma de rayos X de polvo que comprende picos a 5,3, 16,0 y 21,6 $^{\circ}2\theta \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$. El difractograma comprende picos adicionales a 18,7, 19,2 y 24,0 $^{\circ}2\theta \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$. La sal de sodio del Compuesto A también se caracteriza por su difractograma de polvo de rayos X completo como se muestra sustancialmente en la Figura 9.

55 La sal de sodio del compuesto A puede caracterizarse por su curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que comprende una endoterma a aproximadamente 314° C. La sal de sodio del Compuesto A también se caracteriza por su curva de DSC completa como se muestra sustancialmente en la Figura 10.

60 La sal de L-arginina del Compuesto A se caracteriza por su difractograma de rayos X de polvo que comprende picos a 20,8, 21,8 y 25,4 $^{\circ}2\theta \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$. El difractograma comprende picos adicionales a 22,7, 23,4 y 26,4 $^{\circ}2\theta \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$. La sal de L-arginina del Compuesto A también se caracteriza por su difractograma de rayos X de polvo completo como se muestra sustancialmente en la Figura 11.

65 La sal de L-arginina del compuesto A puede caracterizarse por su curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que comprende una endoterma a aproximadamente 210° C. La sal de L-arginina del Compuesto A también se caracteriza por su curva de DSC completa como se muestra sustancialmente en la Figura 12.

La sal de L-lisina del Compuesto A se caracteriza por su difractograma de rayos X de polvo que comprende picos a 19,8, 20,7 y 21,2 $^{\circ}2\theta \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$. El difractograma comprende picos adicionales a 10,2, 16,9 y 18,4 $^{\circ}2\theta \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$. La sal de L-lisina del Compuesto A también se caracteriza por su difractograma de polvo de rayos X completo como se muestra sustancialmente en la Figura 13.

La sal de L-lisina del compuesto A puede caracterizarse por su curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que comprende una endoterma a aproximadamente 237° C. La sal de L-lisina del Compuesto A también se caracteriza por su curva de DSC completa como se muestra sustancialmente en la Figura 14.

5 La sal de etanolamina del Compuesto A se caracteriza por su difractograma de rayos X de polvo que comprende picos a 21,8, 22,7 y 27,1 °2θ ± 0,2 °2θ. El difractograma comprende picos adicionales a 21,1, 26,2 y 26,6 °2θ ± 0,2 °2θ. La sal de etanolamina del Compuesto A también se caracteriza por su difractograma de polvo de rayos X completo como se muestra sustancialmente en la Figura 15.

10 La sal de etanolamina del compuesto A puede caracterizarse por su curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que comprende una endoterma a aproximadamente 171° C. La sal de etanolamina del Compuesto A también se caracteriza por su curva de DSC completa como se muestra sustancialmente en la Figura 16.

15 La sal de dietanolamina del compuesto A se caracteriza por su difractograma de rayos X de polvo que comprende picos a 16,9, 23,7 y 25,0 °2θ ± 0,2 °2θ. El difractograma comprende picos adicionales a 19,6, 22,6 y 26,0 °2θ ± 0,2 °2θ. La sal de dietanolamina del compuesto A también se caracteriza por su difractograma de rayos X de polvo completo como se muestra sustancialmente en la Figura 17.

20 La sal de dietanolamina del compuesto A puede caracterizarse por su curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que comprende una endoterma a aproximadamente 150° C. La sal de dietanolamina del compuesto A también se caracteriza por su curva de DSC completa como se muestra sustancialmente en la Figura 18.

25 La sal de trometamina del Compuesto A se caracteriza por su difractograma de rayos X de polvo que comprende picos a 10,1, 14,2 y 21,1 °2θ ± 0,2 °2θ. El difractograma comprende picos adicionales a 20,1, 25,7 y 28,4 °2θ ± 0,2 °2θ. La sal de trometamina del Compuesto A también se caracteriza por su difractograma de polvo de rayos X completo como se muestra sustancialmente en la Figura 19.

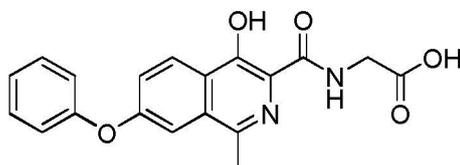
30 La sal de trometamina del compuesto A puede caracterizarse por su curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que comprende una endoterma a aproximadamente 176° C. La sal de trometamina del Compuesto A también se caracteriza por su curva de DSC completa como se muestra sustancialmente en la Figura 20.

35 También se proporciona ácido [(4-hidroxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético amorfo (Compuesto A amorfo) y sal de potasio de ácido [(4-hidroxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético sustancialmente amorfo (sal de potasio del Compuesto A). La sal de potasio del Compuesto A sustancialmente amorfo se ha caracterizado por una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que comprende una endoterma a aproximadamente 291° C (Figura 22).

40 Como se describe en los Ejemplos siguientes, la Forma A es la forma cristalina más estable entre las Formas B, C y D del Compuesto A.

3. Composiciones Farmacéuticas, Formulaciones y Vías de Administración

45 En un aspecto, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende una o más formas cristalinas de ácido [(4-hidroxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético (Compuesto A) que tiene la estructura siguiente:



Compuesto A

55 o una sal del mismo, y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica comprende la Forma A del Compuesto A, y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

60 En una realización, la composición farmacéutica comprende el Compuesto A en la Forma A. En una realización, la composición farmacéutica comprende el Compuesto A en donde por lo menos aproximadamente el 85% del Compuesto A está en la Forma A. En una realización, la composición farmacéutica comprende el Compuesto A en donde por lo menos aproximadamente el 90% de Compuesto A está en la Forma A. En una realización, la composición farmacéutica comprende el Compuesto A en donde por lo menos aproximadamente el 95% del Compuesto A está en la Forma A. En una realización, la composición farmacéutica comprende el

5 Compuesto A en donde por lo menos aproximadamente el 99% del Compuesto A está en la Forma A. En una realización, la composición farmacéutica comprende el Compuesto A en donde por lo menos aproximadamente el 99,5% del Compuesto A está en la Forma A. En una realización, la composición farmacéutica comprende el Compuesto A en donde por lo menos aproximadamente el 99,9% del Compuesto A está en la Forma A. En una realización, la composición farmacéutica comprende el Compuesto A en donde por lo menos aproximadamente el 99,99% del Compuesto A está en la Forma A.

10 En una realización, la composición farmacéutica comprende además un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste de vitamina B12, ácido fólico, sulfato ferroso, eritropoyetina humana recombinante, y un agente estimulante de la eritropoyesis (ESA). En otra realización, la composición farmacéutica se formula para administración oral. En otra realización, la composición farmacéutica se formula como un comprimido o una cápsula.

15 Las formas cristalinas de la presente divulgación pueden administrarse directamente o en composiciones farmacéuticas junto con excipientes adecuados, como es bien conocido en la técnica. Varios tratamientos realizados en la presente pueden comprender la administración de una cantidad eficaz de una forma cristalina de la divulgación a un sujeto que lo necesita, por ejemplo, un sujeto que tiene o está en riesgo de anemia debido a, por ejemplo, insuficiencia renal crónica, diabetes, cáncer, SIDA, radioterapia, quimioterapia, diálisis renal o cirugía. En una realización, el sujeto es un sujeto mamífero, y en una realización, el sujeto es un sujeto humano.

20 Una cantidad eficaz de una forma cristalina puede determinarse fácilmente mediante experimentación rutinaria, como puede ser la vía de administración más eficaz y conveniente y la formulación más apropiada. En una realización, la dosificación puede ser de 0,05 mg/kg a aproximadamente 700 mg/kg por día. Típicamente, la dosificación puede ser de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg; de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg; de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg; de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg; de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg; o de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 2 mg/kg. Por ejemplo, la dosificación puede ser de aproximadamente 1,0 mg/kg; aproximadamente 1,2 mg/kg; aproximadamente 1,5 mg/kg; aproximadamente 2,0 mg/kg; o aproximadamente 2,5 mg/kg. Varias formulaciones y sistemas de administración de fármacos están disponibles en la técnica (ver, por ejemplo, Gennaro, A.R., ed. (1995) Remington's Pharmaceutical Sciences).

35 Las vías de administración adecuadas pueden incluir, por ejemplo, administración oral, rectal, transmucosal, nasal, o intestinal y administración parenteral, incluyendo inyecciones intramusculares, subcutáneas, intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intravenosas, intraperitoneales, intranasales, o intraoculares. La forma cristalina o composición de la misma puede administrarse de una manera local en lugar de sistémica. Por ejemplo, una forma cristalina o una composición de la misma puede administrarse mediante inyección o en un sistema de administración de fármaco dirigido, como una formulación de depósito o de liberación sostenida. En una realización, la vías de administración es oral.

40 Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden fabricarse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica, como mediante procesos de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o liofilización convencionales. Como se ha indicado anteriormente, las composiciones pueden incluir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que facilitan el procesamiento de moléculas activas en preparaciones para uso farmacéutico.

45 La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Para inyección, por ejemplo, la composición puede formularse en soluciones acuosas, preferiblemente en tampones fisiológicamente compatibles como solución de Hanks, solución de Ringer o tampón salino fisiológico. Para la administración transmucosal o nasal, se usan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera a penetrar. Tales penetrantes son generalmente conocidos en la técnica. En una realización preferida de la presente divulgación, las presentes formas cristalinas se preparan en una formulación destinada para la administración oral. Para la administración oral, puede formularse fácilmente combinando las formas cristalinas con excipientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Tales excipientes permiten que las formas cristalinas de la divulgación se formulen como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, lechadas, suspensiones y similares, para la ingestión oral por un sujeto. Las formas cristalinas también pueden formularse en composiciones rectales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contiene bases de supositorios convencionales como manteca de cacao u otros glicéridos.

60 Las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse usando excipientes sólidos, opcionalmente moliendo una mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir sustancias auxiliares adecuadas, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, por ejemplo, rellenos como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa microcristalina y/o polivinilpirrolidona (PVP o povidona). Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes, como polivinilpirrolidona

reticulada, agar, croscarmelosa sódica o ácido alginico o una sal del mismo tal como alginato sódico. También pueden incluirse agentes humectantes como dodecil sulfato de sodio o lubricantes como estearato de magnesio.

5 Los núcleos de grageas cuentan con recubrimientos adecuados. Para este fin, se pueden usar soluciones de azúcar concentradas, que opcionalmente pueden contener goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y solventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis activas.

10 Las preparaciones farmacéuticas para administración oral incluyen cápsulas duras hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los ingredientes activos mezclados con un relleno como lactosa, aglutinantes como almidones y/o lubricantes como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En cápsulas blandas, las formas cristalinas pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, como aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizantes. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosificaciones adecuadas para tal administración.

15 En una realización, las formas cristalinas descritas en la presente pueden administrarse por vía transdérmica, como a través de un parche cutáneo, o tópicamente. En un aspecto, las formulaciones transdérmicas o tópicas pueden comprender adicionalmente uno o múltiples potenciadores de la penetración u otros efectores, incluyendo agentes que potencian la migración del compuesto administrado. Podría preferirse la administración transdérmica o tópica, por ejemplo, en situaciones en las que se desea la administración específica a la localización.

20 Para la administración por inhalación, las formas cristalinas para su uso de acuerdo con la presente divulgación se administran convenientemente en forma de una presentación de pulverización en aerosol de envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono, o cualquier otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación apropiada puede determinarse proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Pueden formularse cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina, para uso en un inhalador o insuflador. Estos típicamente contienen una mezcla de polvo de la forma cristalina y una base de polvo adecuada como lactosa o almidón.

25 Las composiciones formuladas para administración parenteral por inyección, por ejemplo, por inyección en bolo o infusión continua pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes de multi-dosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las formulaciones para administración parenteral incluyen soluciones acuosas u otras composiciones en forma soluble en agua.

30 Las suspensiones de las formas cristalinas también pueden prepararse como suspensiones de inyección oleosas apropiadas. Los solventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos como aceite de sésamo y ésteres de ácidos grasos sintéticos, como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones de inyección acuosa pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes que aumenten la solubilidad adecuados de las formas cristalinas para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes del uso.

35 Como se ha mencionado anteriormente, las composiciones de la presente divulgación también pueden formularse como una preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implantación (por ejemplo, subcutánea o intramuscularmente) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, las presentes formas cristalinas pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

40 Para cualquier composición usada en los varios tratamientos realizados en la presente, una dosis terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente usando una variedad de técnicas bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, en un ensayo de cultivo celular, puede formularse una dosis en modelos animales para lograr un intervalo de concentración circulante que incluya el IC₅₀ como se determina en el cultivo celular. Los intervalos de dosificación apropiados para sujetos humanos pueden determinarse, por ejemplo, usando datos obtenidos de ensayos de cultivos celulares y estudios animales no humanos. En una realización, la dosificación puede ser de 0,05 mg/kg a aproximadamente 700 mg/kg administrada periódicamente. La dosificación puede administrarse una vez al día, cada dos días, una, dos o tres veces a la semana, o en otros intervalos apropiados como pueden determinar fácilmente los practicantes médicos competentes. Típicamente la dosificación se administra 2 ó 3 veces por semana. 45 50 55 60 65 Típicamente, la dosificación puede ser de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg; de

aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg; de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg; de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg; de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg; o de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 2 mg/kg. Por ejemplo, la dosificación puede ser de aproximadamente 1,0 mg/kg; aproximadamente 1,2 mg/kg; aproximadamente 1,5 mg/kg; aproximadamente 2,0 mg/kg; o aproximadamente 2,5 mg/kg.

Una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto se refiere a la cantidad del compuesto que da como resultado una mejora de los síntomas o una prolongación de la supervivencia en un sujeto. La toxicidad y la eficacia terapéutica de tales moléculas pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, determinando la LD₅₀ (la dosis letal para el 50% de la población) y la ED₅₀ (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población). La proporción de dosis de efectos tóxicos a terapéuticos es el índice terapéutico, que puede expresarse como la proporción LD₅₀/ED₅₀. Se prefieren los compuestos que muestran altos índices terapéuticos.

Las dosificaciones caen preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la ED₅₀ con poca o ninguna toxicidad. Las dosificaciones pueden variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. La formulación exacta, la vía de administración, y la dosificación deben elegirse, de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, a la vista de los detalles específicos de la condición de un sujeto.

La cantidad y el intervalo de dosificación pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles en plasma de la fracción activa que son suficientes para modular un parámetro deseado, por ejemplo, niveles en plasma de eritropoyetina endógena, es decir, concentración efectiva mínima (MEC). La MEC variará para cada compuesto, pero puede estimarse a partir de, por ejemplo, datos in vitro. Las dosificaciones necesarias para lograr la MEC dependerán de las características individuales y la vía de administración. Los compuestos o composiciones de los mismos deben administrarse usando un régimen que mantenga los niveles en plasma por encima de la MEC durante aproximadamente el 10-90% de la duración del tratamiento, preferiblemente aproximadamente el 30-90% de duración del tratamiento, y lo más preferible entre el 50-90%. En casos de administración local o absorción selectiva, la concentración local efectiva del fármaco puede no estar relacionada con la concentración en plasma. Alternativamente, la modulación de un parámetro deseado, por ejemplo, estimulación de eritropoyetina endógena, puede lograrse 1) administrando una dosis de carga seguida por una dosis de mantenimiento, 2) administrando una dosis de inducción para alcanzar rápidamente el parámetro deseado, por ejemplo, niveles de eritropoyetina, dentro de un intervalo objetivo, seguida por una dosis de mantenimiento menor para mantener, por ejemplos hematocritos, dentro de un intervalo objetivo deseado, o 3) dosificación intermitente repetida.

La cantidad de compuesto o composición administrada dependerá, por supuesto, de una variedad de factores, que incluyen el sexo, la edad y el peso del sujeto que se está tratando, la gravedad de la afección, la forma de administración y el juicio del médico que prescribe.

Las presentes composiciones pueden, si se desea, presentarse en un paquete o dispositivo dispensador que contiene una o más formas de dosificación unitarias que contienen el ingrediente activo. Tal paquete o dispositivo puede, por ejemplo, comprender una lámina metálica o plástica, como un paquete blíster. El paquete o dispositivo dispensador pueden ir acompañados de instrucciones para la administración. También pueden prepararse composiciones que comprenden una forma cristalina de la divulgación formuladas en un excipiente farmacéutico compatible, colocarse en un recipiente apropiado, y etiquetarse para el tratamiento de una afección indicada. Las afecciones adecuadas indicadas en la etiqueta pueden incluir el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades en las que la anemia es una indicación importante.

4. Método de uso

Un aspecto de la divulgación proporciona la forma A del ácido [(4-hidroxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético (Compuesto A), o una composición que comprende la Forma A del Compuesto A para su uso en el tratamiento de varias afecciones o trastornos como se describe en la presente. También proporciona la forma cristalina, o la composición o medicamento de la misma, para tratar, pretratar o retrasar la progresión o aparición de varias afecciones o trastornos como se describe en la presente.

En una realización, por lo menos aproximadamente el 85% del compuesto usado en el método es la Forma A del Compuesto A. En una realización, por lo menos aproximadamente el 90% del compuesto usado en el método es la Forma A del Compuesto A. En una realización, por lo menos aproximadamente el 95% del compuesto usado en el método es la Forma A del Compuesto A. En una realización, por lo menos aproximadamente el 99% del compuesto usado en el método es la Forma A del Compuesto A. En una realización, por lo menos aproximadamente el 99,5% del compuesto usado en el método es la Forma A del Compuesto A. En una realización, por lo menos aproximadamente el 99,9% del compuesto usado en el método es la Forma A del Compuesto A. En una realización, por lo menos aproximadamente el 99,99% del compuesto usado en el método es la Forma A del Compuesto A.

Los medicamentos o composiciones pueden usarse para modular la estabilidad y/o actividad de HIF, y activar de este manera la expresión génica regulada por HIF. La forma A del compuesto A cristalino, o una composición o medicamento del mismo, puede usarse en métodos para tratar, pretratar, o retrasar la progresión o la aparición de afecciones asociadas con HIF incluyendo, pero no limitadas a, afecciones anémicas, isquémicas e hipóxicas. En varias realizaciones, la forma A del compuesto A cristalino, o una composición o medicamento del mismo, se administra inmediatamente después de una afección que produce isquemia aguda, por ejemplo, infarto de miocardio, embolia pulmonar, infarto intestinal, accidente cerebrovascular isquémico, y lesión por isquemia-reperfusion renal. En otra realización, la forma A del compuesto cristalino A, o una composición o medicamento del mismo, se administra a un paciente diagnosticado con una afección asociada con el desarrollo de isquemia crónica, por ejemplo, cirrosis cardíaca, degeneración macular, embolia pulmonar, insuficiencia respiratoria aguda, síndrome de dificultad respiratoria neonatal, e insuficiencia cardíaca congestiva. En otra realización más, la forma A del compuesto A cristalino, o una composición o medicamento del mismo, se administra inmediatamente después de un trauma o lesión. En otras realizaciones, la forma A del compuesto A cristalino, o una composición o medicamento del mismo, se puede administrar a un sujeto en base a afecciones predisponentes, por ejemplo, hipertensión, diabetes, enfermedad arterial oclusiva, insuficiencia venosa crónica, enfermedad de Raynaud, úlceras crónicas en la piel, cirrosis, insuficiencia cardíaca congestiva y esclerosis sistémica. En otras realizaciones más, la forma A del compuesto A cristalino, o una composición o medicamento del mismo, puede administrarse para pretratar a un sujeto para disminuir o prevenir el desarrollo de daño tisular asociado con isquemia o hipoxia.

La forma A del compuesto A cristalino, o las composiciones o medicamentos del mismo, también pueden usarse para aumentar la eritropoyetina endógena (EPO). La forma A del compuesto A cristalino, o una composición o medicamento del mismo, puede administrarse para prevenir, pretratar o tratar afecciones asociadas con EPO, que incluyen, por ejemplo, afecciones asociadas con anemia y trastornos neurológicos. Las afecciones asociadas con la anemia incluyen trastornos como enfermedad renal aguda o crónica, diabetes, cáncer, úlceras, infección con virus, por ejemplo, VIH, bacterias o parásitos; inflamación, etc. Las afecciones anémicas pueden incluir además aquellas asociadas con procedimientos o tratamientos incluyendo, por ejemplo, radioterapia, quimioterapia, diálisis y cirugía. Los trastornos asociados con la anemia también incluyen hemoglobina y/o eritrocitos anormales, como los que se encuentran en trastornos como la anemia microcítica, la anemia hipocrómica, la anemia aplásica, etc.

La divulgación también está dirigida a la forma A del compuesto A cristalino, o una composición o medicamento del mismo, para su uso en un método para tratar, pretratar o retrasar la aparición de una afección asociada con un trastorno seleccionado del grupo que consiste de trastornos anémicos; trastornos neurológicos y/o lesiones que incluyen casos de apoplejía, trauma, epilepsia y enfermedad neurodegenerativa; isquemia cardíaca incluyendo, pero no limitado a, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva; isquemia hepática incluyendo, pero no limitado a, cirrosis cardíaca; isquemia renal incluyendo, pero no limitado a, insuficiencia renal aguda e insuficiencia renal crónica; trastornos vasculares periféricos, úlceras, quemaduras, y heridas crónicas; embolia pulmonar; y lesión por reperfusion isquémica.

La divulgación también está dirigida a un método para inhibir la actividad de por lo menos una enzima hidroxilasa que modifica la subunidad alfa del factor inducible por hipoxia. La enzima hidroxilasa de HIF puede ser una prolil hidroxilasa incluyendo, pero no limitado a, el grupo que consiste de EGLN1, EGLN2 y EGLN3 (también conocidas como PHD2, PHD1 y PHD3, respectivamente), descrito por Taylor (2001, Gene 275:125-132), y caracterizado por Aravind y Koonin (2001, Genome Biol 2:RESEARCH0007), Epstein et al. (2001, Cell 107:43-54), y Bruick y McKnight (2001, Science 294:1337-1340). El método comprende poner en contacto la enzima con una cantidad eficaz inhibidora de una o más formas cristalinas o amorfas del Compuesto A. En algunas realizaciones, la enzima hidroxilasa de HIF es una asparaginil hidroxilasa o una prolil hidroxilasa. En otras realizaciones, la enzima hidroxilasa de HIF es un factor que inhibe HIF, EGLN1, EGLN2 o EGLN3 humanas.

EJEMPLOS

A menos que se indique lo contrario, las siguientes abreviaturas usadas a lo largo de la especificación tienen las siguientes definiciones:

°C	Grado Celsius
Ac	Acetilo
ca.	Aproximadamente
d	Doblete
dd	Doblete de dobletes
DMA	Dimetilamina
DMEM	Medio esencial mínimo de Eagle
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido

	DSC	Calorimetría diferencial de barrido
	EDTA	Ácido etilendiaminotetracético
5	EtOAc	Acetato de etilo
	eq.	Equivalentes
	FBS	Suero bovino fetal
	g	Gramo
10	Gly	Glicina
	h	Hora
	HEPES	Ácido 4- (2-hidroxiethyl) -1-piperazinaetanosulfónico
15	HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
	IPA	Alcohol isopropílico
	iPrOAc	Isopropilacetato
	J	julios
20	J	Constante de acoplamiento
	kg	Kilogramo
	kV	Kilovoltios
	m	Multiplet
25	M	Molar
	M+	Pico masivo
	mA	Miliamperios
	Me	Metilo
30	MEC	Concentración mínima eficaz
	MeCN	Acetonitrilo
	MEK	Metil etil cetona
	mg	Miligramo
35	MHz	Megahercio
	MIBK	Metil iso-butyl cetona
	min	Minuto
	mIU	Milliunidades internacionales
40	ml	Mililitro
	mm	Milímetro
	mM	Millimolar
	mol	Moles
45	MS	Espectroscopía de masas
	NMR	Resonancia magnética nuclear
	PBS	Sistema de tampón de fosfato
	Ph	Fenilo
50	HR	Humedad relativa
	rpm	Revoluciones por minuto
	s	Singlete
55	s	Segundo
	TÉ	Trietilamina
	TGA	Análisis termogravimétrico
	THF	Tetrahidrofurano
60	Ts	Tosilo
	vol.	Volumen
	w	peso
	XRPD	Difracción de rayos X de polvo
65	δ	Cambio químico

μl	Microlitro
μM	Micromolar

5 **Difracción de Rayos X de Polvo (XRPD)**

Se recogieron patrones de difracción de polvo de rayos X en un difractómetro Bruker AXS C2 GADDS usando radiación Cu K α (40 kV, 40 mA), etapa XYZ automatizada, microscopio de video láser para posicionamiento de muestras automáticas y un detector de área bidimensional HiStar. La óptica de rayos X consiste en un único espejo de multicapa Gobel acoplado con un colimador pinhole de 0,3 mm. Se lleva a cabo una verificación de rendimiento semanal usando un Corindón NIST 1976 estándar certificado (placa plana).

La divergencia del haz, es decir, el tamaño efectivo del haz de rayos X en la muestra, fue de aproximadamente 4 mm. Se empleó un modo de barrido continuo θ - θ con una distancia muestra-detector de 20 cm que da un alcance 2θ eficaz de 3,2°-29,7°. Típicamente, la muestra se expondrá al haz de rayos X durante 120 segundos. El software usado para la recopilación de datos fue GADDS para WNT 4.1.16 y los datos se analizaron y presentaron usando Diffrac Plus EVA v11.0.0.2 o v13.0.0.2.

Alternativamente, los patrones de difracción de polvo de rayos X se recogieron en un difractómetro Bruker D8 usando radiación Cu K α (40 kV, 40 mA), goniómetro θ - 2θ y divergencia de V4 y ranuras receptoras, un monocromador Ge y un detector Lynxeye. El instrumento se verifica para rendimiento usando un estándar de Corindón certificado (NIST 1976). El software usado para la recogida de datos fue Diffrac Plus XRD Commander v2.5.0 y los datos se analizaron y presentaron utilizando Diffrac Plus EVA v11.0.0.2 o v13.0.0.2.

Las muestras se ejecutaron bajo condiciones ambientales como especímenes de placa plana usando polvo como se recibieron. La muestra se empaquetó suavemente en un corte de cavidad en una oblea de silicio pulida de fondo nulo (510). La muestra se rotó en su propio plano durante el análisis. Los detalles de la recogida de datos son:

- Intervalo angular: 2 a 42 ° 2θ
- Tamaño del paso: 0.05 ° 2θ
- Tiempo de recogida: 0,5 s/paso
- Duración del análisis: 7 minutos

35 **Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)**

Se recogieron DSC en un TA Instruments Q2000 equipado con un muestreador automático de 50 posiciones. La calibración para la capacidad térmica se llevó a cabo usando zafiro y la calibración de energía y temperatura se llevó a cabo usando indio certificado. Típicamente, se calentaron 0,5-3 mg de cada muestra, en un recipiente de aluminio perforado, a 10° C/min de 25° C a 300° C. Se mantuvo una purga de nitrógeno seco a 50 ml/min sobre la muestra. La DSC a temperatura modulada se llevó a cabo usando una tasa de calentamiento subyacente de 2° C/min y parámetros de modulación de temperatura de $\pm 0,318^\circ$ C (amplitud) cada 60 segundos (período). El software de control de instrumentos era el Advantage para Q Series v2.8.0.392 y Thermal Advantage v4.8.3 y los datos se analizaron usando Universal Analysis v4.4A.

Alternativamente, los datos de DSC se recogieron en un Mettler DSC 823e equipado con un muestreador automático de 34 posiciones. El instrumento se calibró para energía y temperatura usando indio certificado. Típicamente, se calentaron 0,5-3 mg de cada muestra, en un recipiente de aluminio perforado, a 10° C/min de 25° C a 300° C o de 25° C a 320° C. Se mantuvo una purga de nitrógeno a 50 ml/min sobre la muestra. El software de control de instrumentos y análisis de datos fue STARe v9.20.

50 **Análisis Termo-Gravimétrico (TGA)**

Los datos de TGA se recogieron en un Mettler TGNsDT A 851 e equipado con un muestreador automático de 34 posiciones. El instrumento se calibró por temperatura usando indio certificado. Típicamente, se cargaron 1-30 mg de cada muestra en un crisol de aluminio pre-pesado y se calentó a 10° C/min desde la temperatura ambiente hasta 350° C. Se mantuvo una purga de nitrógeno a 50 ml/min sobre la muestra. El software de control de instrumentos y análisis de datos fue STARe v9.20.

60 **Ejemplo 1. Preparación de la Forma A del Compuesto A**

Métodos

El ácido [(4-hidroxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético cristalino (Forma A del Compuesto) se preparó mediante los métodos siguientes.

65

Método I

En este método se usó la Forma A del Compuesto A cristalino (ver Ejemplo 1, Método I). Se usaron 15 mg de material cristalino con cada solvente añadido en incrementos hasta que se obtuvo una solución transparente o hasta que se hubieron añadido 50 volúmenes (750 µl) de solvente. Las muestras se sonicaron durante 5 segundos después de cada adición de solvente. Cuando eran insolubles, las lechadas se agitaron a 500 rpm ciclando entre 25° C y 50° C (4 h a cada temperatura) durante un período de 16 horas a seis días. Cualquier solución resultante se dejó luego evaporar a temperatura ambiente. Los sólidos obtenidos de este experimento se analizaron por XRPD.

Cada uno de los solventes siguientes usados en el Método I descrito anteriormente proporcionó la Forma A: ácido acético, acetona, acetofenona, benzonitrilo, alcohol bencílico, butironitrilo, clorobenceno, ciclohexanona, 1,2-diclorobenceno, 1,2-dicloroetano, dimetoxietano, dimetilacetamida, DMSO, 1,4-dioxano, etilenglicol, EtOAc, formamida, hexafluorobenceno, hexano, IPA, IPA: 10% de agua, iPrOAc, MeCN, MEK, MIBK, nitrometano, perfluorohexano, propionitrilo, sulfolano, t-butil metil éter, t-butanol, tetralina, THF y tolueno.

Usando el Método I, el hexafluoropropan-2-ol, el metanol y el etanol no proporcionaron la Forma A.

Método II

En este método se usó la Forma A del Compuesto A cristalino (ver Ejemplo 1, Método VIII). Se usaron 15 mg del material cristalino con 30 volúmenes (450 µl) de solvente con la excepción de DMSO y DMA donde se usaron 5 volúmenes. Las lechadas se sonicaron durante 5 segundos. Las lechadas se agitaron a 500 rpm a 5° C durante un período de seis días. Cualquier solución resultante se dejó luego evaporar a temperatura ambiente. Los sólidos obtenidos se analizaron por XRPD.

Cada uno de los siguientes solventes usados en el Método II descrito anteriormente proporcionó la Forma A: benzonitrilo, sulfolano, formamida, tetralina, acetofenona, alcohol bencílico, etilenglicol, 1,2-diclorobenceno, clorobenceno, ciclohexanona, butironitrilo, ácido acético, nitrometano, propionitrilo, dimetoxietano, 1,2-dicloroetano, hexafluorobenceno, t-butanol, hexano y perfluorohexano.

Usando el Método II, el hexafluoropropan-2-ol no proporcionó la Forma A.

Método III

En este método se usó la Forma A del Compuesto A cristalino (ver Ejemplo 1, Método VIII). El Método III es sustancialmente como se describe en el Método II anterior, con la excepción de que las lechadas se agitaron a 500 rpm a 50° C durante un período de seis días. Los sólidos obtenidos se analizaron por XRPD.

Cada uno de los siguientes solventes usados en el Método III descrito anteriormente proporcionó la Forma A: benzonitrilo, sulfolano, formamida, tetralina, acetofenona, alcohol bencílico, etilenglicol, 1,2-diclorobenceno, clorobenceno, ciclohexanona, butironitrilo, ácido acético, nitrometano, propionitrilo, dimetoxietano, 1,2-dicloroetano, hexafluorobenceno, t-butanol, hexano y perfluorohexano.

Usando el Método III, la dimetilacetamida, el t-butil metil éter y el hexafluoropropan-2-ol no proporcionaron la Forma A.

Método IV

En este método se usó la Forma B del Compuesto A cristalino (ver el Ejemplo 2). Se usaron 15 mg del material cristalino con 30 volúmenes (450 µl) de solvente a excepción de DMSO y DMA en los que se usaron 5 volúmenes. Las lechadas se sonicaron durante 5 segundos. Las lechadas se agitaron a 500 rpm, ciclando entre 25° C y 50° C (4 horas a cada temperatura) durante seis días. Todas las soluciones resultantes se dejaron luego evaporar rápidamente a temperatura ambiente. Los sólidos se analizaron por XRPD.

Cada uno de los siguientes solventes usados en el Método IV descrito anteriormente proporcionó la Forma A: benzonitrilo, sulfolano, formamida, tetralina, acetofenona, alcohol bencílico, etilenglicol, 1,2-diclorobenceno, clorobenceno, ciclohexanona, butironitrilo, ácido acético, t-butilo metil éter, nitrometano, propionitrilo, dimetoxietano, 1,2-dicloroetano, hexafluorobenceno, t-butanol, hexano, perfluorohexano y hexafluoropropan-2-ol.

Método V

En este método se usó la Forma A del Compuesto A cristalino (ver Ejemplo 1, Método VIII). Se disolvieron 20 mg del material cristalino en THF (410 µl) antes de la adición de 10 volúmenes (200 µl) de solvente con la excepción de DMSO y DMA donde se usaron 5 volúmenes. Las lechadas se agitaron a 500 rpm ciclando entre 25° C y 50° C (4 horas a cada temperatura) durante 48 horas. Cualquier solución que se obtuvo después de los ciclos de

calor/frío se dejó evaporar a temperatura ambiente. Los sólidos obtenidos se analizaron por XRPD.

Cada uno de los siguientes solventes usados en el Método V descrito anteriormente proporcionó la Forma A. Benzonitrilo, sulfolano, formamida, tetralina, acetofenona, alcohol bencílico, etilenglicol, DMSO, 1,2-diclorobenceno, clorobenceno, ciclohexanona, butironitrilo, ácido acético, t -butil metil éter, propionitrilo, dimetoxietano, 1,2-dicloroetano, hexafluorobenceno, t-butanol y hexano.

Usando el Método V, el nitrometano, el hexafluoropropan-2-ol y el perfluorohexano no proporcionaron la Forma A.

Método VI

La Forma A del Compuesto A cristalino (30 mg, ver el Ejemplo 1, Método VIII) se disolvió en 10 ml de acetona. Esta solución se sometió a evaporación rápida del solvente en un rotavaporizador (40° C, 35-50 Torr). Se usaron 12,85 mg del material resultante con 10 volúmenes (128,5 µl) de solvente, a excepción de DMSO y DMA, en los que se usaron 5 volúmenes. Las lechadas se sonicaron durante 5 segundos. Las lechadas se agitaron a 500 rpm entre 25° C y 50° C (ciclos de 8 h) durante un período de seis días. Todas las soluciones resultantes se dejaron evaporar a temperatura ambiente. Los sólidos obtenidos se analizaron por XRPD.

Cada uno de los siguientes solventes usados en el Método VI descrito anteriormente proporcionó la Forma A: benzonitrilo, sulfolano, formamida, tetralina, acetofenona, alcohol bencílico, etilenglicol, DMSO, 1,2-diclorobenceno, clorobenceno, butironitrilo, ácido acético, t-butil metil éter, nitrometano, propionitrilo, dimetoxietano, 1,2-dicloroetano, hexafluorobenceno, t-butanol y hexano.

Usando el Método VI, la ciclohexanona, el hexafluoropropan-2-ol y el perfluorohexano no proporcionaron la Forma A.

Método VII

En este método se usó la Forma A del Compuesto A cristalino (ver Ejemplo 1, Método VIII). Se suspendieron 30 mg en 7 volúmenes de solvente (10% acuoso). Las lechadas se sonicaron durante 5 segundos. Las lechadas se agitaron a 500 rpm ciclando entre 25° C y 50° C (ciclos de 8 h) durante un período de cuatro días. Los sólidos obtenidos se analizaron por XRPD.

Cada uno de los siguientes solventes usados en el Método VII descrito anteriormente proporcionó la Forma A: acetona, acetonitrilo, etanol, metanol, 2-metil-THF e IPA.

Método VIII

Se añadió lentamente una solución acuosa de hidróxido de sodio a una suspensión agitada del Compuesto A en agua a un intervalo de temperatura (10° C a 90° C). Luego se cargó lentamente una solución de ácido acético en agua a un intervalo de temperatura (10° C a 90° C) y se agitó la mezcla. El sólido se filtró, se lavó con agua, y se secó al vacío hasta peso constante. La Forma A del Compuesto A se obtuvo como un sólido cristalino de color blanco a amarillo claro.

Datos

El patrón de XRPD para la Forma A del Compuesto A se muestra en la Figura 1 y los picos y sus intensidades relacionadas en el patrón de XRPD se muestran en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1. Picos en el Patrón de XRPD para la Forma A del Compuesto A

Posición de pico (°2θ)	Intensidad relativa (%)
8.5	100
10.1	3.5
11.4	9.2
12.8	20.6
14.5	3.2
15.9	13.4
16.2	45.5
16.9	18.5

ES 2 689 430 T3

(continuación)

	Posición de pico (°2θ)	Intensidad relativa (%)
5	17.1	11.5
	17.5	19.0
	19.0	12.5
	19.9	7.7
	20.2	2.8
10	21.6	31.9
	21.8	16.0
	22.0	11.9
	22.2	17.2
15	22.6	17.4
	22.9	36.4
	23.6	4.7
	23.8	6.5
20	24.1	3.4
	24.7	11.0
	25.2	3.0
	25.6	9.8
25	25.8	16.5
	27.4	60.6
	28.2	7.7
	28.4	3.7
30	29.1	7.6
	29.2	5.8
	29.6	5.3
35	30.0	2.7
	30.4	2.3
	31.3	2.8
	31.9	5.9
40	32.0	6.1
	32.8	3.0
	33.4	15.6
	33.6	16.1
45	34.1	5.2
	34.6	2.8
	35.1	4.3
	35.2	4.2
50	35.3	3.2
	35.7	4.0
	36.5	2.2
	36.6	2.2
55	36.9	2.4
	37.0	2.4
	37.3	4.0
	37.4	2.8
60	37.7	2.3
	37.8	2.3
	38.2	2.9
65	38.5	3.2

(continuación)

Posición de pico ($^{\circ}2\theta$)	Intensidad relativa (%)
38.9	2.4
39.3	2.4
40.8	2.8
41.5	4.9

Los resultados de los análisis de calorimetría diferencial de barrido y termogravimétrico de la Forma A del Compuesto A se presentan en las Figura 2 y 24, respectivamente. El análisis termogravimétrico muestra una pérdida de peso insignificante de aproximadamente el 0,4% entre 25° C y 225° C, seguido de una pérdida constante de peso por encima de 225° C, sugiriendo sublimación o descomposición del material a estas temperaturas (Figura 24). El análisis de calorimetría diferencial de barrido de la Forma A del Compuesto A mostró una exotermia muy superficial en el intervalo de aproximadamente 80-190°C, seguido de una endotermia aguda a aproximadamente 224,3°C (máximo del pico). La endotermia aguda correspondió a la fusión del material, como se determinó por microscopía de platina caliente.

La microscopía de de platina caliente de la Forma A del Compuesto A mostró poco cambio del material por debajo de su punto de fusión. Se observaron algunos cambios en la birrefringencia en el intervalo de aproximadamente 150-200° C. La muestra se derritió dentro del intervalo de temperatura de aproximadamente 218,5-222,4° C.

Los datos de sorción de humedad para la Forma A del Compuesto A mostraron una ganancia de peso insignificante, aproximadamente un 0,2% ganado a partir de una humedad relativa de entre el 5% y el 95%, que se perdió en la desorción. La pequeña absorción de humedad de la Forma A del Compuesto A es indicativa de un material cinéticamente no higroscópico.

Ejemplo 2. Preparación de la Forma B del Compuesto A

Método

La Forma B del Compuesto Cristalino A se proporcionó por liofilización de la Forma A en una mezcla de 1,4-dioxano:agua (2:1). Se disolvieron 20 mg de la Forma B del Compuesto A cristalino en 20 volúmenes de 1,4-dioxano antes de la adición de 20 volúmenes de cosolvente. Los sistemas de solventes se dejaron evaporar a temperatura ambiente, bajo la campana extractora. Los sólidos obtenidos de este experimento se analizaron por XRPD.

Cada uno de los siguientes cosolventes usados en el método descrito anteriormente proporcionó la Forma B. 1,4-Dioxano:agua (1:1), 1,4-dioxano:agua (1:1), 1,4-dioxano:metanol (1:1), 1,4-dioxano:etanol, 1,4-dioxano:acetona (1:1), 1,4-dioxano:THF (1:1) y 1,4-dioxano:heptano (1:1).

Datos

El patrón de XRPD para la Forma B del Compuesto A se muestra en la Figura 3 y los picos y sus intensidades relacionadas en el patrón de XRPD se muestran en la Tabla 2 siguiente. El patrón cristalino cambió después de que la muestra se almacenó a 25° C/96% de HR durante doce días, volviendo a la Forma A.

Tabla 2. Picos en el patrón de XRPD para la Forma B del Compuesto A

Posición de pico ($^{\circ}2\theta$)	Intensidad relativa (%)
4.2	53.9
8.3	100
9.8	1.3
10.5	1.1
11.5	1.0
12.5	12.9
12.7	8.3
12.9	1.3
14.1	13.7
15.8	3.9

(continuación)

Posición de pico ($^{\circ}2\theta$)	Intensidad relativa (%)
16.6	76.3
17.4	10.4
19.2	3.7
20.9	8.2
21.0	3.7
21.8	3.7
22.7	3.0
22.9	4.6
24.9	2.7
25.0	4.9
25.9	1.5
27.5	1.5
28.4	2.1
28.8	1.7
29.3	9.0
30.0	1.3
30.8	1.4
31.6	1.2
33.5	6.9
33.6	9.9
35.2	1.5
37.0	1.2
37.9	4.3
41.6	0.8

No se observó solvente residual, distinto de agua. Una pérdida de peso del 2,8% p/p entre la temperatura ambiente y 90° C en el termograma TGA sugirió la presencia de 0,5 equivalentes de agua (teórica 2,5% p/p) (Figura 4). El termograma de DSC mostró un evento endotérmico asociado a la pérdida de peso (Figura 4) Un evento endotérmico agudo tuvo lugar a 222,3° C (-127,8 J/g), que coincide con la fusión de la Forma A.

Se recogieron datos de XRPD de alta resolución durante un mes. Después de un mes completo a temperatura ambiente (32 días), la muestra (Forma B) había vuelto casi completamente a la Forma A anhidra.

Ejemplo 3. Preparación de la Forma C del Compuesto A

Método

Se preparó solvato de hexafluoropropan-2-ol de ácido [(4-hidroxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético cristalino (Forma C del Compuesto A) siguiendo el procedimiento descrito en los Métodos I, II, III y VI del Ejemplo 1 usando hexafluoropropan-2-ol como solvente.

Datos

El patrón de XRPD para la Forma C del Compuesto A se muestra en la Figura 5 y los picos y sus intensidades relacionadas en el patrón de XRPD se muestran en la Tabla 3 siguiente.

Tabla 3. Picos en el Patrón de XRPD para la Forma C del Compuesto A

Posición de pico ($^{\circ}2\theta$)	Intensidad relativa (%)
4.5	100
8.5	1.6
9.1	7.9
10.2	1.9

ES 2 689 430 T3

(continuación)

	Posición de pico (°2θ)	Intensidad relativa (%)
	11.2	2.5
5	11.8	1.2
	12.5	1.2
	13.7	37
	15.4	9.2
10	15.5	8.3
	15.6	3
	16.4	11.5
	16.9	2.5
15	17.7	3.3
	18.3	2.7
	18.7	1.2
	19.0	2.3
20	19.8	2.5
	20.6	8
	21.9	3.5
	22.4	1.5
25	22.5	2.3
	22.9	6.3
	23.3	3.1
	23.8	3.4
30	24.6	2
	25.2	2.3
	25.4	3.1
	25.7	1.9
35	26.0	1.5
	27.5	1.2
	27.9	2.3
	28.4	2.6
40	29.1	1.4
	29.4	1
	29.8	1
45	30.2	1
	30.8	2.1
	31.6	1.2
	31.7	1.5
50	32.2	1.3
	32.3	1.1
	33.1	0.9
	34.1	1.4
55	34.2	1.5
	35.1	0.9
	35.5	0.8
	37.0	0.9
60	37.8	1.1
	38.7	1
	40.2	0.7
	40.9	1.1
65	41.8	1.2

El solvente residual se observó por NMR de protones y se asignó al hexafluoropropan-2-ol. También se llevó a cabo en esta muestra análisis térmico (Figura 6). Una pérdida de peso de 7,8% p/p entre la temperatura ambiente y 130° C en el termograma TGA sugirió la presencia de 1/6 equivalentes de hexafluoropropan-2-ol (7,36% p/p teórico) en la muestra. El termograma de DSC mostró un evento endotérmico asociado a la pérdida de peso seguido de un evento exotérmico pequeño (aproximadamente 130° C) (Figura 6) Un evento endotérmico agudo tiene lugar a 222,2° C (-17,9 J/g), que coincide con la fusión de la Forma A. En conclusión, el material aislado de hexafluoropropan-2-ol es un solvato meta-estable bajo condiciones ambientales y se convierte en la Forma A.

10 Ejemplo 4. Preparación de la Forma D del Compuesto A

Método

15 Se preparó solvato de DMSO:agua de ácido [(4-hidroxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético cristalino (Forma D del Compuesto A) a partir de la evaporación lenta de THF/DMSO (20 volúmenes de THF/5 volúmenes de DMSO) de Compuesto A casi amorfo o Forma A.

Datos

20 El patrón de XRPD para la Forma D del Compuesto A se muestra en la Figura 8y los picos y sus intensidades relacionadas en el patrón de XRPD se muestran en la Tabla 4 siguiente. La muestra (Forma D) se convirtió a la Forma A cuando se dejó secar a temperatura ambiente.

25 **Tabla 4. Picos en el Patrón de XRPD para la Forma D del Compuesto A**

Posición de pico (°2θ)	Intensidad relativa (%)
4.2	32.7
4.3	29.4
8.4	65
8.5	65
12.6	30.9
15.8	20.6
16.8	100
18.9	5.5
19.3	19.1
20.7	6.2
21.7	3.8
22.1	23
22.6	4.6
23.1	11.7
24.0	8.7
24.5	3.1
25.3	12.1
25.4	10.3
26.8	4
27.1	4.4
27.3	3.9
28.4	43
31.2	7.7
32.0	3.4
33.3	4.4
33.4	3
34.0	6.2
35.8	3.7
38.3	7.6
39.1	3.6

(continuación)

Posición de pico ($^{\circ}2\theta$)	Intensidad relativa (%)
40.9	2.5
41.6	3.6

Se observó el solvente residual por NMR de protones y se asignó al DMSO. El termograma de TGA y el termograma de DSC se muestran en la Figura 8. El TGA muestra una primera pérdida de peso entre 40-150° C del 18,5% (combinación de agua y DMSO) y una segunda pérdida de peso entre 170-220° C (posible DMSO). Dos endotermas amplias a 37,6° C y 90,4° C fueron posibles debido a la pérdida de agua y DMSO. Se observó una endoterma pequeña a 222,0° C debido a la fusión de la Forma A.

Ejemplo 5 Preparación de sales del Compuesto A

Método

La Forma A del Compuesto A cristalino se usó para preparar las siguientes sales. La Forma A del Compuesto A (50 mg por experimento) se disolvió en acetona o THF (50 vol, 2,1 ml) a 50° C. Las soluciones se trataron con 1.1 mol eq. del contraión correspondiente (por ejemplo, solución acuosa 1,0 M de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o ácido clorhídrico). La temperatura se mantuvo a 50° C durante 20 min y luego se enfrió a 0° C a 0,1° C/min con agitación. Después de 20 h a 0°C, los sólidos se filtraron, se secaron al aire durante 10 minutos y se analizaron mediante las técnicas apropiadas.

Datos

Sal de Sodio del Compuesto A

El patrón de XRPD para la sal de sodio del Compuesto A se muestra en la Figura 9 y los picos y sus intensidades relacionadas en el patrón de XRPD se muestran en la Tabla 5 siguiente.

Tabla 5. Picos en el Patrón de XRPD para la Sal de Sodio del Compuesto A

Posición de pico ($^{\circ}2\theta$)	Intensidad relativa (%)
5.3	22.0
8.1	4.4
11.1	10.9
13.5	9.3
15.1	5.2
16.0	100.0
17.0	9.6
18.7	20.0
19.2	13.3
21.6	30.7
22.9	7.7
24.0	12.6
25.3	7.5
26.2	11.0
28.9	10.1

Se determinó que la estequiometría (Compuesto A iónico: contraión) era de 1:1 mediante Cromatografía Iónica (Metrohm 761 Compact IC, IC Net software v2.3). El termograma de TGA y el termograma de DSC se muestran en la Figura 10. El termograma de TGA muestra una pérdida de peso entre 40-90° C del 11,5%. El termograma de DSC muestra una endoterma amplia a 64,1° C, seguida de dos exotermas a 150,5° C y 190,3° C y una fusión aguda a 313,6° C. Se determinó que la pureza era de aproximadamente el 99,6%.

Sal de Potasio del Compuesto A

Se determinó que la estequiometría (Compuesto A iónico: contraión) era de 1: 1 mediante Cromatografía Iónica (Metrohm 761 Compact IC, IC Net software v2.3). El patrón de XRPD para la sal de potasio del Compuesto A se muestra en la Figura 21. Como se ve en la Figura, la sal de potasio es sustancialmente amorfa. El análisis térmico

mostró una posible pérdida de agua seguida de un evento de recristalización para producir una forma cristalina no solvatada con una fusión a 291° C (Figura 22).

Sal de arginina del Compuesto A

El patrón de XRPD para la sal de L-arginina del Compuesto A se muestra en la Figura 11 y los picos y sus intensidades relacionadas en el patrón de XRPD se muestran en la Tabla 6 siguiente.

Tabla 6. Picos en el Patrón de XRPD para la sal de L-arginina del Compuesto A

Posición de pico (°2θ)	Intensidad relativa (%)
10.8	24.5
11.4	13.1
12.0	15.1
15.8	31.7
17.1	18.2
18.0	20.9
19.4	41.9
20.8	100.0
21.8	59.7
22.7	53.7
23.4	56.8
24.4	37.5
25.4	64.4
26.4	53.7
26.8	48.8
27.5	52.3
28.5	40.4
29.7	30.5

Se determinó que la estequiometría (Compuesto A iónico: contraión) era de aproximadamente 1: 1 por NMR. El termograma de TGA y el termograma de DSC se muestran en la Figura 12. El termograma de TGA muestra una pérdida de peso entre 40-100° C del 4,5%. El termograma de DSC muestra dos endotermas amplias a 79,6° C y 143,3° C, una exoterma a 172,5° C, seguida de una endoterma a 210,1° C. Se determinó que la pureza era de aproximadamente el 99,5%.

Sal de L-lisina del Compuesto A

El patrón de XRPD para la sal de L-lisina del Compuesto A se muestra en la Figura 13 y los picos y sus intensidades relacionadas en el patrón de XRPD se muestran en la Tabla 7 siguiente.

Tabla 7. Picos en el Patrón de XRPD para la Sal de L-lisina del Compuesto A

Posición de pico (°2θ)	Intensidad relativa (%)
6.8	11.5
9.5	36.4
9.9	57.4
10.2	71.5
13.1	13.9
13.8	18.4
14.4	44.8
14.6	41.6
16.9	78.8
17.3	55.4
18.4	65.1

(continuación)

Posición de pico ($^{\circ}2\theta$)	Intensidad relativa (%)
19.0	50.1
19.8	92.4
20.7	100.0
21.2	95.1
22.1	53.7
23.6	58.0
25.5	59.8
25.0	64.7
26.1	63.9
27.4	54.3
28.4	53.4
28.6	53.8
28.8	52.3
30.0	41.7
30.6	38.2

Se determinó que la estequiometría (Compuesto A iónico: contraión) era de aproximadamente 1: 1 por NMR. El termograma de TGA y el termograma de DSC se muestran en la Figura 14. El termograma de TGA muestra una pérdida de peso entre 235-270° C del 12,1%. El termograma de DSC muestra una fusión fuerte a 230,7° C y una endoterma amplia a 237,1° C. Se determinó que la pureza era aproximadamente del 99,6%.

Sal de etanolamina del Compuesto A

Los patrones de XRPD para la sal de etanolamina del Compuesto A se muestran en la Figura 15 y los picos y sus intensidades relacionadas en los patrones de XRPD se muestran en las Tablas 8, 9 y 10 siguientes. El patrón 1 se observó de acetona, el patrón 2 se observó de THF y el patrón 3 se observó a 40°C/75% de HR.

Tabla 8. Picos en el patrón de XRPD para la sal de etanolamina del compuesto A (Patrón 1)

Posición de pico ($^{\circ}2\theta$)	Intensidad relativa (%)
3.8	15.6
4.6	6.3
5.1	8.3
7.7	4.8
10.9	32.8
12.5	10.0
15.0	28.2
15.5	23.5
17.9	14.0
18.6	20.1
21.1	45.2
21.8	54.9
22.7	77.7
24.4	30.3
26.2	53.6
26.6	47.6
27.1	100.0

Tabla 9. Picos en el patrón de XRPD para la sal de etanolamina del compuesto A (Patrón 2)

Posición de pico ($^{\circ}2\theta$)	Intensidad relativa (%)
12.5	25.5
13.1	22.4
14.9	12.8
15.9	37.4
16.7	29.3
17.1	68.0
17.8	19.4
18.5	79.6
20.2	42.4
21.4	73.3
22.8	100.0
23.8	80.2
24.7	34.6
25.7	57.9
26.8	28.9
27.4	19.0
28.0	32.7
29.5	41.4
30.8	19.6

Tabla 10. Picos en el patrón de XRPD para la sal de etanolamina del Compuesto A (Patrón 3)

Posición de pico ($^{\circ}2\theta$)	Intensidad relativa (%)
7.2	18.1
10.3	15.2
10.8	39.7
13.4	8.1
14.1	37.3
16.2	52.9
16.9	37.5
18.1	17.7
21.3	100.0
21.7	64.8
22.3	21.7
22.9	42.3
23.1	39.6
23.7	36.1
25.3	29.9
26.2	23.3
26.9	50.5
27.8	75.0
29.0	22.7
18.5	11.8

Tanto para THF como para acetona, se determinó que la estequiometría (compuesto A iónico: contraión) era de aproximadamente 1:1 por NMR. El termograma de TGA y el termograma de DSC para la sal de etanolamina del Compuesto A de acetona se muestran en la Figura 16. El termograma de TGA muestra una pérdida de peso entre 155-250° C del 10,1% (0,8 equivalentes de etanolamina). El termograma de DSC muestra una fusión aguda a 171,4° C y una endoterma amplia a 18,0° C. Se determinó que la pureza era de aproximadamente el 99,0%. Para la

sal de etanolamina del Compuesto A de THF, el termograma de TGA mostró una pérdida de peso entre 155-250° C del 10,1% (0,8 equivalentes de etanolamina), y el termograma de DSC mostró una fusión aguda a 172,4° C y una endoterma amplia a 185,5° C. Se determinó que la pureza era de aproximadamente el 99,1%.

5 Sal de dietanolamina del Compuesto A

Los patrones de XRPD para la sal de dietanolamina del Compuesto A se muestran en la Figura 17 y los picos y sus intensidades relacionadas en los patrones de XRPD se muestran en las Tablas 11 y 12 siguientes. El Patrón 1 se observó de acetona y el Patrón 2 se observó a 40° C/75% de HR.

Tabla 11. Picos en el Patrón de XRPD para la sal de dietanolamina del Compuesto A (Patrón 1)

Posición de pico (°2θ)	Intensidad relativa (%)
6.6	6.6
11.2	12.5
11.8	21.6
13.0	9.5
14.5	13.6
15.6	22.9
16.9	100.0
19.6	37.5
20.5	27.7
21.4	23.1
22.6	37.3
23.7	42.9
25.0	46.9
26.0	36.5
27.1	35.3
28.3	20.8
29.4	17.1
30.6	13.2

Tabla 12. Picos en el Patrón de XRPD para la sal de dietanolamina del Compuesto A (Patrón 2)

Posición de pico (°2θ)	Intensidad relativa (%)
5.9	9.4
8.9	5.9
11.1	23.9
11.5	13.9
11.9	12.7
13.9	7.0
14.9	27.7
16.0	100.0
18.3	20.0
20.0	11.9
20.9	32.5
21.5	20.5
22.3	26.4
23.3	54.6
24.0	17.1
24.8	33.5
25.6	22.4
27.6	27.7
29.0	20.1

Se determinó que la estequiometría (Compuesto A iónico: contraión) era aproximadamente 1:1 por NMR. El termograma de TGA y el termograma de DSC se muestran en la Figura 18. El termograma de TGA muestra una pérdida de peso entre 155-250° C del 12,6%. El termograma de DSC muestra una fusión aguda a 150,2° C y una endoterma amplia a 172,2° C. Se determinó que la pureza era de aproximadamente el 99,7%.

Sal de trometamina del Compuesto A

El patrón de XRPD para la sal de trometamina del Compuesto A se muestra en la Figura 19 y los picos y sus intensidades relacionadas en el patrón de XRPD se muestran en la Tabla 13 siguiente.

Tabla 13. Picos en el Patrón de XRPD para la sal de trometamina del Compuesto A

Posición de pico (°2θ)	Intensidad relativa (%)
9.4	4.3
10.1	100.0
11.8	8.5
13.4	15.3
14.2	53.0
15.0	5.1
16.9	20.3
19.2	12.9
20.1	23.5
21.1	69.2
22.3	21.4
23.4	14.7
24.3	13.6
25.1	10.5
25.7	21.5
26.3	16.9
28.4	22.9
29.2	12.0
30.0	17.1

Se determinó que la estequiometría (Compuesto A iónico: contraión) era de aproximadamente 1:1 por NMR. El termograma de TGA y el termograma de DSC se muestran en la Figura 20. El termograma de TGA muestra una pérdida de peso entre 180-260° C del 11,0%. El termograma de DSC muestra una fusión fuerte a 176,5° C y una endoterma amplia a 182,6° C. Se determinó que la pureza era de aproximadamente el 99,7%.

Sal de ácido clorhídrico del Compuesto A

El patrón de XRPD para la sal de ácido clorhídrico del Compuesto A se muestra en la Figura 25 y los picos y sus intensidades relacionadas en el patrón XRPD se muestran en la Tabla 14 siguiente.

Tabla 14. Picos en el Patrón de XRPD para la sal de ácido clorhídrico del Compuesto A

Posición de pico (°2θ)	Intensidad relativa (%)
8.2	6.4
10.2	18.3
10.7	13.6
12.5	10.9
13.6	36.1
19.0	27.1
19.8	21.1
20.3	30.6

(continuación)

Posición de pico (°2θ)	Intensidad relativa (%)
20.9	42.7
21.3	17.4
22.5	68.5
24.1	100.0
27.6	36.4
29.0	17.9
25.6	21.5

Se determinó que la estequiometría (compuesto A iónico: contraión) era de aproximadamente 1:1 mediante cromatografía iónica. El termograma de TGA y el termograma de DSC se muestran en la Figura 26. El termograma de TGA muestra una pérdida de peso entre 100-170° C del 6,5% y una segunda pérdida de peso entre 185-210° C del 3,4%. El termograma de DSC muestra dos endotermas pequeñas a 154,3 y 201,6° C, y una fusión aguda a 223,0° C. Se determinó que la pureza era de aproximadamente el 99,1%.

Sal de ácido sulfúrico del Compuesto A

En la Figura 27 se muestra que el patrón de XRPD para la sal del ácido sulfúrico del Compuesto A es una mezcla de la sal y la Forma A. Los picos y sus intensidades relacionadas en el patrón XRPD se muestran en la Tabla 15 siguiente.

Tabla 15. Picos en el patrón de XRPD para la sal de ácido sulfúrico del Compuesto A

Posición de pico (°2θ)	Intensidad relativa (%)
6.1	48.8
8.5	36.2
15.4	15.0
16.1	82.4
17.1	32.4
17.4	75.9
19.8	82.9
22.9	100.0
23.7	33.4
24.7	99.5
26.1	73.0
27.3	70.9
28.1	29.8
28.8	35.1
29.6	35.1

El termograma de TGA y el termograma de DSC se muestran en la Figura 28. El termograma de TGA muestra una pérdida de peso entre 10-110° C del 6,5% y una segunda pérdida de peso entre 180-280° C del 27,4%. El termograma de DSC muestra tres endotermas pequeñas a 31,8, 55,7 y 91,0 asociadas con la primera pérdida de peso, y una endoterma grande amplia a 201,4° C debida a la descomposición.

Sal de ácido metanosulfónico del Compuesto A

Los patrones de XRPD para la sal de ácido metanosulfónico del Compuesto A se muestran en la Figura 29 y los picos y sus intensidades relacionadas en los patrones de XRPD se muestran en las Tablas 16 y 17 siguientes. El Patrón 1 se observó de la acetona, y el Patrón 2 se observó del THF. El Patrón 1 volvió a la Forma A a 40° C/75% de HR y el Patrón 2 volvió a una mezcla de la Forma A y el Patrón 1 a 40° C/75% de HR.

Tabla 16. Picos en el Patrón de XRPD para la sal de ácido metanosulfónico del Compuesto A (Patrón 1)

Posición de pico (°2θ)	Intensidad relativa (%)
4.9	100.0
9.8	21.0
12.9	24.9
14.9	25.8
17.0	43.9
19.4	49.7
21.5	25.3
23.7	23.4
24.8	21.5

Tabla 17. Picos en el Patrón de XRPD para la sal de ácido metanosulfónico del Compuesto A (Patrón 2)

Posición de pico (°2θ)	Intensidad relativa (%)
4.6	25.8
6.9	18.4
7.1	12.7
9.7	8.3
12.2	26.6
11.6	8.8
13.6	15.5
14.0	20.1
17.7	31.7
18.7	100.0
20.5	93.8
22.1	44.8
23.1	24.7
23.7	30.7
24.6	54.3
25.6	30.3
26.4	21.6
27.0	36.7
28.4	17.2
29.3	25.4
30.5	14.1

Tanto para THF como para acetona, se determinó que la estequiometría (compuesto A iónico: contraión) era de aproximadamente 1:1 por NMR. El termograma de TGA y el termograma de DSC para la sal de ácido metanosulfónico del Compuesto A del THF se muestran en la Figura 30. El termograma de TGA muestra una pérdida de peso entre 40-100° C del 2,1%. El termograma de DSC muestra una endoterma pequeña a 153,5° C y una endoterma aguda a 166,9° C. Se determinó que la pureza era de aproximadamente el 99,3%. Para la sal de ácido metanosulfónico del Compuesto A de acetona, el termograma de TGA no mostró pérdida de peso hasta la degradación de la muestra a aproximadamente 180° C, y el termograma de DSC mostró una endoterma a 144,5° C debido a la fusión de la muestra. Se determinó que la pureza era de aproximadamente el 98,9%.

Ejemplo 6. Preparación del compuesto A amorfo

El Compuesto A amorfo se obtuvo de la siguiente manera. Se disolvió la Forma A del Compuesto A cristalino (500 mg) en THF (1,5 ml) a temperatura ambiente. La solución se filtró para eliminar cualquier material cristalino residual. El solvente se eliminó por evaporación rápida en el evaporador rotatorio. Se examinó una alícuota del sólido obtenido por XRPD. Alternativamente, el Compuesto A amorfo se obtuvo por liofilización de la Forma A del Compuesto A a partir de una mezcla de 1,4-dioxano:agua (2:1 v/v) o empaquetando y sellando el Compuesto A en un tubo capilar, fundiendo la muestra en un banco caliente Kofler a aproximadamente 240° C durante un minuto y enfriamiento a temperatura ambiente. Una XRPD del Compuesto A amorfo se muestra en la Figura 23.

Ejemplo 7. Preparación de la sal de bis TEA del Compuesto A**Método**

La Forma A del Compuesto A cristalino (50 mg) se disolvió en acetona (50 vol) a 50° C. La solución se trató con 2,1 mol eq. de trietilamina (TEA). La temperatura se mantuvo a 50° C durante 20 min y luego se enfrió a 0° C a 0,1° C/min con agitación. Después de 72°C a 0°C, se filtraron los sólidos, se secaron con aire durante 5 minutos y se analizaron por XRPD. Las soluciones se establecieron para una evaporación lenta a condiciones ambientales.

Datos

El patrón de XRPD para la sal de bis TEA del Compuesto A se muestra en la Figura 31 y los picos y sus intensidades relacionadas en el patrón de XRPD se muestran en la Tabla 18 siguiente.

Tabla 18. Picos en el Patrón de XRPD para la sal de bis trietilamina del Compuesto A

Posición de pico (°2θ)	Intensidad relativa (%)
5.5	4.2
9.2	5.0
10.1	29.4
11.7	13.2
13.3	8.0
13.7	17.3
14.5	42.5
14.7	52.1
15.2	9.3
15.7	14.3
16.3	16.0
17.0	36.9
18.4	11.9
19.4	31.5
20.4	21.7
20.7	27.3
22.6	100.0
22.9	23.9
23.9	29.9
24.8	14.6
25.5	38.5
26.3	16.7
27.2	37.1
28.1	62.2

El termograma de TGA y el termograma de DSC se muestran en Figura 32. La TEA se aisló como una sal bis, sin embargo, la sal comenzó a disociarse a la Forma A después de una semana de almacenamiento a 40° C/75% de HR.

Ejemplo 8. Preparación de sales de hemi Calcio y Magnesio**Método**

Las sales de calcio y magnesio del Compuesto A se prepararon mediante intercambio iónico a partir de la sal de sodio. El Compuesto A (450 mg) se disolvió en acetona a 50° C (50 vol, 22,5 ml). La solución se trató con 1,1 eq. mol de hidróxido de sodio (solución 1M en agua). Tras la adición se formó una suspensión y luego se enfrió a 0° C a 0,1° C/min. Después de 48 h a 0° C, se filtró el sólido, se secó con aire durante 10 min y se analizó por XRPD. La sal de sodio (50 mg) se disolvió en MeOH (20 vol, 1 ml) a temperatura ambiente. La solución se calentó a 50° C y luego se trató con el contraión correspondiente (soluciones 1M en MeOH). Las mezclas se enfriaron a 0° C a 0,1°

C/min. Después de 24 h a 0° C, se filtraron los sólidos, se secaron con aire durante 5 min y se analizaron por XRPD (primera cosecha). Las soluciones se mantuvieron y se prepararon para una evaporación lenta a condiciones ambientales para proporcionar una segunda cosecha. Los materiales aislados de los experimentos de hemi Ca⁺² y Mg⁺² cristalizaron después de una semana de incubación a 40° C/75% de HR.

5

Datos

Los patrones de XRPD para las sales de hemi calcio y magnesio del Compuesto A se muestran en la Figura 33 y la Figura 35, respectivamente. Los picos y sus intensidades relacionadas en los patrones de XRPD se muestran en las Tablas 19 y 20 siguientes.

10

Tabla 19. Picos en el Patrón de XRPD para la sal de hemi calcio del Compuesto A

15

Posición de pico (°2θ)	Intensidad relativa (%)
5.7	8.8
6.6	10.5
8.6	10.2
9.7	8.1
10.9	24.0
11.5	63.5
12.9	36.4
13.4	20.5
14.4	32.8
14.6	34.0
15.3	20.8
17.0	27.6
17.7	19.6
20.0	29.0
21.6	31.0
23.1	51.9
23.8	39.2
24.4	52.4
25.9	100.0
27.0	88.1
28.1	40.3
29.3	25.7

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla 20. Picos en el patrón XRPD para el compuesto A sal hemi magnesio

Posición de pico (°2θ)	Intensidad relativa (%)
5.0	12.7
7.1	37.2
7.5	24.9
8.0	30.0
10.0	30.2
11.4	35.4
11.9	37.5
12.6	33.9
12.9	37.5
15.9	45.4
17.8	50.4
18.9	44.4
20.1	67.6
21.0	59.0
21.7	67.9
22.8	100.0

Los termogramas de DSC para las sales de hemi calcio y magnesio del Compuesto A se muestran en la Figura 34 y la Figura 36, respectivamente.

Ejemplo 9. Cristal simple de la Forma A del Compuesto A

Los cristales simples se cultivaron a partir de acetona con calidad suficiente para la determinación de la estructura por difracción de rayos X de cristal simple.

La solución de la estructura se obtuvo por métodos directos, refinamiento de mínimos cuadrados de la matriz completa en F^2 con ponderación $w^{-1} = \sigma^2(F_o^2) + (0,0697P)^2 + (0,3149P)$, donde $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$, parámetros de desplazamiento anisotrópico, corrección de absorción empírica usando armónicos esféricos, implementados en el algoritmo de escalamiento SCALE3 ABSPACK. wR^2 final = $\{\Sigma[w(F_o^2 - 2F_c^2)^2]/\Sigma[w(F_o^2)^2]\}^{1/2}$ = 0.1376 para todos los datos, R_1 convencional = 0.0467 en valores F de 2496 reflexiones con $F_o > 4\sigma(F_o)$, $S = 1.045$ para todos los datos y 248 parámetros. Δ/σ final (max) 0,000, Δ/σ (medio), 0,000. Mapa de diferencia final entre +0,211 y -0,318 e \AA^{-3} .

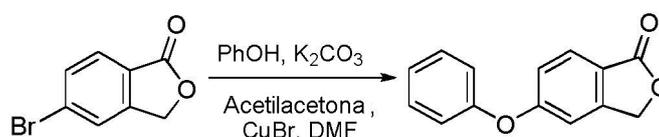
La Figura 37 muestra una vista de una molécula de la Forma A del Compuesto A de la estructura cristalina que muestra el esquema de numeración empleado. Los elipsoides de desplazamiento atómico anisotrópico para los átomos no de hidrógeno se muestran en el nivel de probabilidad del 50%. Los átomos de hidrógeno se muestran con un radio arbitrariamente pequeño.

Tabla 21. Muestras Enviadas para Estudios de Difracción de Rayos X de Cristal Simple

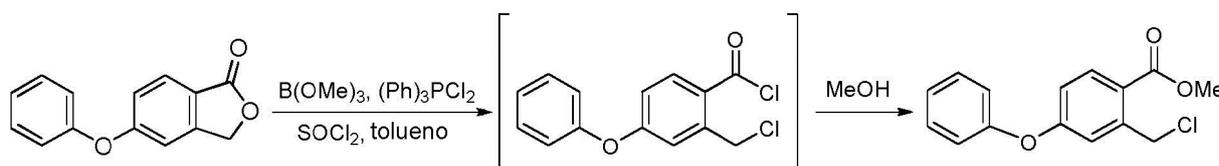
Fórmula molecular	$C_{19}H_{16}N_2O_5$				
Peso molecular	352.34				
Sistema cristalino	Triclinico				
Grupo Espacial	P-1	a	8.5208 (13) Å,	α	98.415(11)°,
		b	9.2233 (13) Å,	β	108.788(12)°,
		c	11.1859 (14) Å	γ	102.841(12)°
V	788.50 (19) Å ³				
Z	2				
D_c	1.484 g.cm ⁻¹				
μ	0.909 mm ⁻¹				
Fuente, λ	Cu-K α , 1.54178 Å				
F (000)	368				
T	100 (2) K				

(continuación)

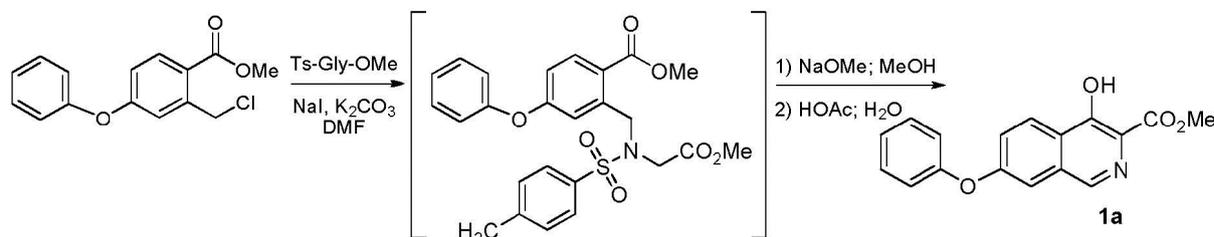
crystal	Prisma incoloro, 0,11 x 0,05 x 0,02 mm
datos truncados a	0.80 Å
θ_{\max}	77.18°
Completitud	98.2%
Reflexiones	12441
Reflejos únicos	3282
R_{int}	0.0406

Ejemplo 10 Preparación del compuesto A**a) 5-fenoxifitalida**

Se cargó un reactor con DMF (68 kg), y se inició la agitación. El reactor se cargó después con fenol (51 kg), acetilacetona (8 kg), 5-bromofitalida (85 kg), bromuro de cobre (9 kg) y carbonato de potasio (77 kg). La mezcla se calentó por encima de 85° C y se mantuvo hasta que se completó la reacción y luego se enfrió. Se añadió agua. El sólido se filtró y se lavó con agua. El sólido se disolvió en diclorometano, y se lavó con HCl acuoso y luego con agua. El solvente se eliminó a presión y se añadió metanol. La mezcla se agitó y se filtró. El sólido se lavó con metanol y se secó en un horno proporcionando 5-fenoxifitalida (Rendimiento: 72%, HPLC: 99,6%).

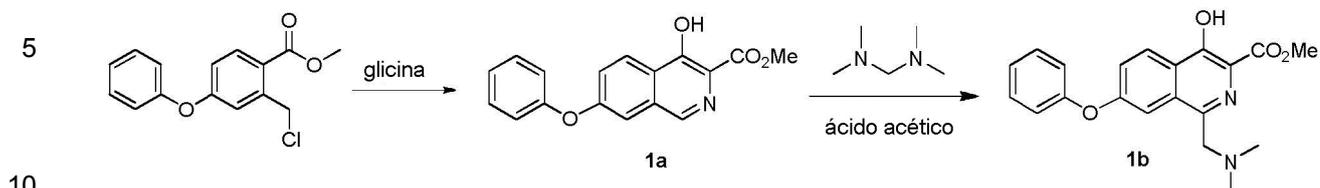
b) Éster metílico de ácido 2-clorometil-4-fenoxibenzoico

Se cargó un reactor con tolueno (24 kg) y se inició la agitación. El reactor se cargó luego con 5-fenoxifitalida (56 kg), cloruro de tionilo (41 kg), borato de trimetilo (1 kg), diclorotriphenilfosforano (2,5 kg) y carbonato de potasio (77 kg). La mezcla se calentó a reflujo hasta que se completó la reacción y se eliminó el solvente, dejando cloruro de 2-clorometil-4-fenoxibenzoilo. Se cargó metanol y la mezcla se calentó a más de 50° C hasta que se completó la reacción. Se eliminó el solvente y se reemplazó con DMF. Esta solución del producto éster metílico de ácido 2-clorometil-4-fenoxibenzoico de metilo en DMF se usó directamente en el paso siguiente (HPLC: 85%).

c) Éster metílico de ácido 4-hidroxi-7-fenoxiisquinolin-3-carboxílico (1a)

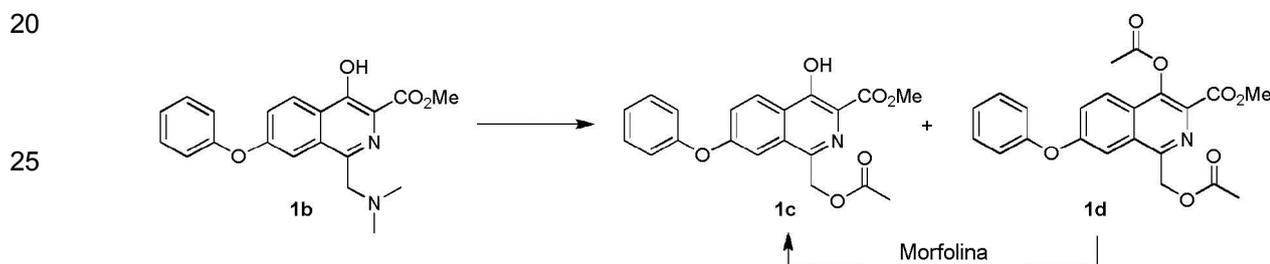
Se cargó un reactor con una solución de éster metílico de ácido 2-clorometil-4-fenoxibenzoico (~68 kg) en DMF, y se inició la agitación. El reactor se cargó luego con éster metílico de p-toluenosulfonilglicina (66 kg), carbonato de potasio (60 kg) y yoduro de sodio (4 kg). La mezcla se calentó a por lo menos 50° C hasta que se completó la reacción. La mezcla se enfrió. Se cargó metóxido sódico en metanol y la mezcla se agitó hasta que se completó la reacción. Se añadieron ácido acético y agua, y la mezcla se agitó, se filtró y se lavó con agua. El sólido se purificó por trituración con acetona y se secó en un horno, proporcionando **1a** (Rendimiento del paso b): 58%; HPLC: 99.4%). ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ 11.60 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.32 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 2.3 & 9.0 Hz, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.24 (m, 3H), 3.96 (s, 3H); MS(+)-ion M+1 = 296.09

d) 1-((dimetilamino)metil)-4-hidroxi-7-fenoxiisquinolona-3-carboxilato de metilo (1b)



15 Se cargó un matraz con **1a** (29,5 g) y ácido acético (44,3 g \pm 5%), y luego se agitó. Se añadió lentamente bis-dimetilaminometano (12,8 g \pm 2%). La mezcla se calentó a $55 \pm 5^\circ \text{C}$ y se mantuvo hasta que se completó la reacción. El producto de la reacción se evaluó por MS, HPLC y $^1\text{H NMR}$. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ 11.7 (s, 1 H), 8.38 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.61 (dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz, 1 H), 7.49 (m, 3 H), 7.21 (m, 3 H), 5.34 (s, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 1.98 (s, 3 H); MS-(+)-ion $M+1 = 368.12$.

e) 1-((acetoxi)metil)-4-hidroxi-7-fenoxiisquinolin-3-carboxilato de metilo (1c)

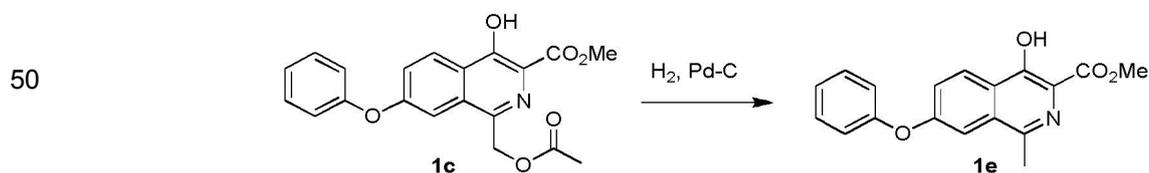


35 La solución de **1b** de a) anterior se enfrió por debajo de 25°C , en cuyo momento se añadió anhídrido acético (28,6 g \pm 3,5%) para mantener la temperatura por debajo de 50°C . La mezcla resultante se calentó a $100 \pm 5^\circ \text{C}$ hasta que se completó la reacción.

40 La solución de **1c** y **1d** de los anteriores se enfrió a menos de $65 \pm 5^\circ \text{C}$. Se añadió lentamente agua (250 ml). La mezcla se enfrió luego por debajo de $20 \pm 5^\circ \text{C}$ y se filtró. La torta húmeda se lavó con agua (3 x 50 ml) y se añadió a un matraz nuevo. Se añadieron diclorometano (90 ml) y agua (30 ml), y la mezcla resultante se agitó. La capa de diclorometano se separó y se evaluó por HPLC.

45 La capa orgánica se añadió a un matraz y se enfrió a $5 \pm 5^\circ \text{C}$. Se añadió morfolina y la mezcla se agitó hasta que se completó la reacción. El solvente se reemplazó por una mezcla de acetona/metanol. Después de enfriarse, el compuesto **1c** se precipitó y se filtró, lavó y secó en un horno (Rendimiento: 81%, HPLC: $>$ 99,7%). $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ 11.6 (s, 1 H), 8.31 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.87 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 7.49 (m, 3 H), 7.24 (m, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 3.68 (s, 2H), 2.08 (s, 6 H); MS-(+)-ion $M+1 = 357.17$.

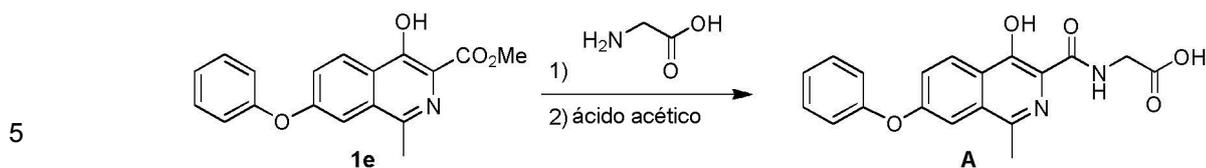
f) 4-hidroxi-1-metil-7-fenoxiisquinolin-3-carboxilato de metilo (1e)



60 Se cargó un reactor con **1c** (16,0 g), Pd/C (2,08 g), Na_2CO_3 anhidro (2,56 g) y acetato de etilo (120 ml). El matraz se purgó al vacío con nitrógeno (3X) y se purgó al vacío con hidrógeno (3X). El matraz se presurizó luego con hidrógeno y se agitó a aproximadamente 60°C hasta que se completó la reacción. El matraz se enfrió a $20\text{-}25^\circ \text{C}$, la presión se liberó a temperatura ambiente, el espacio de la cabeza se purgó con nitrógeno tres veces y se filtró la mezcla. El filtrado se concentró. Se añadió metanol. La mezcla se agitó y luego se enfrió. El producto precipitó y se filtró y secó en un horno (Rendimiento: 90%, HPLC: 99,7%).

g) Ácido [(4-hidroxi-1-metil-7-fenoxi-isquinolin-3-carbonil)-amino]-acético (Compuesto A)

65



Se cargó un matraz de presión con **1e** (30,92 g), glicina (22,52 g), metanol (155 ml), solución de metóxido de sodio (64,81 g) y se selló (como alternativa, se utilizó glicinato de sodio en lugar de glicina y metóxido de sodio). La reacción se calentó a aproximadamente 110° C hasta que se completó la reacción. La mezcla se enfrió, se filtró, se lavó con metanol, se secó al vacío, se disolvió en agua y se lavó con acetato de etilo. Se eliminó el acetato de etilo y a la capa acuosa resultante se le añadió una solución de ácido acético (18,0 g). La suspensión se agitó a temperatura ambiente, se filtró y el sólido se lavó con agua (3 x 30 ml), acetona fría (5-10° C, 2 x 20 ml), y se secó al vacío para obtener el **Compuesto A** (rendimiento: 86,1)%, HPLC: 99,8%).

Ejemplo 11. Pruebas biológicas

Las formas sólidas proporcionadas en la presente pueden usarse para inhibir la actividad de la hidroxilasa de HIF, aumentando de esta manera la estabilidad y/o actividad del factor inducible por hipoxia (HIF), y pueden usarse para tratar y prevenir afecciones y trastornos asociados a HIF (ver por ejemplo, Patente de Estados Unidos N° 7.323.475, Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2007/0004627, Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2006/0276477 y Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2007/0259960).

La actividad biológica de las formas sólidas proporcionadas en la presente puede evaluarse usando cualquier método convencionalmente conocido. En realizaciones particulares, las células derivadas de tejidos animales, preferiblemente tejidos humanos, capaces de expresar eritropoyetina cuando se estimulan por compuestos de la invención se cultivan para la producción *in vitro* de proteínas endógenas. Las células contempladas para su uso en tales métodos incluyen, pero no están limitadas a, células derivadas de tejidos hepáticos, hematopoyéticos, renales y neuronales.

Las técnicas de cultivo celular están generalmente disponibles en la técnica e incluyen cualquier método que mantenga la viabilidad celular y facilite la expresión de proteínas endógenas. Las células se cultivan típicamente en un medio de crecimiento optimizado para el crecimiento celular, la viabilidad y la producción de proteínas. Las células pueden estar en suspensión o unidas a un sustrato, y el medio puede suministrarse en alimentación por lotes o regímenes de flujo continuo continuos. Los compuestos de la invención se añaden al medio de cultivo a niveles que estimulan la producción de eritropoyetina sin comprometer la viabilidad celular. La eritropoyetina producida por las células se secreta en el medio de cultivo. El medio se recoge luego y la eritropoyetina se purifica usando métodos conocidos por los expertos en la técnica. (Ver, por ejemplo, Lai et al. (1987) Patente de Estados Unidos N° 4.667.016 ; y Egrie (1985), Patente de Estados Unidos N° 4.558.006).

Los métodos de ensayo adecuados son bien conocidos en la técnica. Los siguientes se presentan solo como ejemplos y no se pretende que sean limitativos.

Ensayo de estabilización de HIF α basado en células

Se sembraron por separado células humanas (por ejemplo, células Hep3B de tejido hepatocelular) derivadas de diversos tejidos en placas de cultivo de 35 mm, y se cultivaron a 37° C, 20% de O₂, 5% de CO₂ en medio de cultivo estándar, por ejemplo, DMEM (medio de Eagle modificado de Dulbecco), 10% de FBS (suero bovino fetal). Cuando las capas celulares alcanzaron la confluencia, el medio se reemplazó con medio OPTI-MEM (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad CA), y las capas celulares se incubaron durante aproximadamente 24 horas en 20% de O₂, 5% de CO₂ a 37° C. Se añadió luego compuesto A o DMSO (dimetilsulfóxido) al 0,013% al medio existente y la incubación se continuó durante la noche.

Después de la incubación, se retiró el medio, se centrifugó y se almacenó para su análisis (ver los ensayos de VEGF y EPO basados en células siguientes). Las células se lavaron dos veces en solución salina tamponada con fosfato (PBS) fría y luego se lisaron en 1 ml de Tris 10 mM (pH 7,4), EDTA 1 mM, NaCl 150 mM, 0,5% de IGEPAL (Sigma-Aldrich, St. Louis MO) y una mezcla inhibidora de proteasa (Roche Molecular Biochemicals) durante 15 minutos en hielo. Los lisados celulares se centrifugaron a 3.000 xg durante 5 minutos a 4° C, y se recogieron las fracciones citosólicas (sobrenadante). Los núcleos (sedimentos) se resuspendieron y lisaron en 100 μ l de HEPES 20 mM (pH 7,2), NaCl 400 mM, EDTA 1 mM, ditiotreitól 1 mM y una mezcla de proteasa (Roche Molecular Biochemicals), se centrifugaron a 13.000 xg durante 5 minutos a 4° C, y se recogieron las fracciones de proteína nuclear (sobrenadante).

Las fracciones de proteína nuclear recogidas se analizaron para HIF-1 α usando un inmunoensayo

QUANTI-KINE (R&D Systems, Inc., Minneapolis MN) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Ensayo de EPO basado en células

5 Se sembraron células Hep3B (células de carcinoma hepatocelular humano de ATCC, cat N° HB-8064) a 25.000 células por pocillo en placas de 96 pocillos. Al día siguiente, las células se lavaron una vez con DMEM (Cellgro, cat N° 10-013-CM) + 0,5% de suero bovino fetal (Cellgro, cat N° 35-010-CV) y se incubaron con varias concentraciones de compuesto o vehículo de control (DMSO al 0,15%) en DMEM + 0,5% de suero bovino fetal durante 72 horas. Se generaron sobrenadantes de cultivo libre de células mediante transferencia a una placa de 96 pocillos de fondo cónico y centrifugación durante 5 minutos a 2000 rpm. El sobrenadante se cuantificó para EPO usando un kit EPO ELISA humano (R&D Systems, cat N° DEP 00).

15 Los valores de EPO para los compuestos informados en la presente (por ejemplo, la Tabla 22) son el valor medido para las células más el compuesto menos el valor del control del vehículo para la misma preparación celular. Los valores de EPO para el control del vehículo para las preparaciones celulares variaron de 0-12,5 mIU/ml.

Ensayo HIF-PH

20 Se obtuvieron sal de α -[1-¹⁴C] sódica de ácido cetoglutámico, sal sódica de ácido alfa-cetoglutámico, y péptido purificado por HPLC de fuentes comerciales, por ejemplo, Perkin-Elmer (Wellesley MA), Sigma-Aldrich, y SynPep Corp. (Dublín CA), respectivamente. Los péptidos para su uso en el ensayo eran fragmentos de HIF α como se ha descrito anteriormente o como se divulga en la Publicación Internacional WO 2005/118836. Por ejemplo, un péptido de HIF para su uso en el ensayo HIF-PH fue [metoxicumarina]-DLDEALAPYIPADDDFQL-amida. El HIF-PH, por ejemplo, HIF-PH2 (también conocido como EGLN1 o PHD2), se expresó en, por ejemplo, células Hi5 de insectos, y se purificó parcialmente, por ejemplo, mediante una columna de cromatografía de intercambio iónico SP. La actividad enzimática se determinó capturando ¹⁴CO₂ usando un ensayo descrito por Kivirikko y Myllyla (1982, Methods Enzymol. 82:245-304). Las reacciones de ensayo contenían HEPES 50 mM (pH 7,4), sal sódica de ácido α -cetoglutámico 100 μ M, 0-30 μ Ci/ml de sal α -[1-¹⁴C]-sódica de ácido α -cetoglutámico, FeSO₄ 40 μ M, Ascorbato 1 mM, 1541,8 unidades/ml de catalasa, con o sin sustrato de péptido 50 μ M y varias concentraciones del compuesto de la invención. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de la enzima de HIF-PH.

35 El porcentaje de recambio dependiente de péptido se calculó restando el porcentaje de recambio en ausencia de péptido del porcentaje de recambio en presencia de péptido sustrato. El porcentaje de inhibición e IC₅₀ se calcularon usando el porcentaje de recambio dependiente de péptido a concentraciones de inhibidor dadas. El cálculo de los valores de IC₅₀ para cada inhibidor se llevó a cabo usando el software GraFit (Erithacus Software Ltd., Surrey, Reino Unido). Los resultados se resumen en la Tabla 22.

40 La Tabla 22 siguiente pretendía demostrar la utilidad farmacológica del Compuesto A. Inhibiendo las enzimas prolil hidroxilasas de HIF (por ejemplo PHD2, también conocida como EGLN1), el Compuesto A estabiliza HIF α , que luego se combina con HIF β para formar un factor de transcripción activo que aumenta la expresión de numerosos genes implicados en la respuesta a afecciones hipóxicas e isquémicas, incluyendo la eritropoyetina (EPO). Por lo tanto, el Compuesto A puede usarse para la prevención, el pretratamiento, o el tratamiento de afecciones asociadas con HIF y/o EPO, incluyendo afecciones anémicas, isquémicas e hipóxicas.

45

Tabla 22

	IC ₅₀ PHD2 (μ M)	EPO Celular* (mIU/ml)
Forma A del Compuesto A	2.1	182
*EPO celular medida a 30 μ M de compuesto en DMSO en comparación con control de sólo DMSO		

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** El ácido [(4-hidroxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético cristalino (Forma A del Compuesto A) **caracterizado por** un difractograma de rayos X de polvo que comprende los siguientes picos: 8,5, 12,8, 16,2, 21,6, 22,9 y 27,4 $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$, cuando se mide usando radiación $\text{Cu K}\alpha$.
- 10 **2.** La Forma A del Compuesto A de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el difractograma es sustancialmente como se muestra en la Figura 1.
- 15 **3.** La Forma A del Compuesto A de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por** una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que comprende una endoterma a aproximadamente 223° C.
- 20 **4.** La Forma A del Compuesto A de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la curva de DSC es sustancialmente como se muestra en la Figura 2.
- 25 **5.** Una composición farmacéutica que comprende la Forma A del Compuesto A de acuerdo con la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 30 **6.** La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en la que por lo menos aproximadamente el 85%, por lo menos aproximadamente el 90%, por lo menos aproximadamente el 95%, por lo menos aproximadamente el 99%, por lo menos aproximadamente el 99,5%, por lo menos aproximadamente el 99,9% o por lo menos aproximadamente el 99,99% del Compuesto A en la composición está en la Forma A.
- 35 **7.** La Forma A del Compuesto A de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en un método para tratar, pretratar o retrasar la aparición o la progresión de una afección mediada por lo menos en parte por el factor inducible por hipoxia (HIF).
- 40 **8.** El compuesto para el uso de la reivindicación 7, en el que la afección mediada por lo menos en parte por HIF es daño tisular asociado con isquemia o hipoxia.
- 45 **9.** El compuesto para el uso de la reivindicación 8, en el que la isquemia se asocia con un evento agudo seleccionado del grupo que consiste de infarto de miocardio, embolia pulmonar, infarto intestinal, insuficiencia renal crónica, accidente cerebrovascular isquémico y lesión por reperfusión isquémica renal.
- 50 **10.** El compuesto para el uso de la reivindicación 8, en el que la isquemia está asociada con un evento crónico seleccionado del grupo que consiste de cirrosis cardíaca, ataque isquémico transitorio, degeneración macular, enfermedad arterial periférica, e insuficiencia cardíaca congestiva.
- 55 **11.** La Forma A del Compuesto A de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en un método para tratar, pretratar o retrasar la aparición o la progresión de una afección mediada por lo menos en parte por eritropoyetina (EPO).
- 60 **12.** La Forma A del Compuesto A de la reivindicación 1 para su uso en un método para tratar, pretratar o retrasar la aparición o la progresión de la anemia.
- 65 **13.** El compuesto para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, en el que:
por lo menos aproximadamente el 85%, por lo menos aproximadamente el 90%, por lo menos aproximadamente el 95%, por lo menos aproximadamente el 99%, por lo menos aproximadamente el 99,5%, por lo menos aproximadamente el 99,9% , o por lo menos aproximadamente el 99,99% del compuesto usado en el método es la Forma A del Compuesto A.

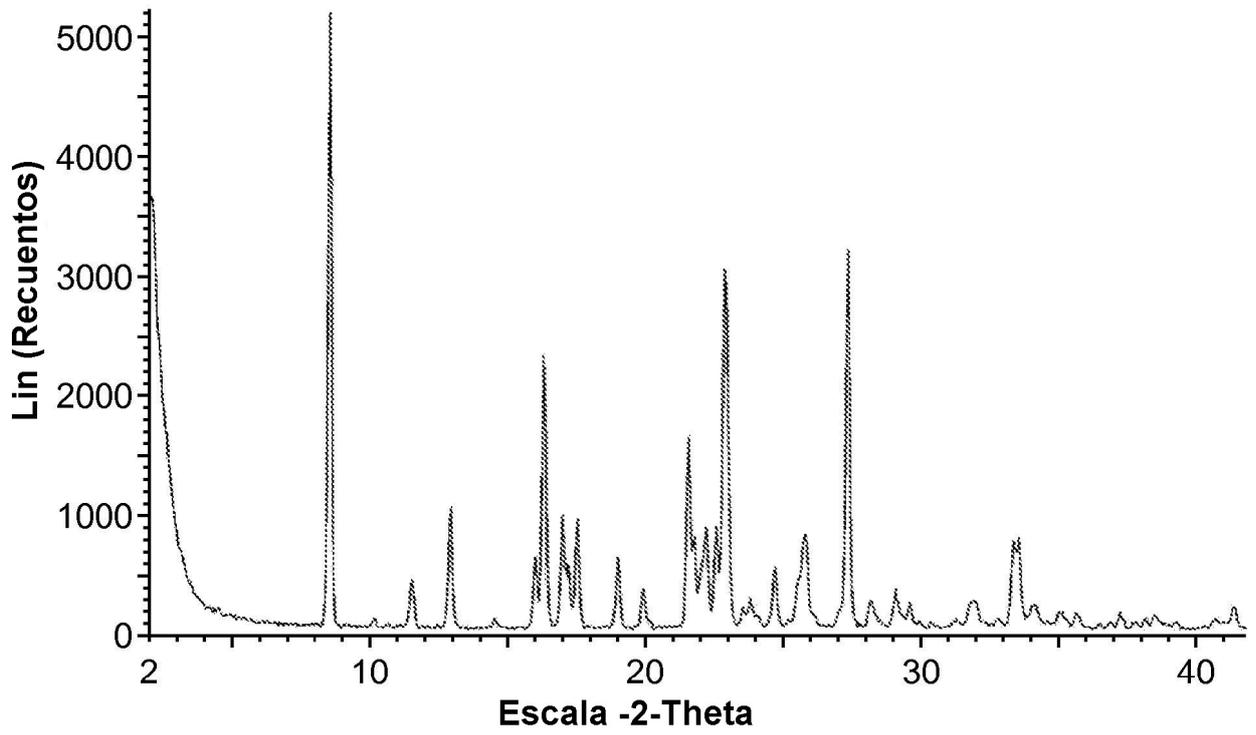


FIG. 1

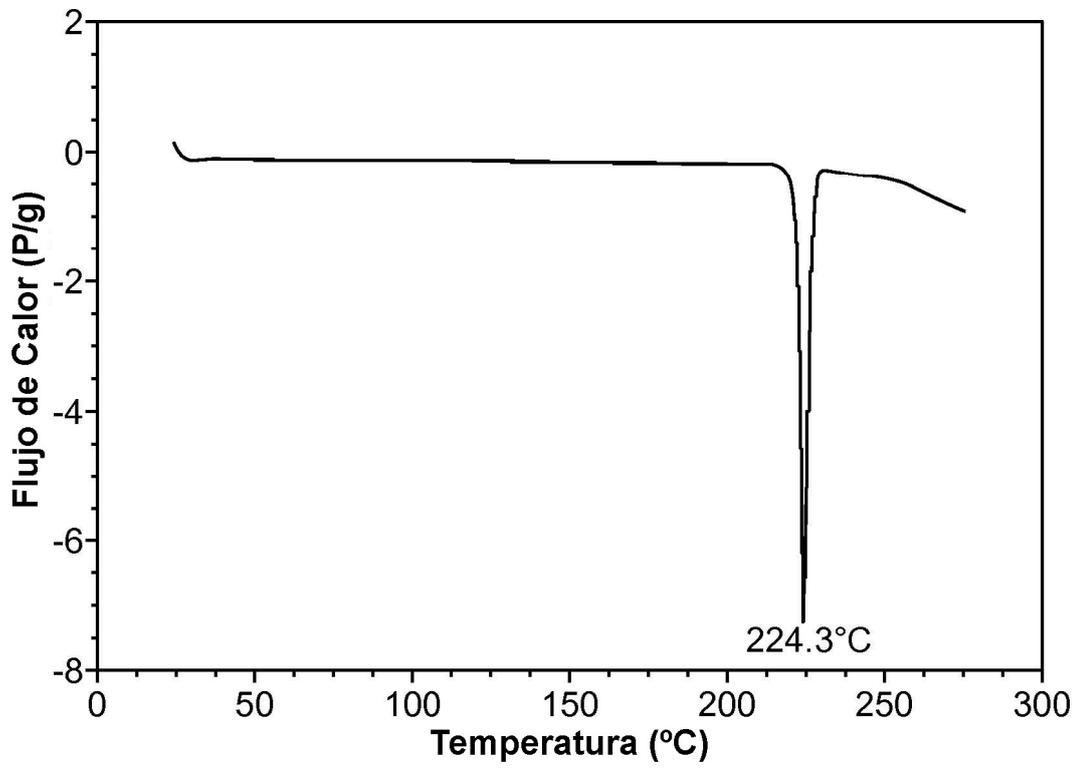


FIG. 2

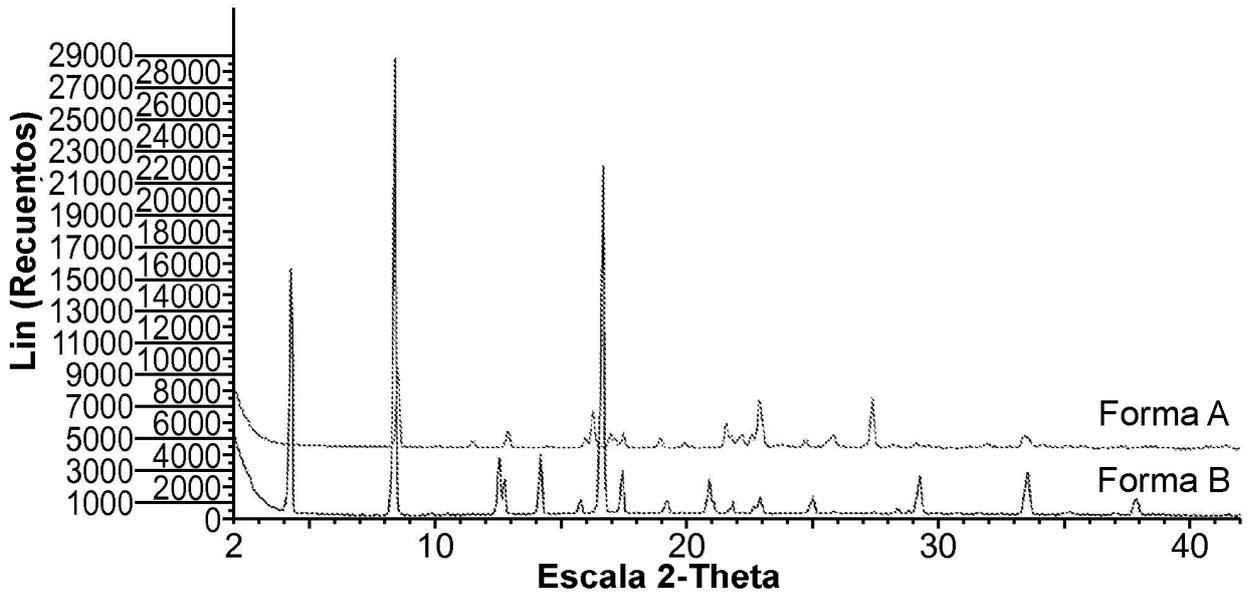


FIG. 3

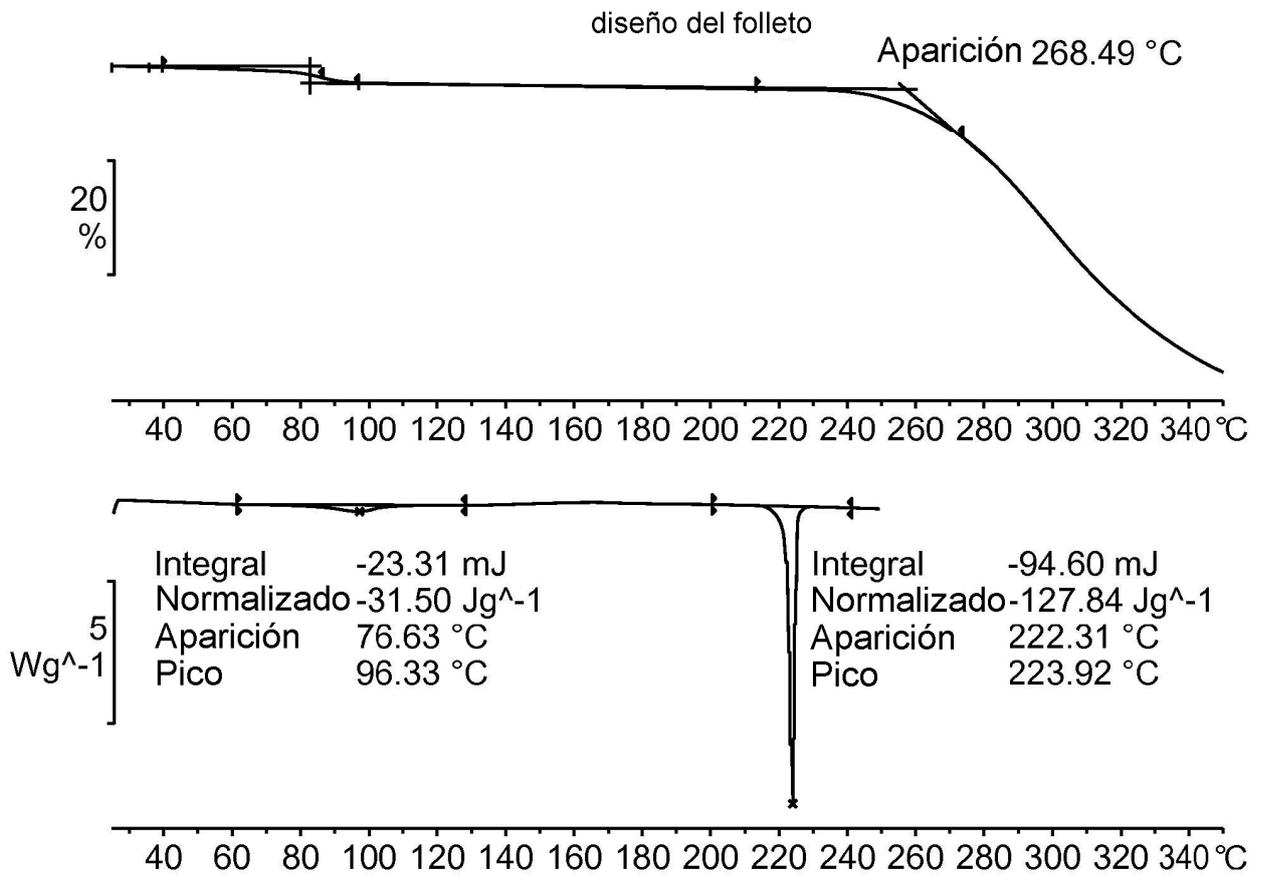


FIG. 4

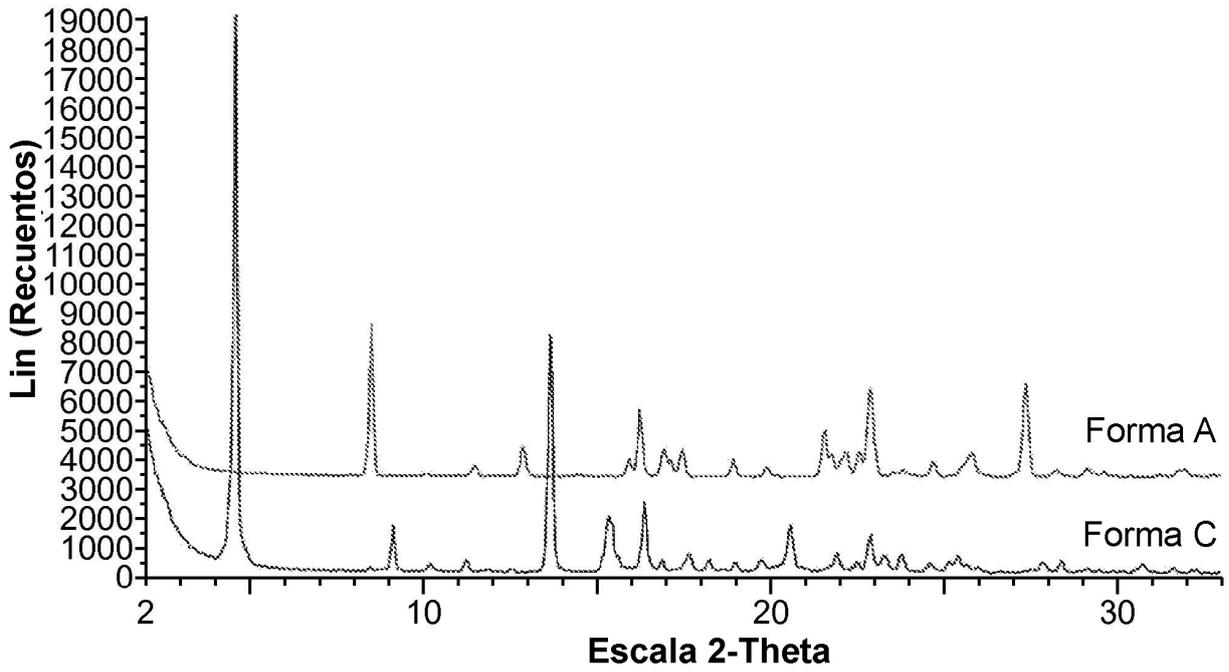


FIG. 5

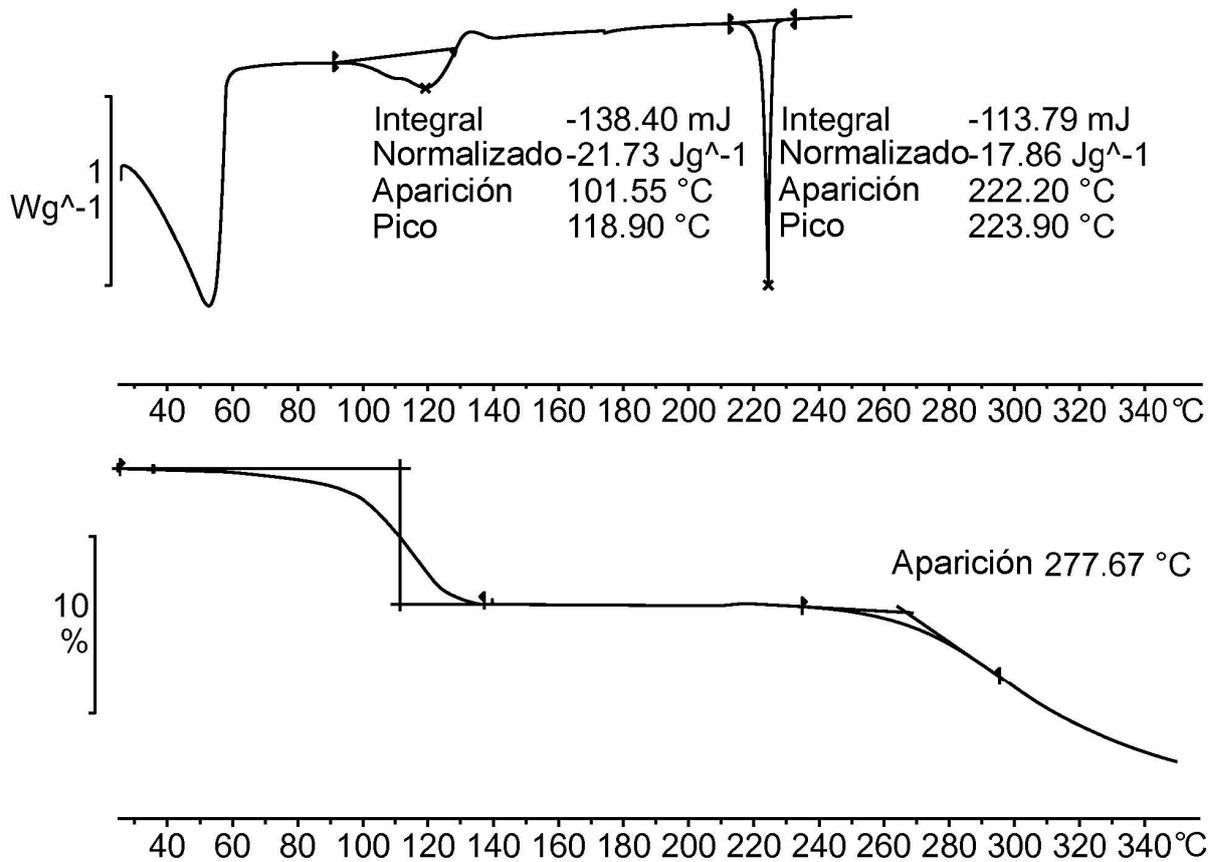


FIG. 6

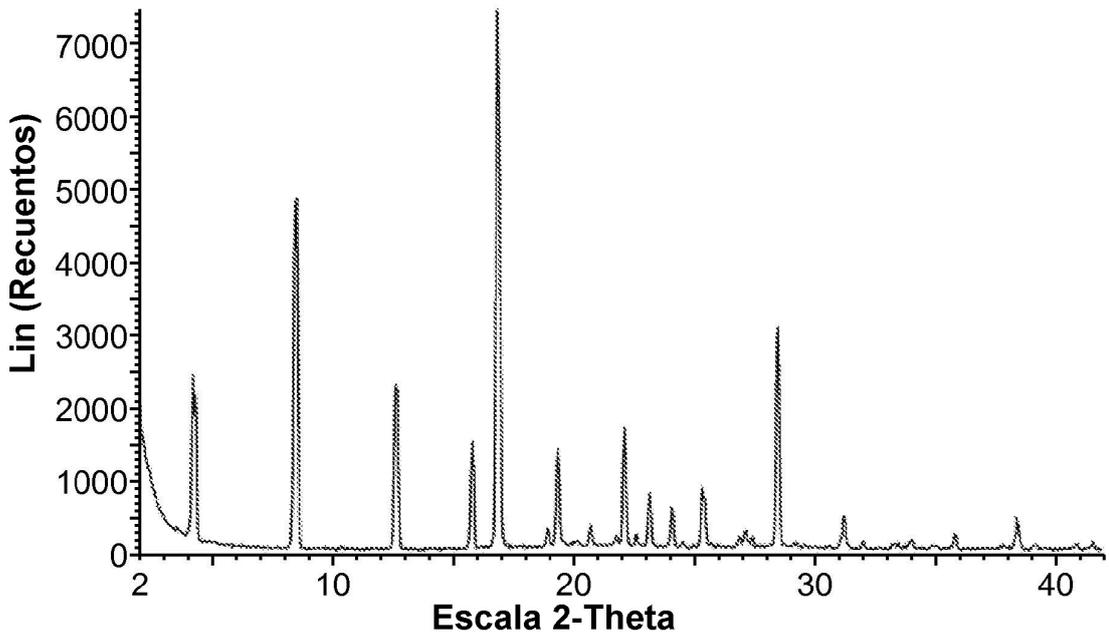


FIG. 7

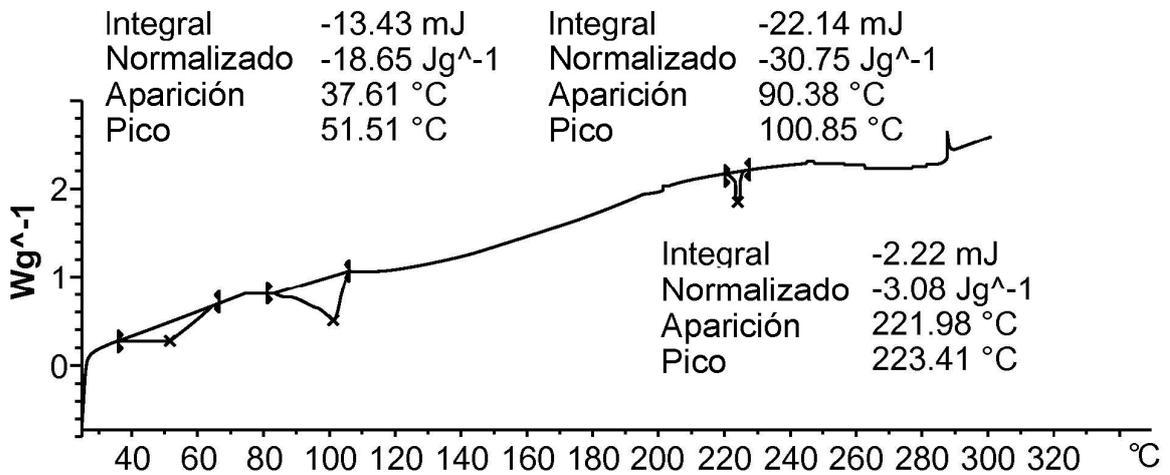
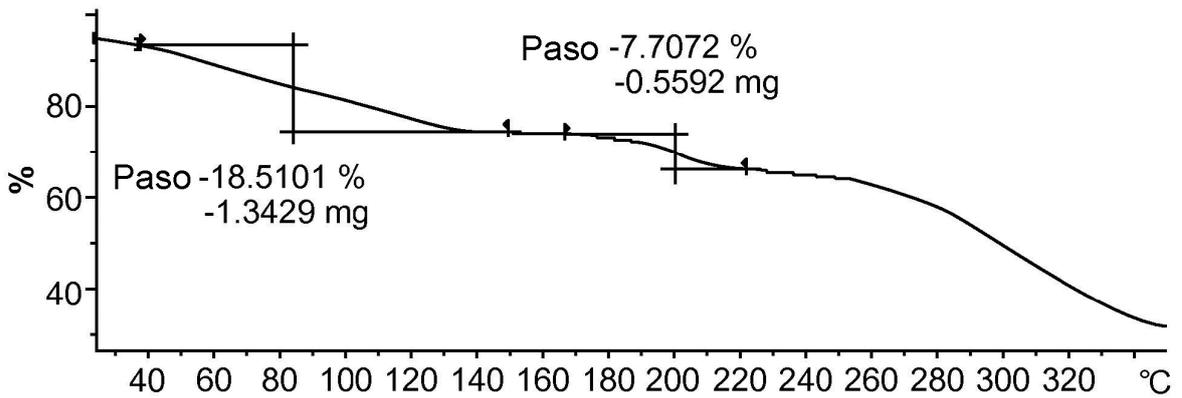


FIG. 8

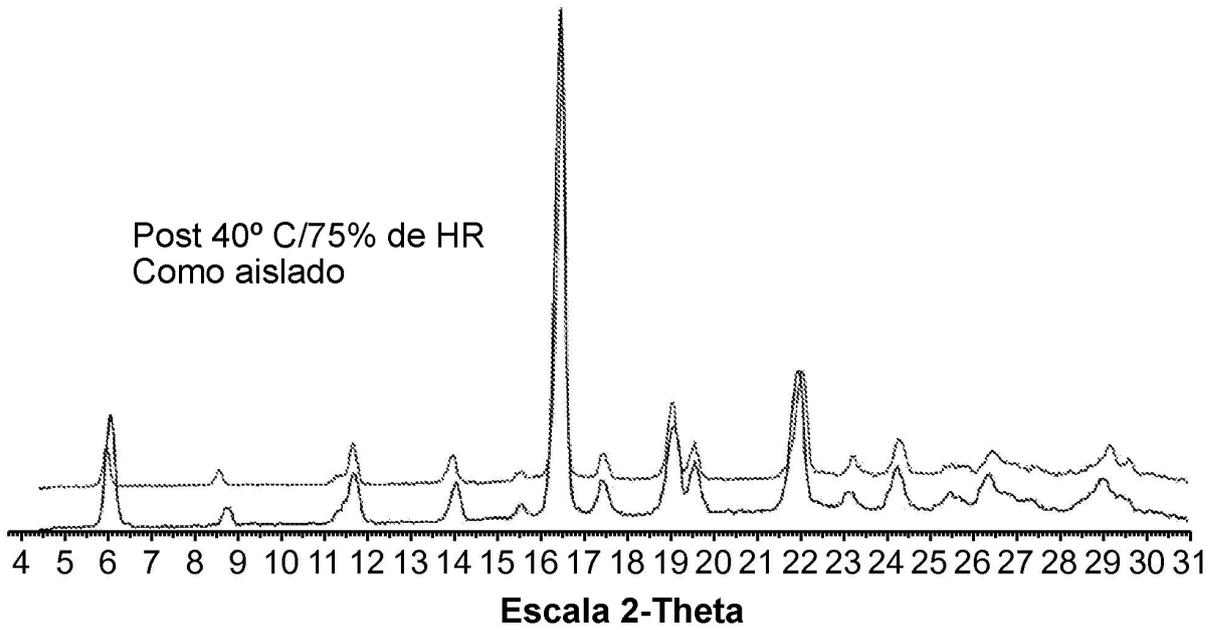


FIG. 9

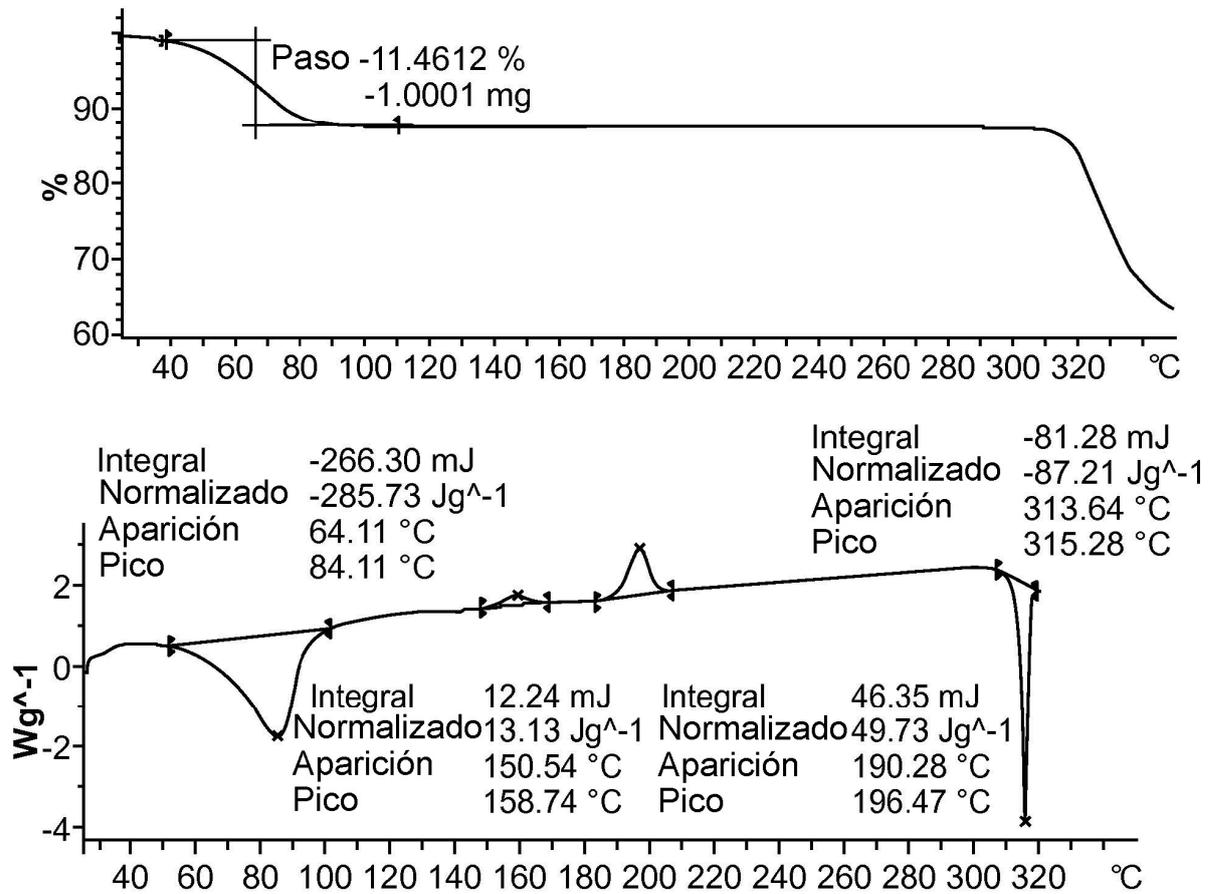


FIG. 10

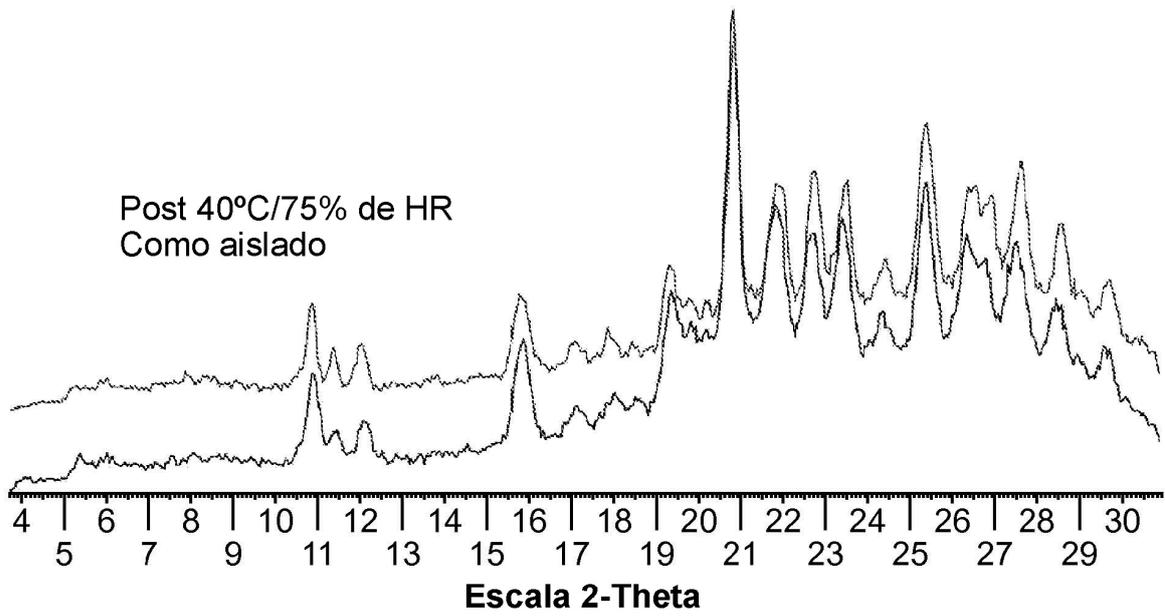


FIG. 11

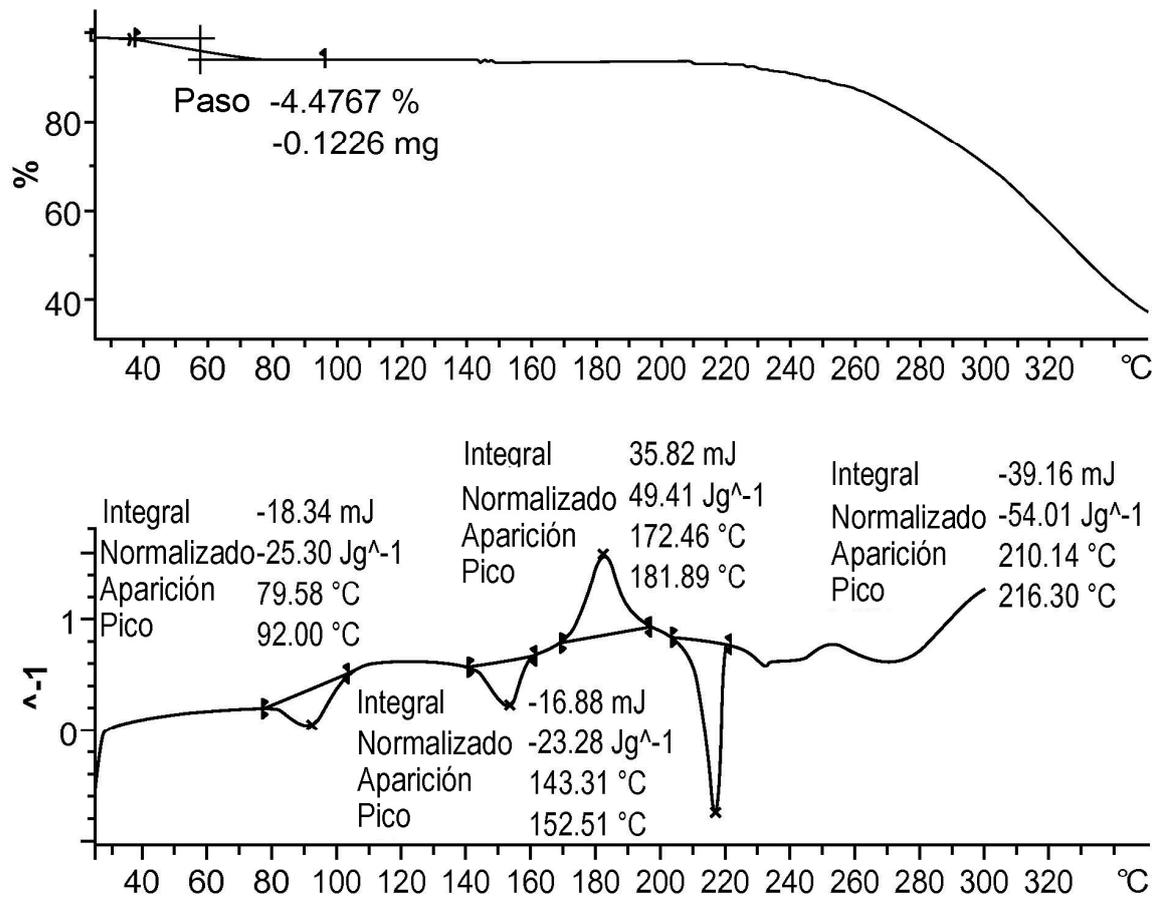


FIG. 12

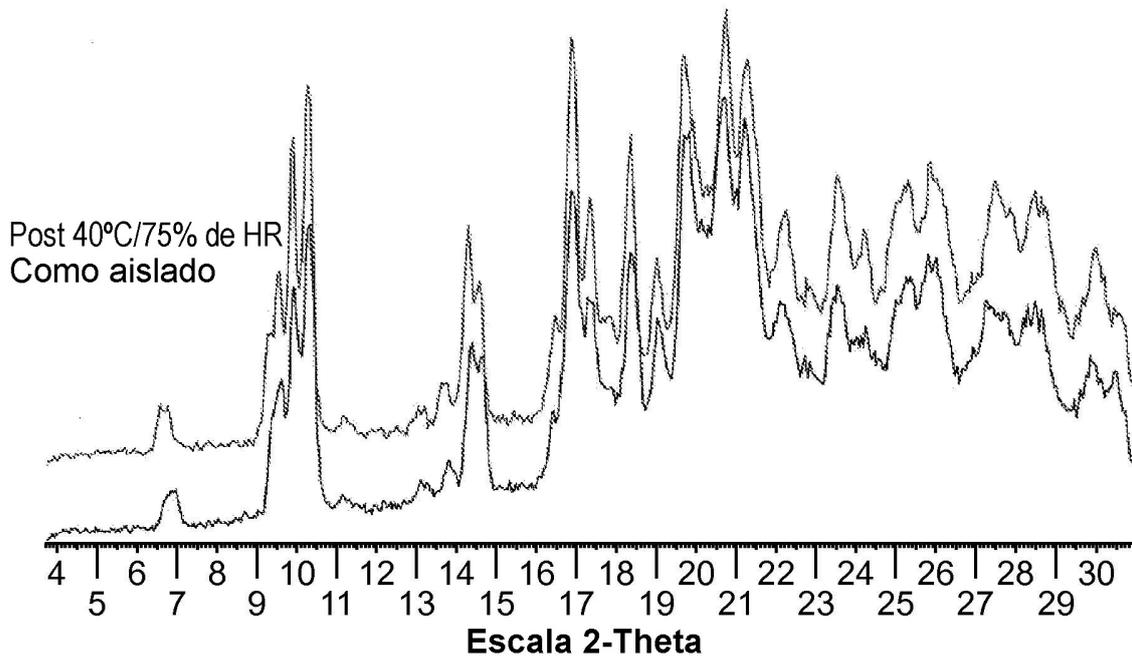


FIG. 13

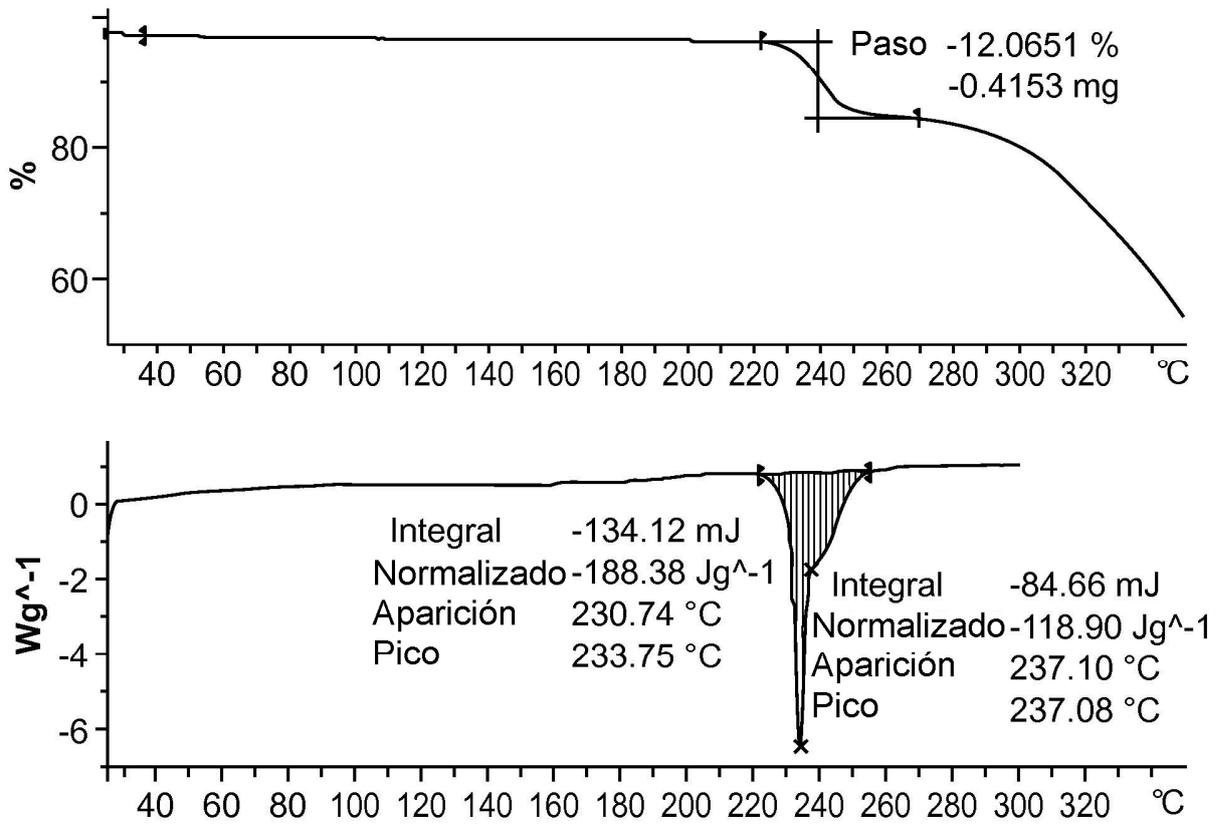


FIG. 14

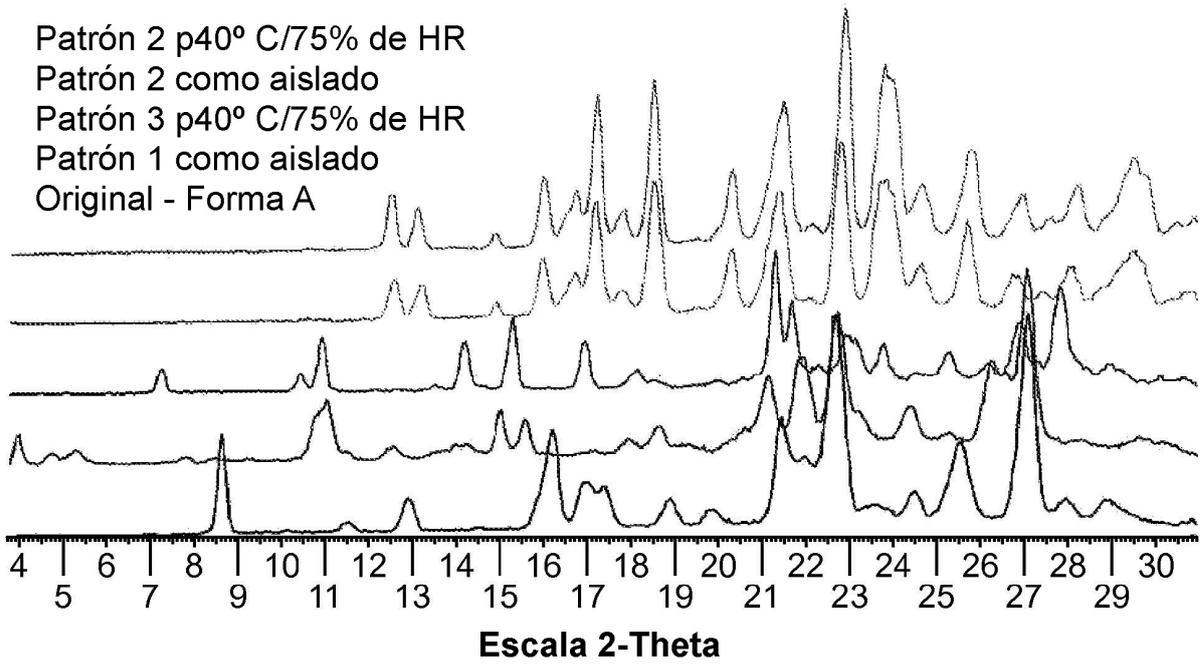


FIG. 15

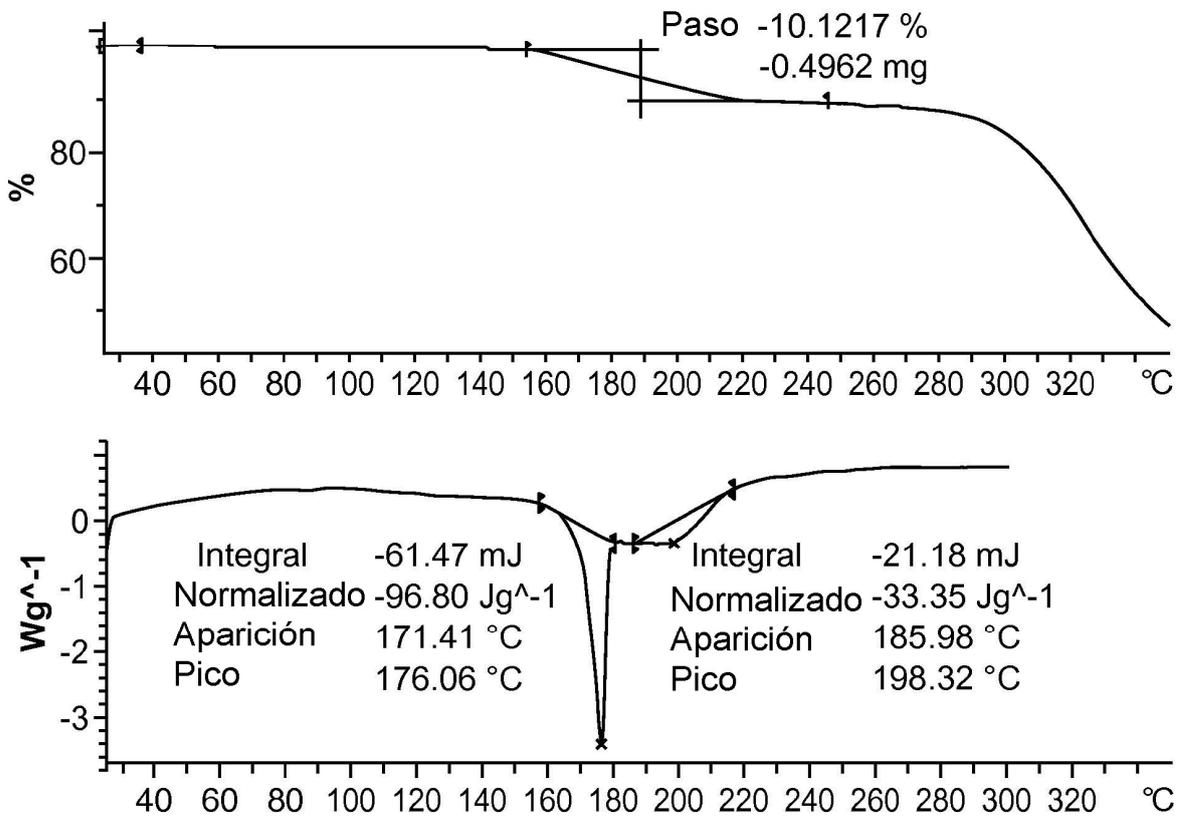


FIG. 16

Patrón de Sal 2 p40°/75% de HR
 Patrón de Sal 1 - THF
 Patrón de Sal 1 - acetona
 Original - Forma A

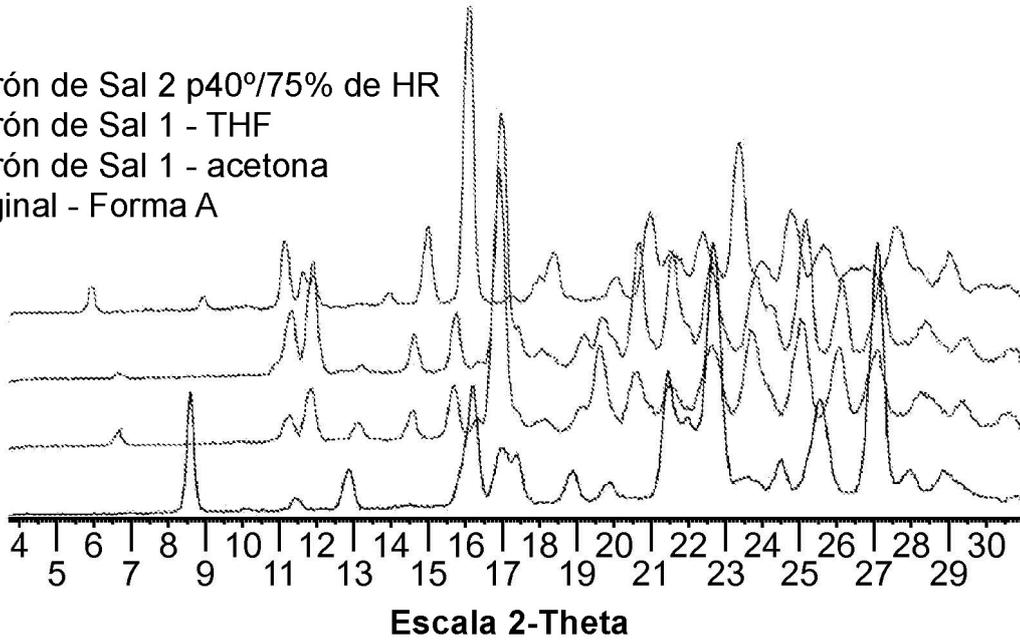


FIG. 17

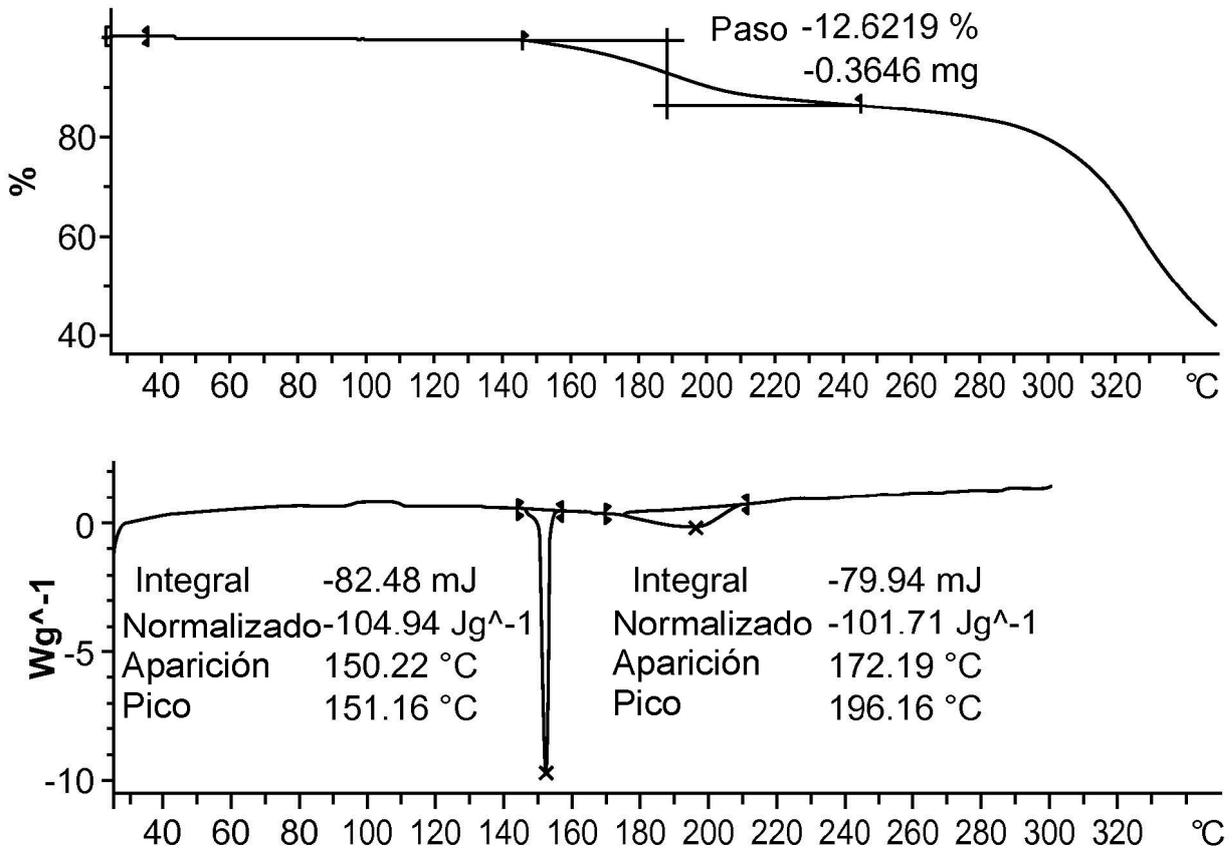


FIG. 18

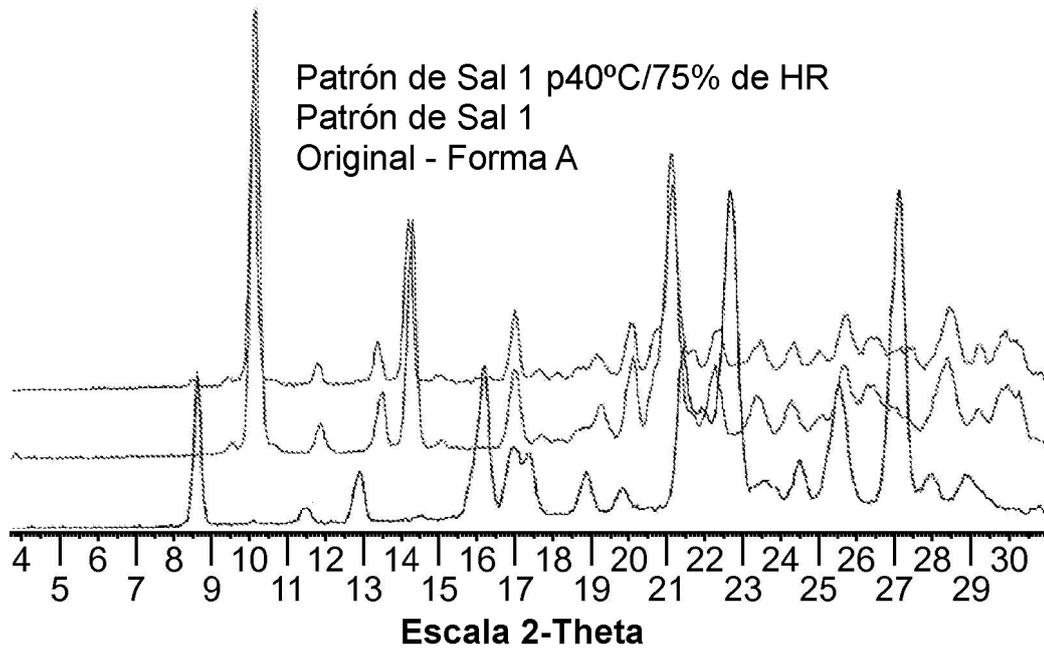


FIG. 19

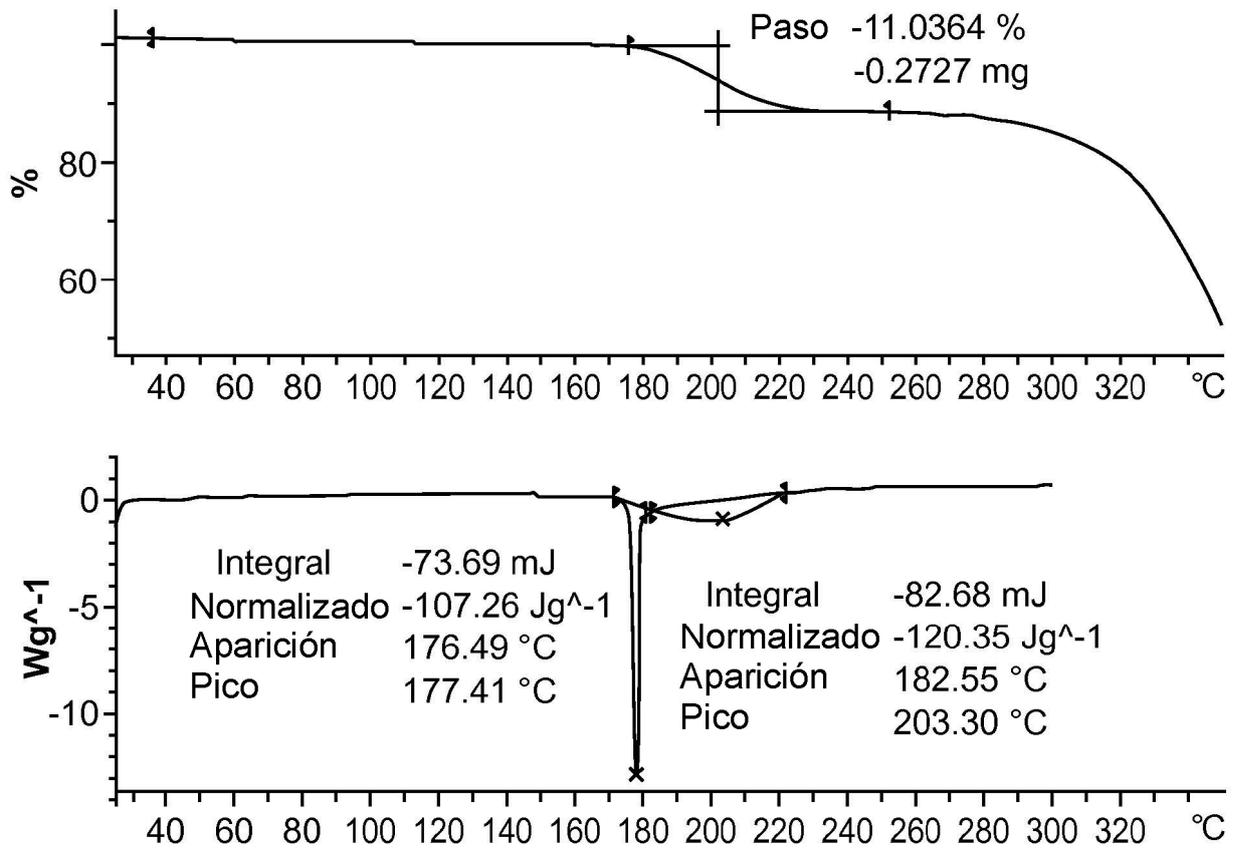


FIG. 20

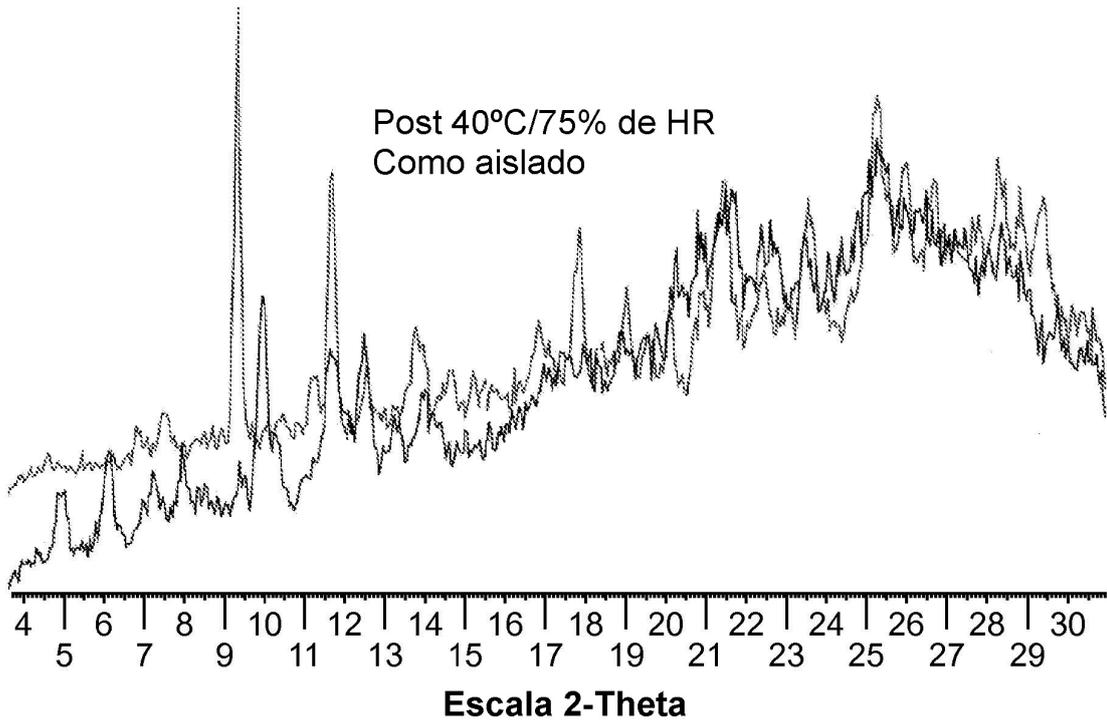


FIG. 21

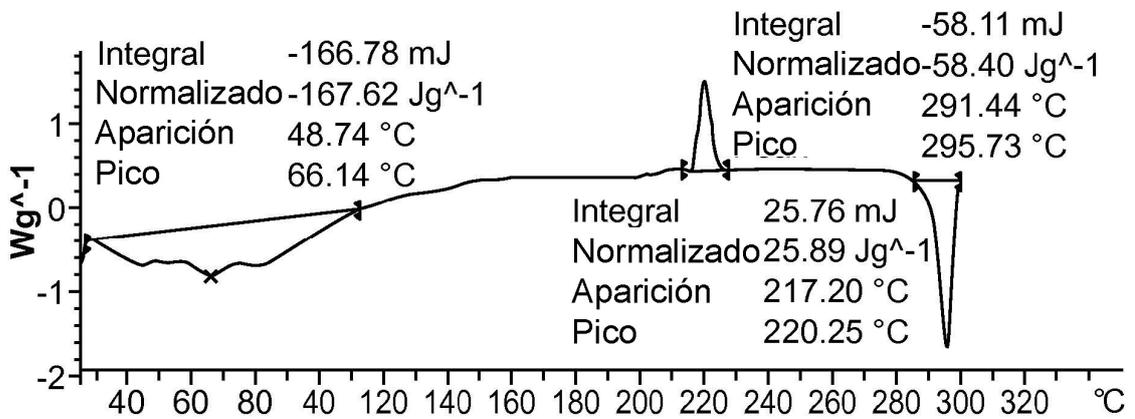
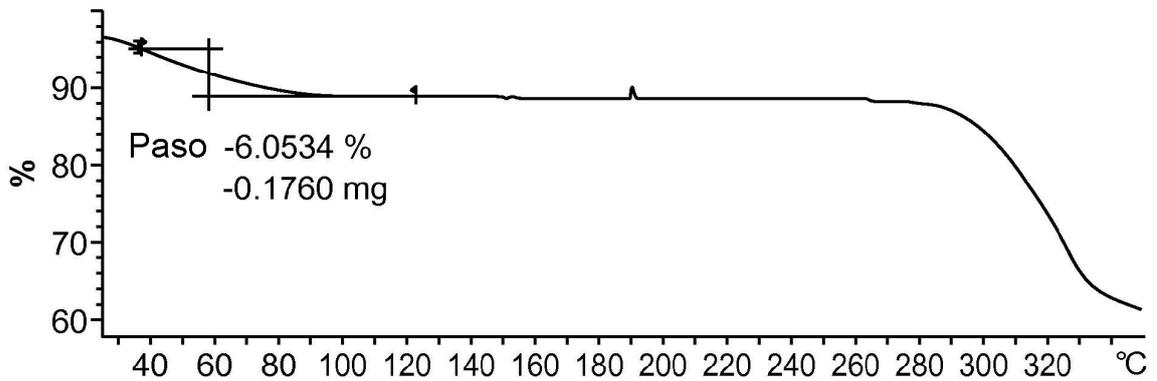


FIG. 22

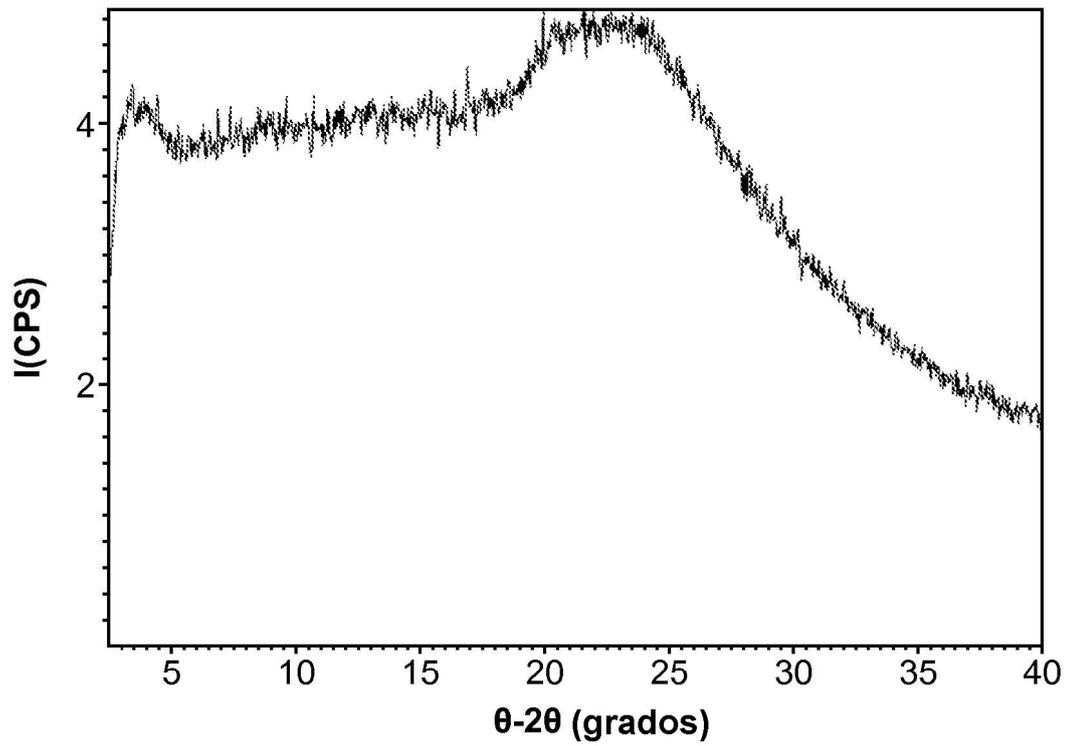


FIG. 23

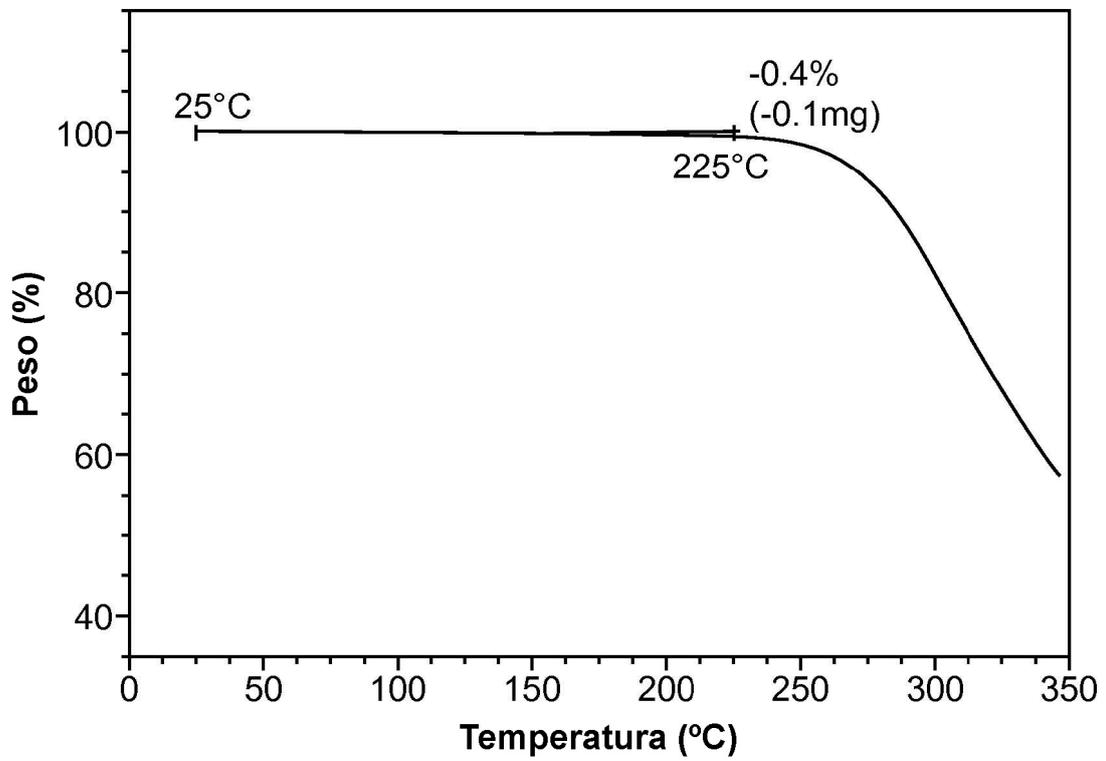


FIG. 24

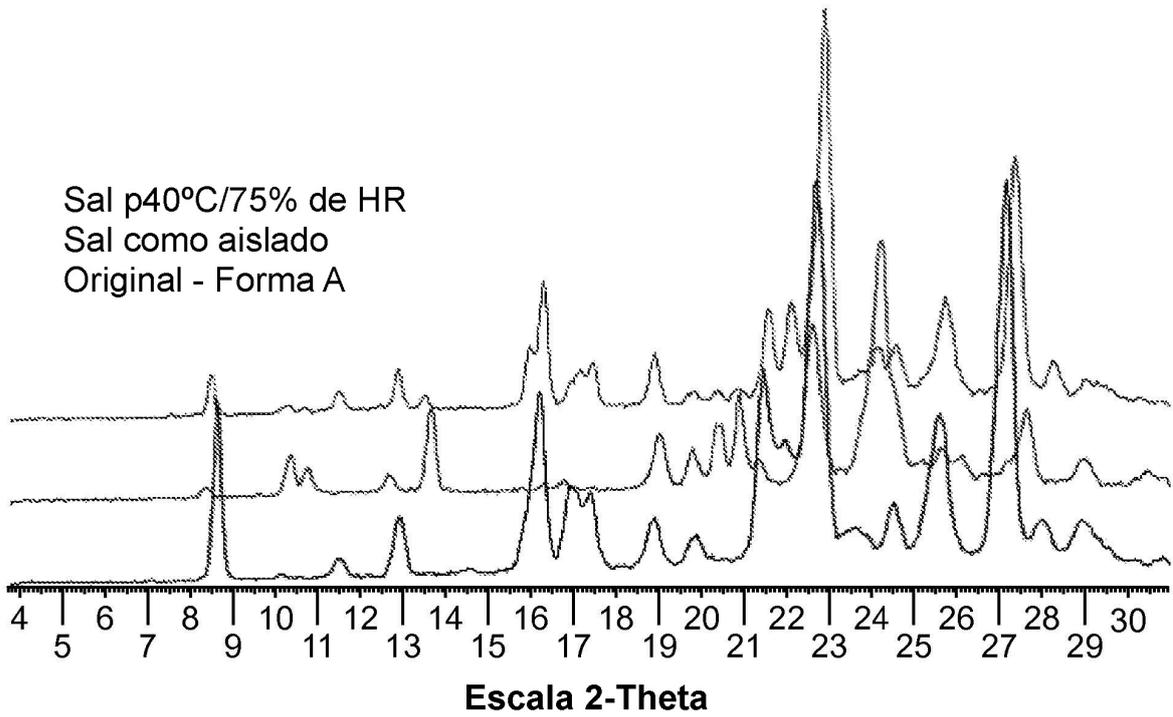


FIG. 25

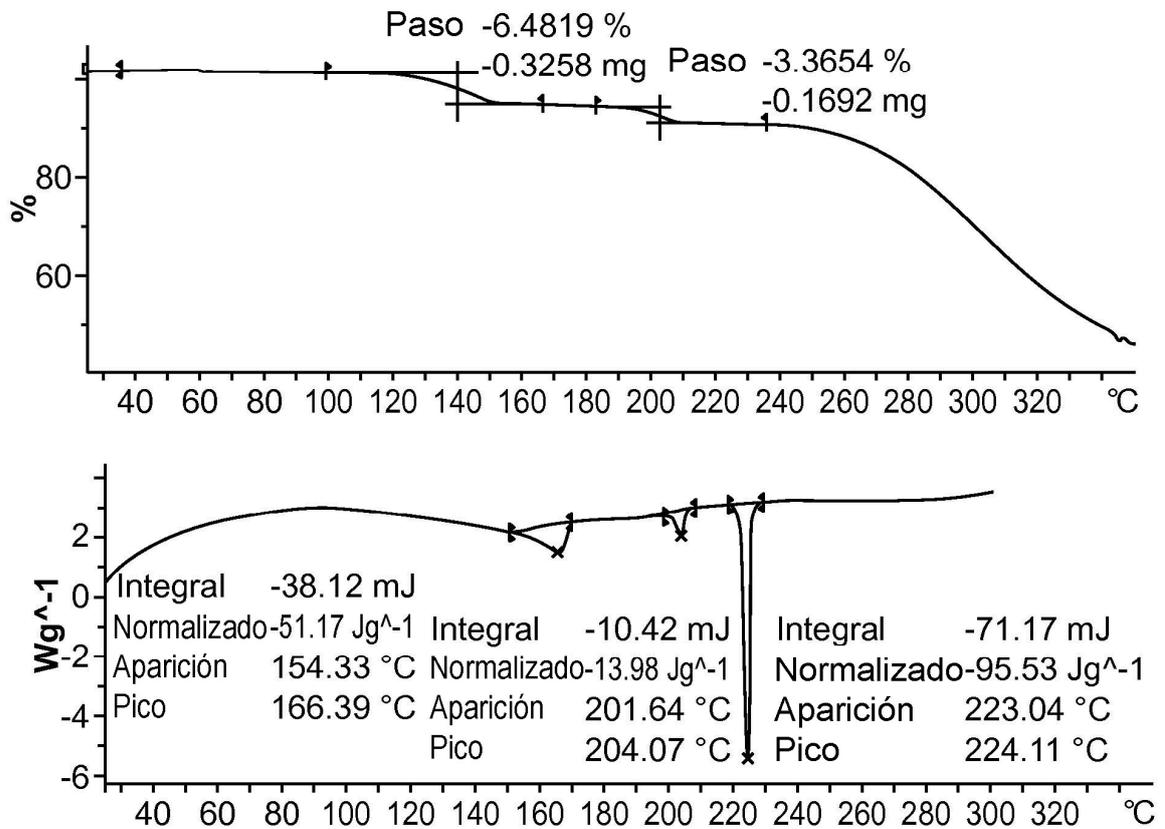


FIG. 26

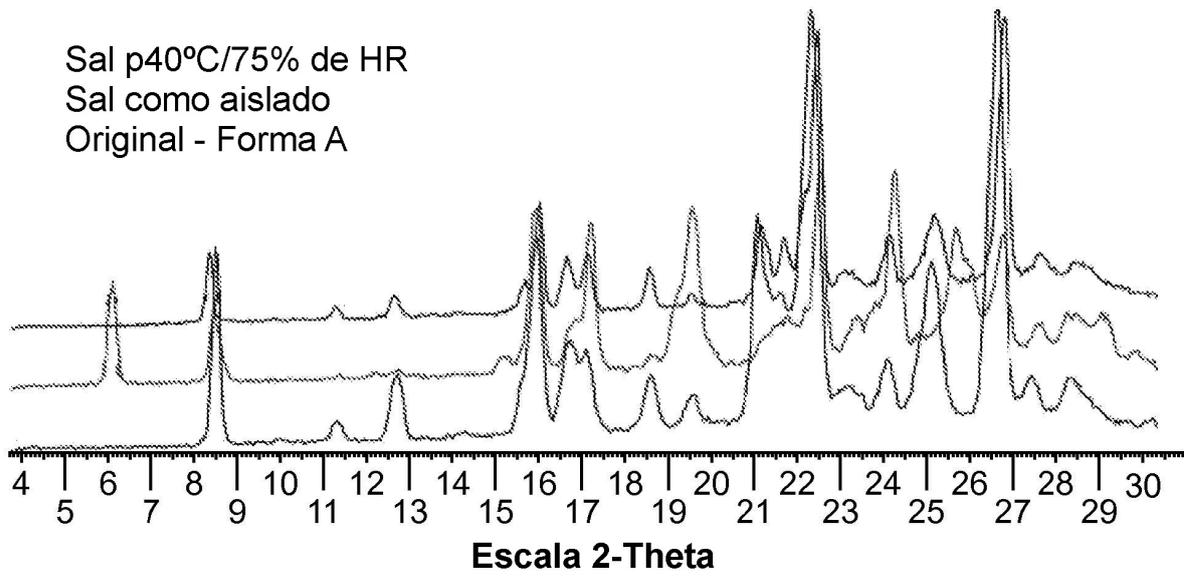


FIG. 27

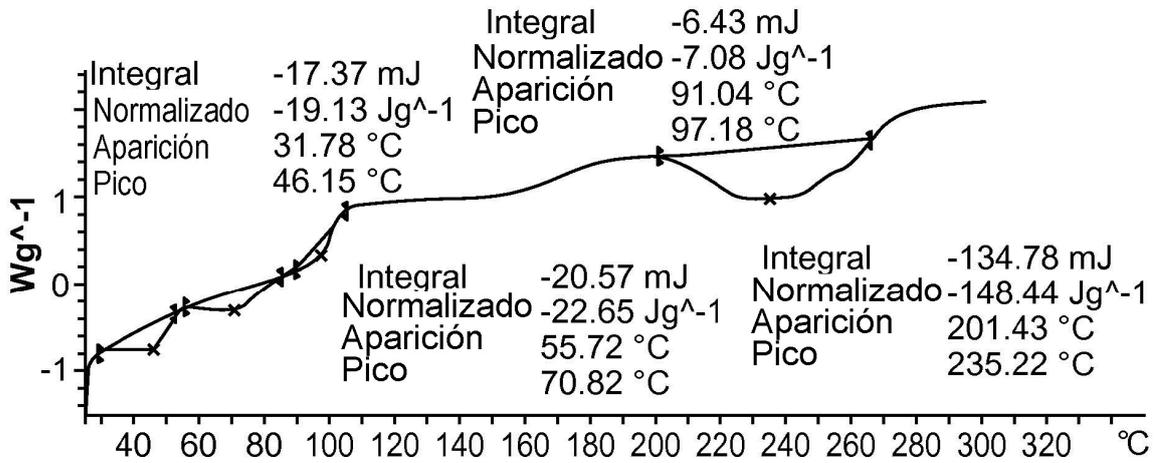
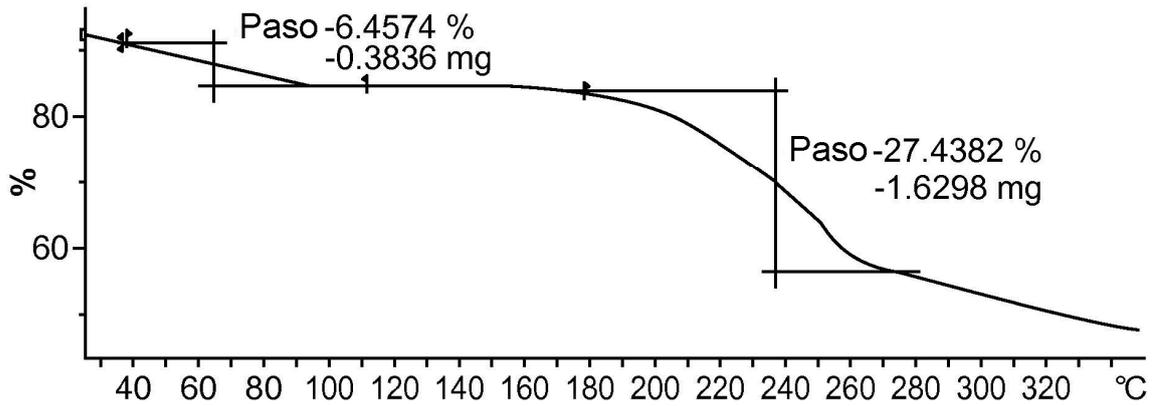


FIG. 28

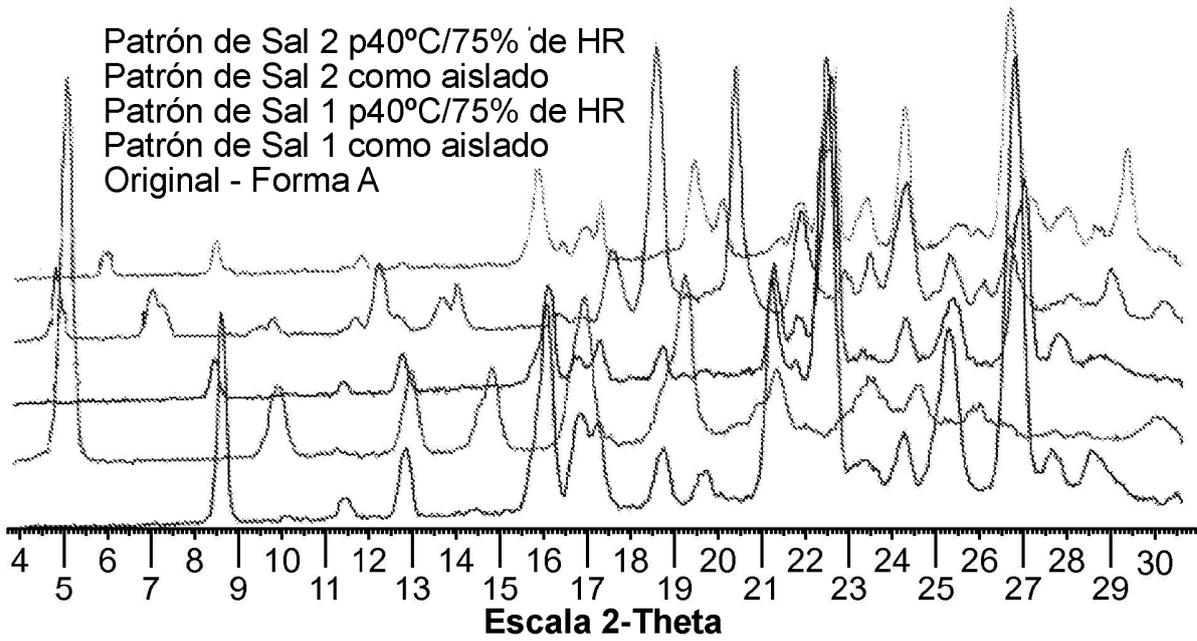


FIG. 29

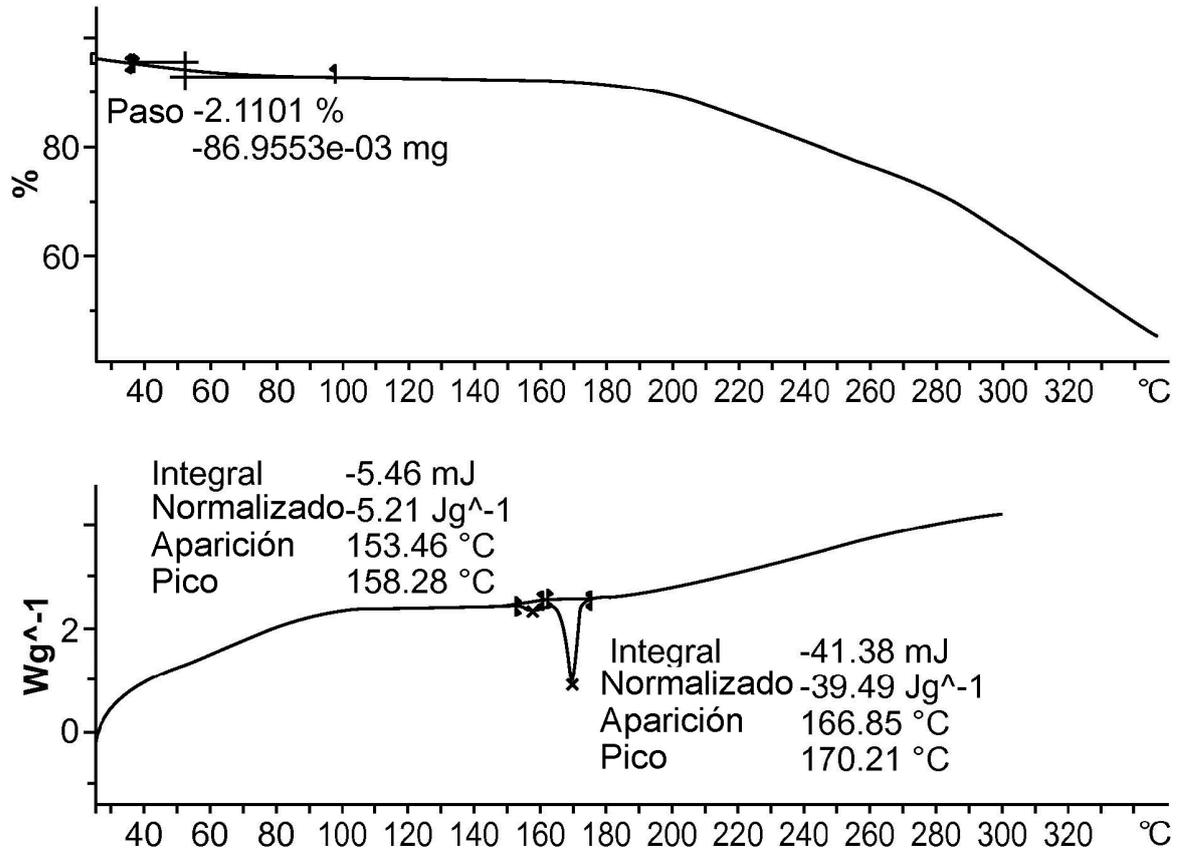


FIG. 30

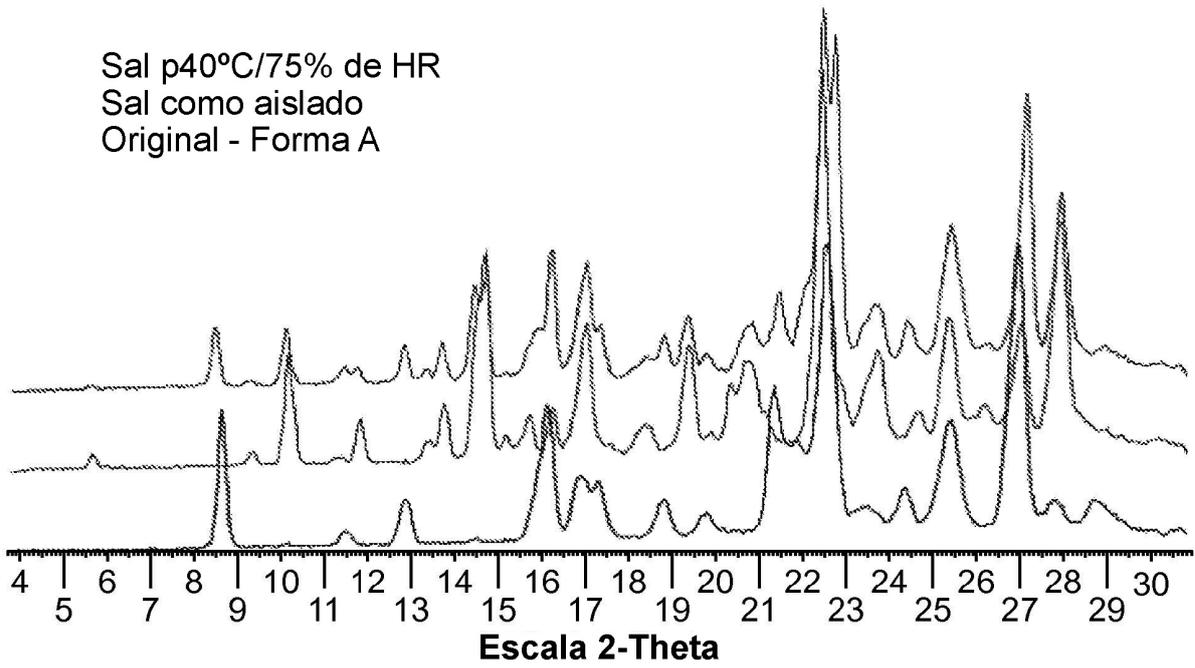


FIG. 31

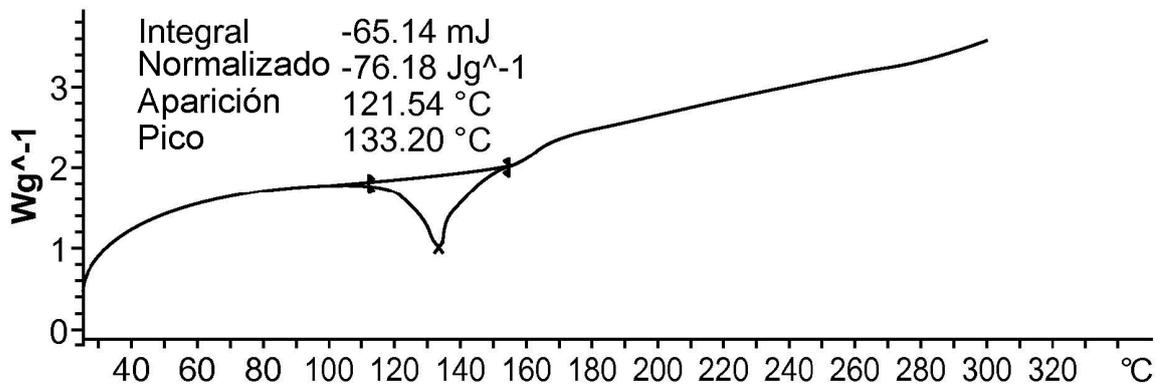
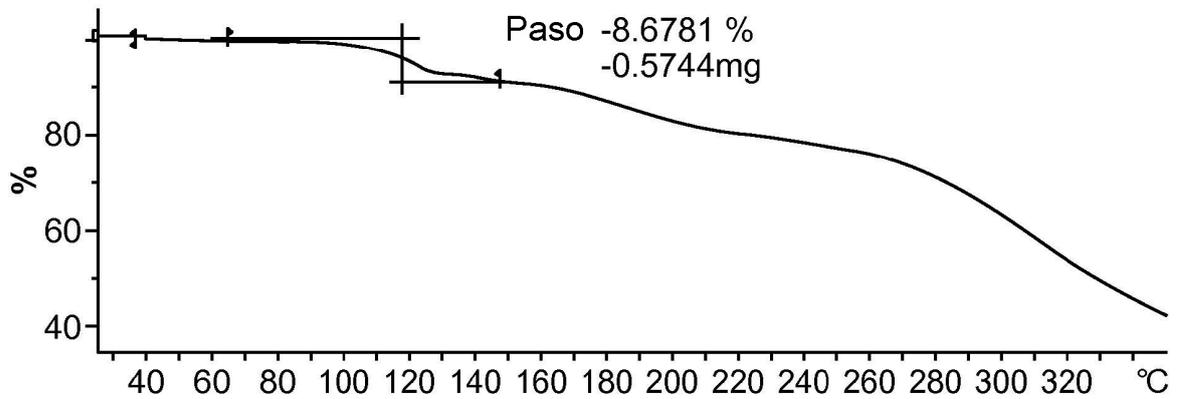


FIG. 32

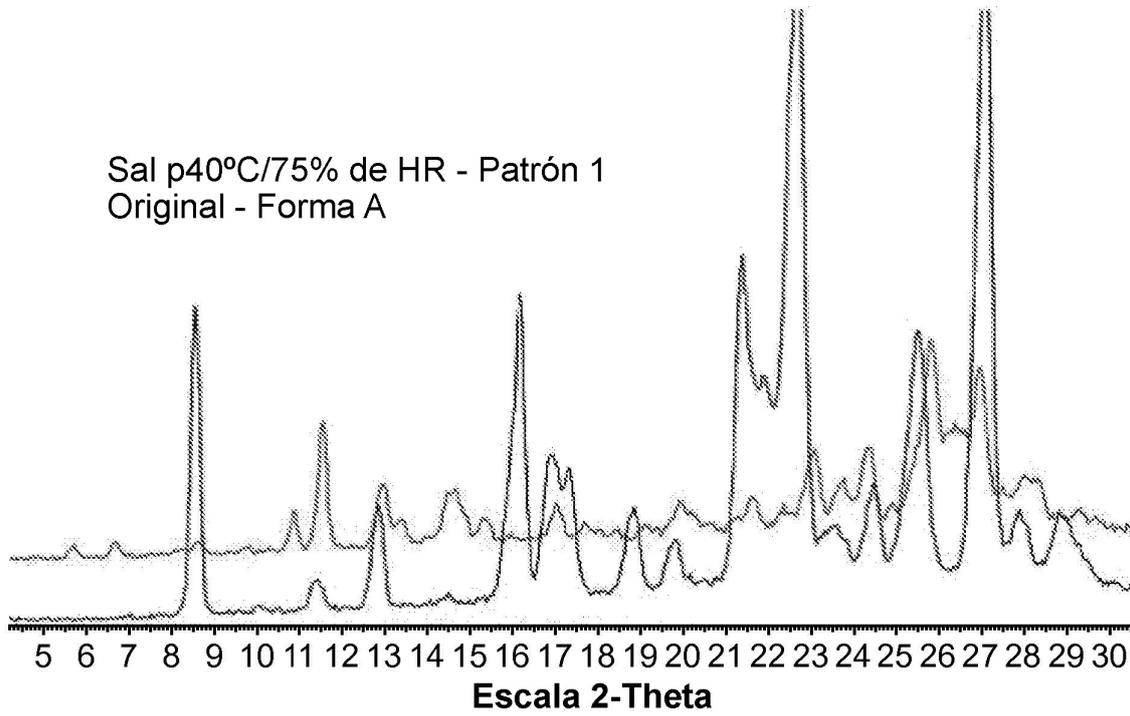


FIG. 33

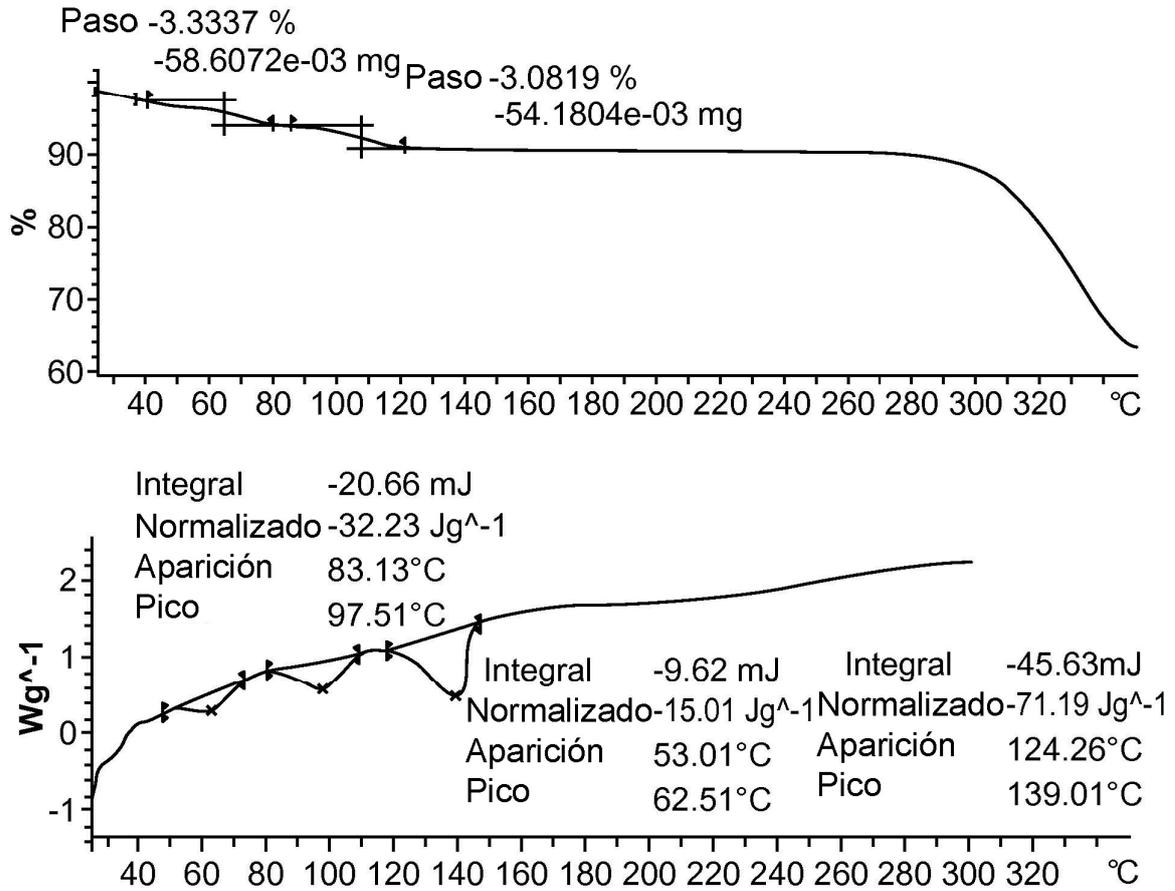


FIG. 34

Sal post 40°C/75% de HR
Original - Forma A

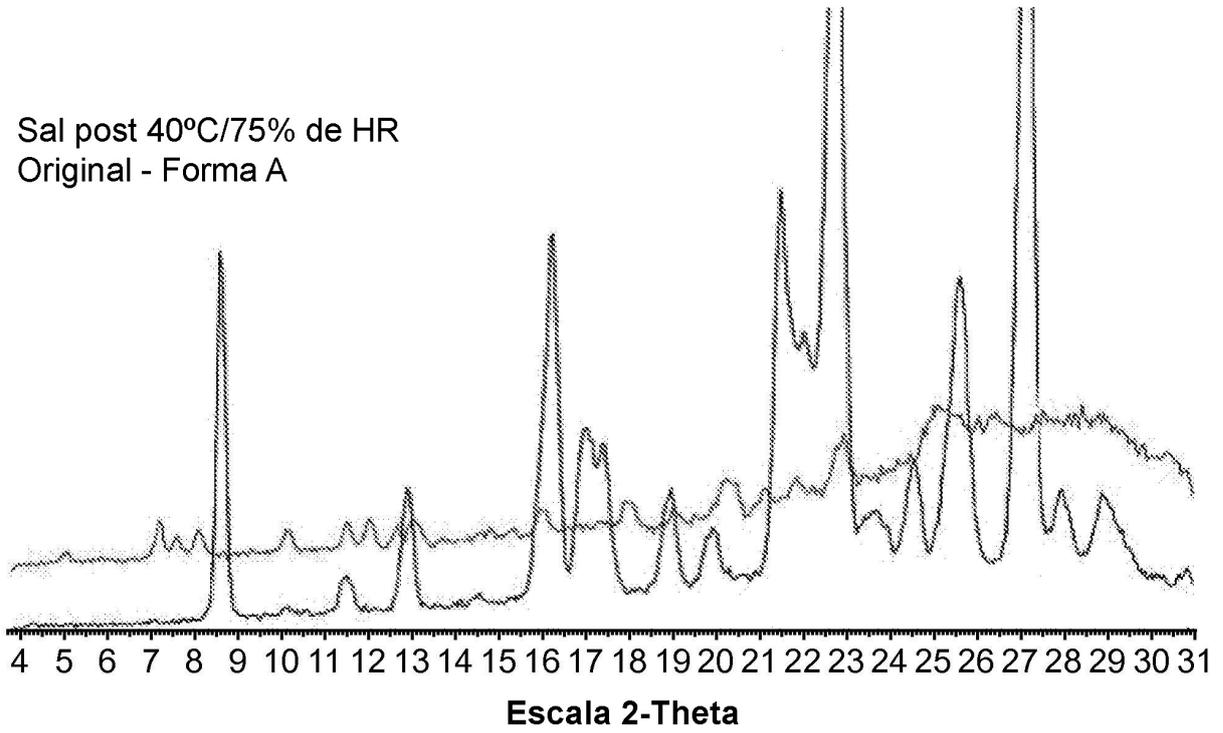


FIG. 35

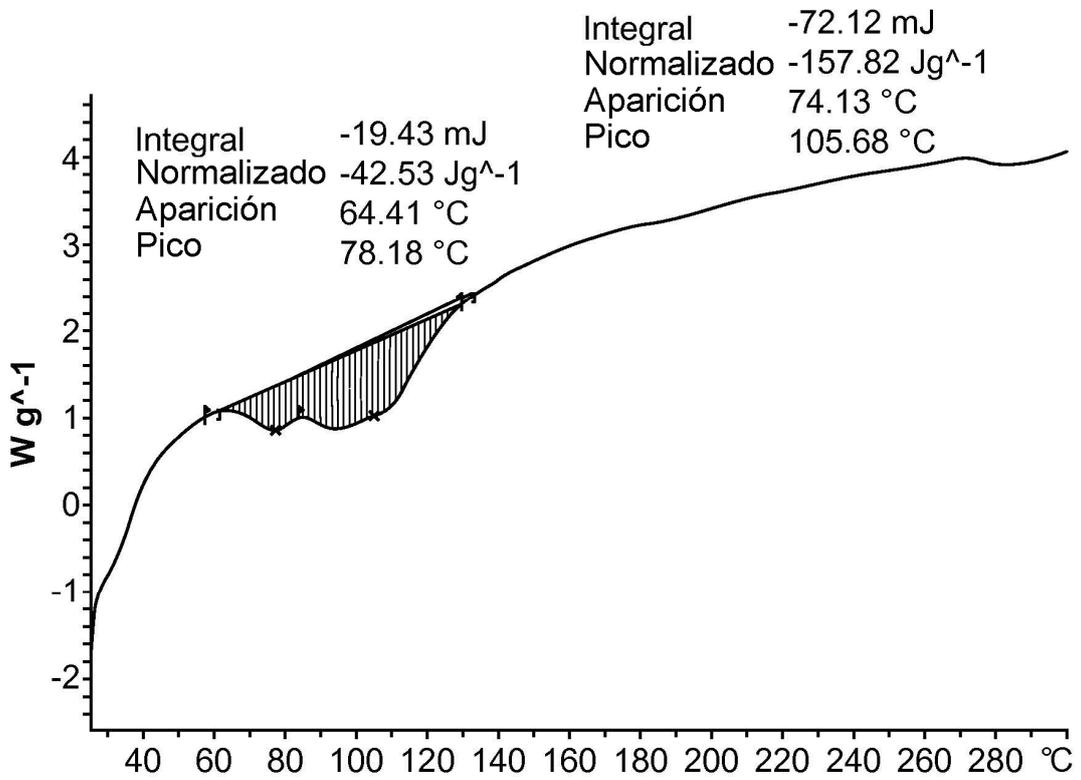


FIG. 36

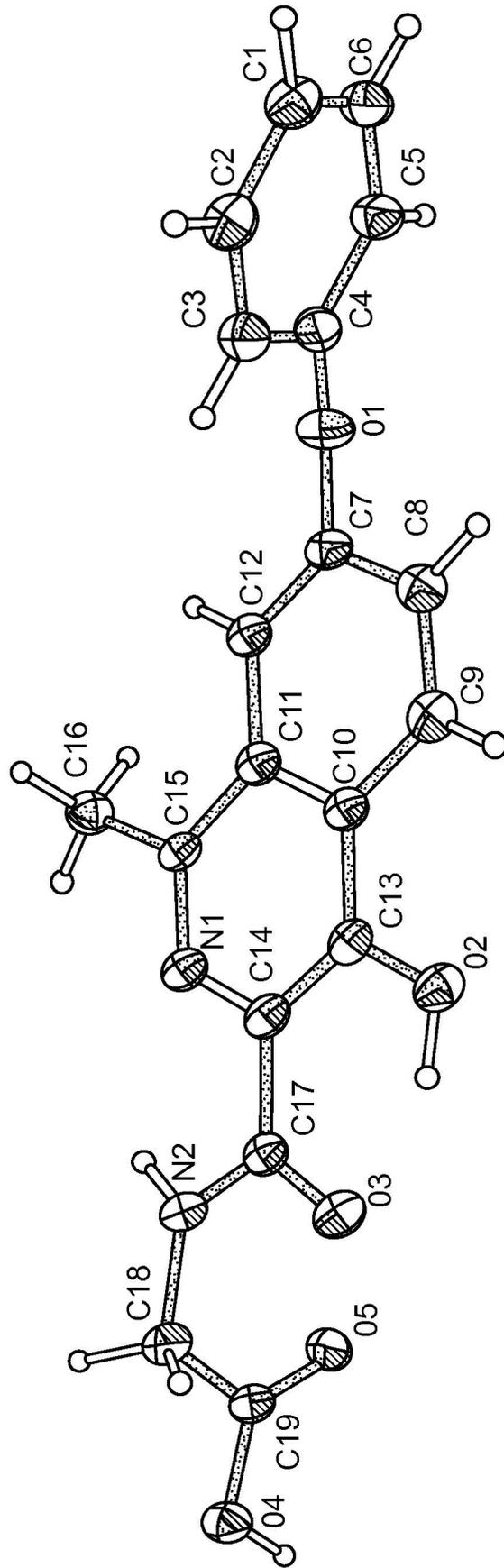


FIG. 37