



No. 11-071901-00000-0000

Fecha: 2011-06-09 17:32:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCH
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 114

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION



21. EXPEDIENTE No.

11-71901

54. TÍTULO: **"POLIMORFOS DE (S)-3-AMINO-METIL-7-(3-HIDROXI-PROPOXI)-3H-BENZO-[C][1,2]-OXABOROL-1-OL"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **A01N 55/08**

71. SOLICITANTE: **ANACOR PHARMACEUTICALS, INC y**
GLAXOSMITHKLINE LLC.

DOMICILIO: PALO ALTO, ESTADO DE CALIFORNIA, ESTADOS
UNIDOS DE AMÉRICA Y PHILADELPHIA, ESTADO DE
PENNSYLVANIA, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C.

2011

(FORMA P 10).

11-07-2011

No. En



**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **ANACOR PHARMACEUTICALS,
INC. Y GLAXOSMITHKLINE LLC.**

Dirección: 1020 East Meadow Circle, Palo
Alto, CA 94303 y One Franklin Plaza, 200
North 16th Street, Philadelphia, Pennsylvania
19102, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Palo Alto, Estado
de California, Estados Unidos de América y
Philadelphia, Estado de Pennsylvania,
Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: Estado de Delaware,
Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

**INVENTOR(ES)
(72)**

Nombre: **WHEELER, Conrad; TODD, Dan; CHEN, Pingyun; NORTON, Beth, A.**

Dirección: 3235 Vicente Street, Apt. 5, San Francisco, CA 94116 y c/o Corporate
Intellectual Department, 1250 South Collegeville Rd., P.O. Box 5089, Collegeville
PA 19426

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/068609

Fecha: 17/12/09

Publicación Internacional No. WO 2010/080558 A1

Fecha: 15/07/10

⑥

Título

**"POLIMORFOS DE (S)-3-AMINO-METIL-7-(3-HIDROXI-PROPOXI)-3H-
BENZO-[C][1,2]-OXABOROL-1-OL"**

⑦

Clasificación Internacional (51) A01N 55/08

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

17/12/08

(31) Número de Solicitud

61/138,490

⑨

Comprobante de Pago No. 11-0040945

Fecha: 02-05-2011

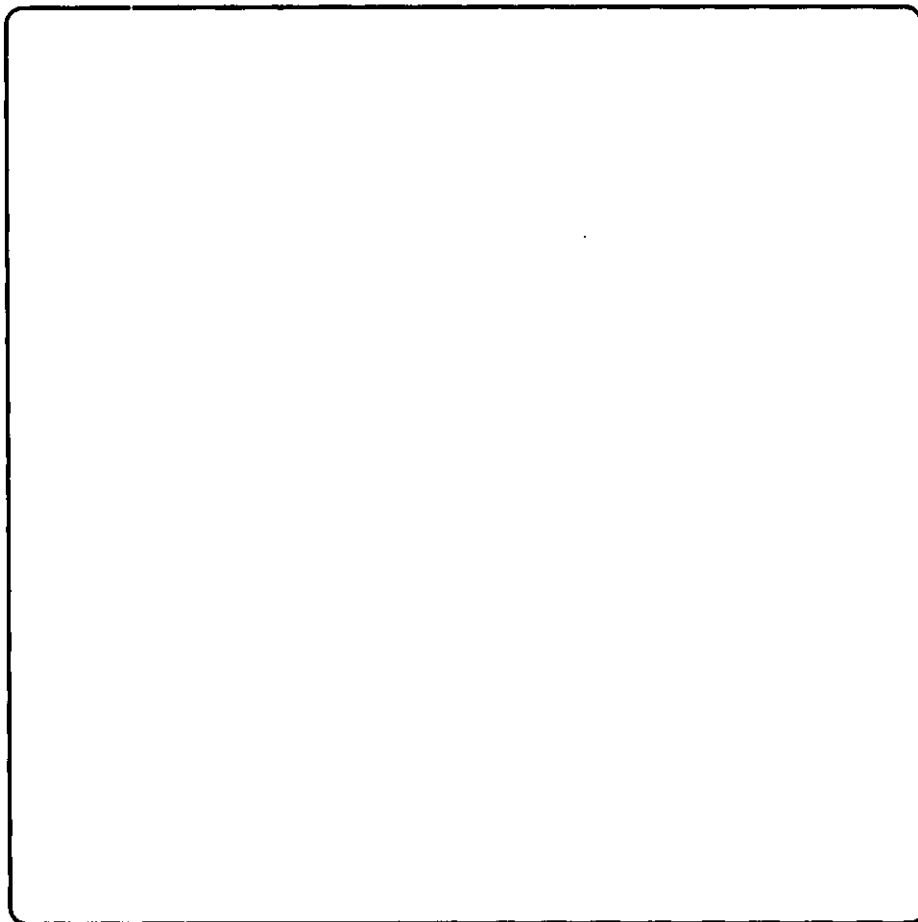
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de búsqueda internacional y publicación.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RIGAU RTE

FIRMA: 

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0040945
		Bogotá D.C., Mayo 02 de 2011 - 18:28:00

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	414999771	02/05/2011	69.576.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDIARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	7 TRAMITES DE SOL. DE DISENOS INDUSTRIALES	571.000.00	571.000.00
			\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-071901-00000-0000
 Fecha: 2011-06-09 17:32:52 Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
 Tra. 11 PATENTE IYI Eve: 378 FASE NACIONAL I
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 114

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2010-05-31-253
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Estado de California
Secretario de Estado

Solicitado para uso en Colombia.

No es para uso dentro de los Estados Unidos de América

El propósito de la Apostilla es certificar la autenticidad de la firma del funcionario que firma el documento, la competencia en la cual el funcionario que firma el documento actuó, y, cuando sea apropiado, la identidad del sello/estampilla.

APOSTILLA

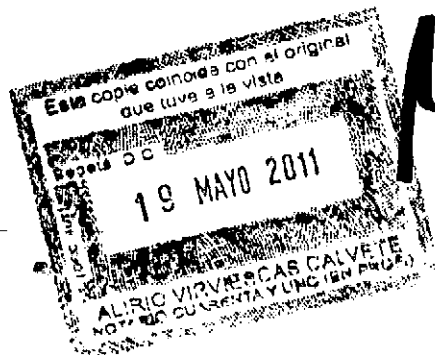
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Donielle M. Equite
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/estampilla de Donielle M. Equite, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el día 8 de abril de 2010
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 804813
9. Sello/Estampilla
El Gran Sello del Estado de California
10. Firma: (ilegible)
Secretario de Estado
Por: (firma: ilegible)

(JL1.CCO. 227689.DOC v.1)



TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

RECONOCIMIENTO

Estado de California)
Condado de Santa Clara)

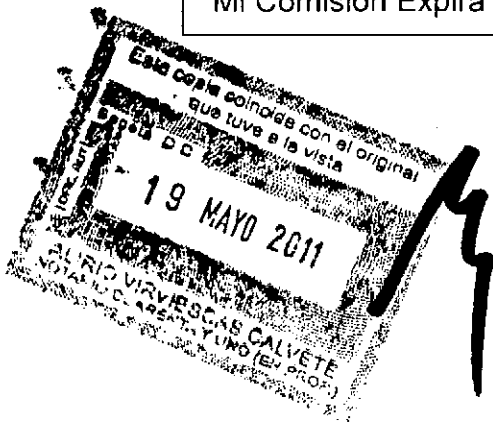
El 2 de febrero de 2010, ante mí, Donielle M. Equité, Notario Público, compareció personalmente Lucy Day quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona cuyo nombre está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que él/ella/ellos firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el documento la persona, o entidad, en nombre de quien la persona actúo, firmó el documento.

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y correcto.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.

Firma (ilegible) (Sello)

Donielle M. Equite
Comisión # 1760708
Notario Público – California
Condado de Santa Clara
Mi Comisión Expira el 9 de agosto de 2011



APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

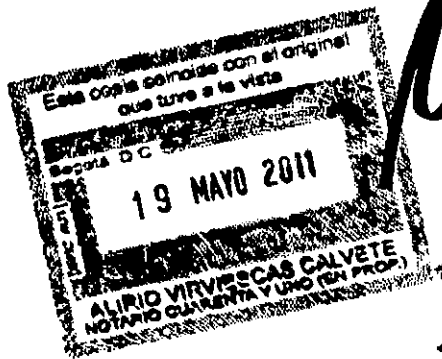
1. País: Estados Unidos de América
Este documento público}
2. ha sido firmado por Jeffrey W. Bullock
3. actuando como Secretario de Estado de Delaware
4. lleva el sello/estampilla de la Oficina del Secretario de Estado

Certificado

5. en Dover, Delaware
 6. el día 12 de mayo A.D. de 2011
 7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
 8. No. 0414160
 9. Sello/Estampilla
 10. Firma: (ilegible)
- Oficina del Secretario de
Estado de Delaware
- Secretario de Estado

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO
D.F. A.D.C.
2 P. 1:21



DELAWARE

PAGINA 1

El Primer Estado

YO, JEFFREY W. BULLOCK, SECRETARIO DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE "ANACOR PHARMACEUTICALS, INC." ESTA DEBIDAMENTE CONSTITUIDA BAJO LAS LEYES DEL ESTADO DE DELAWARE Y ESTA EN BUENA POSICION Y TIENE EXISTENCIA LEGAL CORPORATIVA EN CUANTO MUESTRAN LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA, DESDE EL DIA DOCE DE MAYO, A.D. DE 2010.

Y POR EL PRESENTE ADEMAS CERTIFICO QUE "ANACOR PHARMACEUTICALS, INC." FUE CONSTITUIDA EL DIA CATORCE DE DICIEMBRE, A.D. DE 2000.

Y ADEMAS CERTIFICO QUE LOS REPORTES ANUALES HAN SIDO PRESENTADOS A LA FECHA.

Y ADEMAS CERTIFICO QUE LOS IMPUESTOS DE FRANQUICIA HAN SIDO PAGADOS A LA FECHA.

3325077- 8300

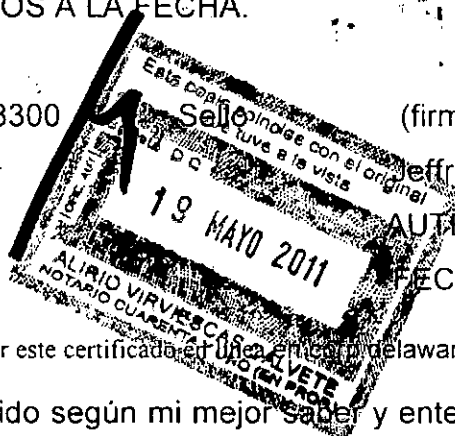
100497968

(firma: ilegible)

Jeffrey W. Bullock, Secretario de Estado

AUTENTICACION: 7988253

FECHA: 05-12-10



Ud. puede verificar este certificado en línea en delaware.gov/authver.shtml

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 31 de mayo de 2010, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Los ábajo firmados,

ANACOR PHARMACEUTICALS, INC.

Una sociedad organizada y existente bajo las leyes
del Estado de Delaware, Estados Unidos de America

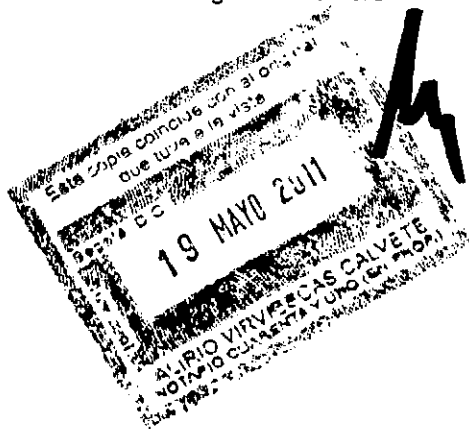
con domicilio en
1020 East Meadow Circle, Palo Alto, CA 94303, US

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado



DI32/21528591.1

The undersigned,

ANACOR PHARMACEUTICALS, INC.

A corporation organized and existing under the laws
of State of Delaware, United States of America

domiciled at
1020 East Meadow Circle, Palo Alto, CA 94303, US

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 2nd day of February of 2010

Signature [Signature]

Name Lucy O. Day



SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.

Not for use within the United States of America.

The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

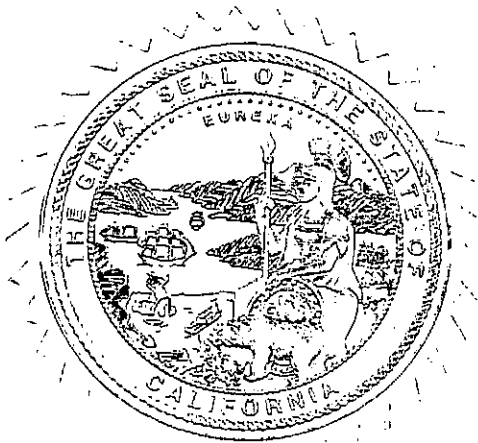
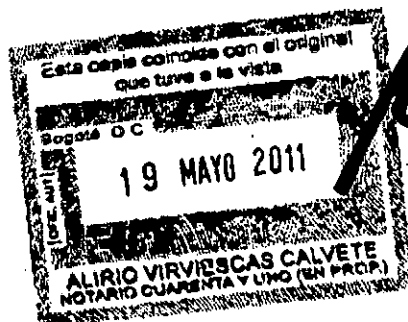
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*
This public document
2. *has been signed by Donielle M. Equite*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Donielle M. Equite, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 8th day of April 2010*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 804813*
9. *Seal/Stamp:*



10. Signature

Jenna Bowen
Secretary of State

BY *P. Johnson*



ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of Santa Clara)

On February 2, 2010 before me, Donielle M. Equité, Notary Public
(insert name and title of the officer)

personally appeared Lucy Day

who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

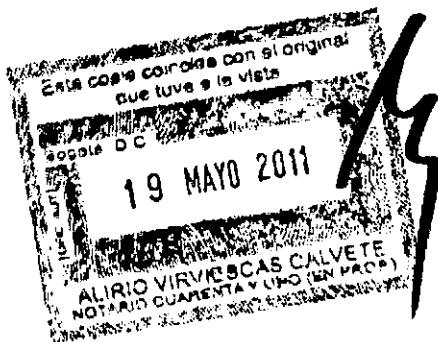
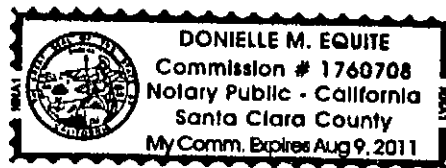
I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature

Donielle M. Equité

(Seal)



STATE

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Jeffrey W. Bullock

3. acting in the capacity of Secretary of State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Office of Secretary of State

Certified

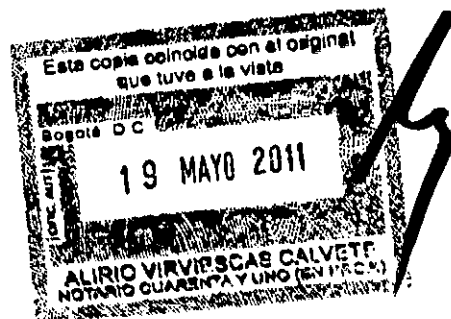
5. at Dover, Delaware

6. the twelfth day of May, A.D. 2010

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0414160

9. Seal/Stamp:



10. Signature:


Secretary of State

Delaware

PAGE 1

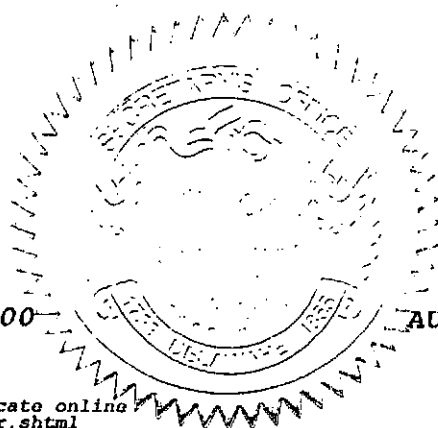
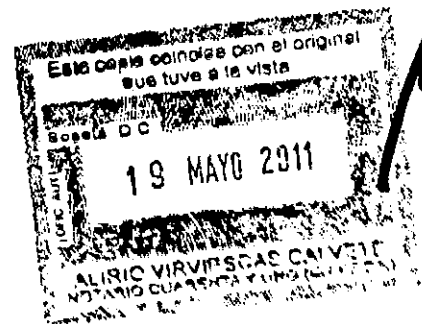
The First State

I, JEFFREY W. BULLOCK, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY "ANACOR PHARMACEUTICALS, INC." IS DULY INCORPORATED UNDER THE LAWS OF THE STATE OF DELAWARE AND IS IN GOOD STANDING AND HAS A LEGAL CORPORATE EXISTENCE SO FAR AS THE RECORDS OF THIS OFFICE SHOW, AS OF THE TWELFTH DAY OF MAY, A.D. 2010.

AND I DO HEREBY FURTHER CERTIFY THAT THE SAID "ANACOR PHARMACEUTICALS, INC." WAS INCORPORATED ON THE FOURTEENTH DAY OF DECEMBER, A.D. 2000.

AND I DO HEREBY FURTHER CERTIFY THAT THE ANNUAL REPORTS HAVE BEEN FILED TO DATE.

AND I DO HEREBY FURTHER CERTIFY THAT THE FRANCHISE TAXES HAVE BEEN PAID TO DATE.



3325077 8300

100497968

You may verify this certificate online
at corp.delaware.gov/authver.shtml

Jeffrey W. Bullock, Secretary of State
AUTHENTICATION: 7988253

DATE: 05-12-10

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 00145/09 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 2 de diciembre de 2009 por el Sr. Gabriel Ricaurte Echeverri, C.C. 25.965 de Bogotá, Traductor Oficial según Resolución No. 3987 de agosto 17 de 1981 expedida por el Ministerio de Justicia.

ESTADO DE CAROLINA DEL NORTE
DEPARTAMENTO DEL SECRETARIO DE ESTADO

Sello del Estado de Carolina del Norte con escudo en el centro
Mayo 20, 1775-abril 12 1776

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2010 ENE -5
Bogotá D.C.
27

APOSTILLA

(Convención de la Haya 5 de octubre de 1961)

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. Este Documento Público
ha sido firmado por PATRICIA WILSON
3. actuando en su condición de NOTARIO PÚBLICO, LA COMISIÓN EXPIRA
12/7/2013
4. lleva el sello/estampilla de CONDADO DE ORANGE, CAROLINA DEL
NORTE

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
0043334
Copia firmada por el
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

CERTIFICADO

5. en Raleigh, Carolina del Norte
6. el DÍA 16 DE DICIEMBRE DE 2009
7. por el Secretario de Estado o Secretario de Estado Delegado, Estado de
Carolina del Norte
8. No. 31614

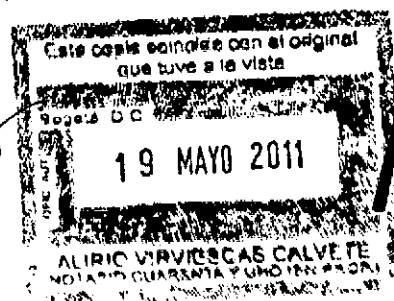
9. Sello/Estampilla

Sello del Estado de Carolina del Norte

10. Firma

Por: (Firmado)

GABRIEL RICAURTE ECHEVERRI
TRADUCTOR OFICIAL
RES. 3987 Ministerio de Justicia
de agosto 17 de 1981



Departamento de Estado, abril 12, 1776
con Escudo en el Centro

Haley Haynes
Secretario de Estado Delegado

Elaine L. Marshall

Secretario de Estado

===

Documento de poder bilingüe inglés, español otorgado el 9 de diciembre de 2009 por Alan Scrivner, de GLAXOSMITHKLINE LLC a favor de Alicia Lloreda y/o Gustavo Tamayo y/o Ignacio Santamaría y/o Enrique Álvarez.

(Firmado)

EL NOTARIO DEBE FIRMAR AL OTRO LADO

===

Sello Notarial: PATRICIA WILSON, NOTARIO PÚBLICO, CONDADO DE ORANGE, NC.

(Firmado)

PATRICIA WILSON, Mi comisión expira el 12/2013.

El anterior sello de caucho aparece en la certificación notarial firmada el 9 de diciembre de 2009, en la que se acredita la comparecencia de Alan Scrivner, en su carácter de Apoderado de GLAXOSMITHKLINE LLC.

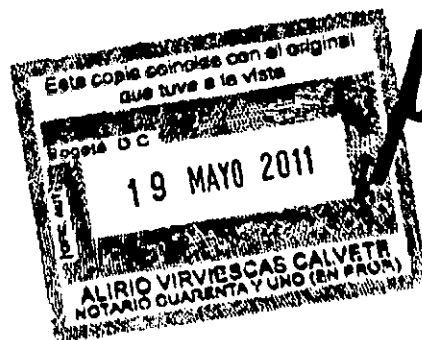
== =

Es traducción fiel y completa de un documento escrito en inglés del cual queda copia en esta oficina y a la cual me remito para su confrontación.

Derechos de traducción: \$ 38.000,00

GABRIEL FERRAZ DE ECHEVERRÍA
TRADUCTOR OFICIAL
RES. 3987 Ministerio de Justicia
de agosto 17 de 1981

[Handwritten signature]



STATE OF NORTH CAROLINA



Department of The
Secretary of State

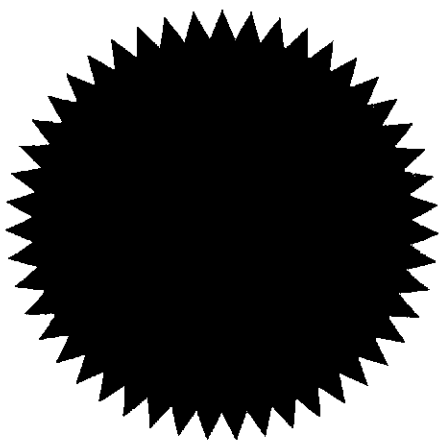
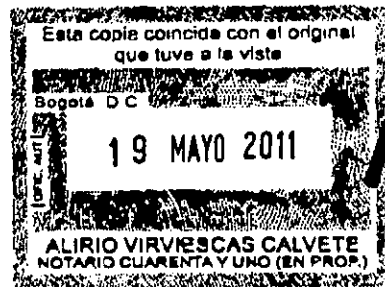
APOSTILLE

(Convention de La Haye 5 octobre 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. This Public Document
has been signed by PATRICIA WILSON
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC
COMMISSION EXPIRES 12/7/2013
4. bears the seal/stamp of COUNTY OF ORANGE, NORTH CAROLINA

CERTIFIED

5. at Raleigh, North Carolina
6. the 16TH DAY OF DECEMBER, 2009
7. by Secretary of State or Deputy Secretary of State, State of North Carolina
8. No. 31614
9. Seal/Stamp
10. Signature



By:

Haley Haynes
Haley Haynes
Deputy Secretary of State

Elaine J. Marshall

Secretary of State

GLAXOSMITHKLINE LLC

GLAXOSMITHKLINE LLC

Una sociedad organizada y existente bajo las leyes de Delaware, USA.

A corporation organized and existing under the laws of Delaware, USA

con domicilio en

One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102 USA.

domiciled at

One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102 USA

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

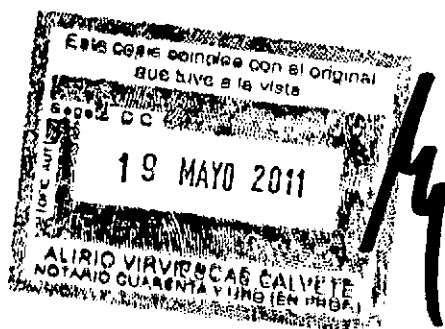
Dado y firmado

Given and signed this 9th day of Dec of 2009.

Signature Alan Scrivner

Name Alan Scrivner

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estado de North Carolina ss

Condado de Durham

Hoy 9 de Diciembre de 2009, compareció Alan Scrivner, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es Abogado

de GlaxoSmithKline LLC,

la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Delaware USA, domiciliada en la ciudad de Philadelphia

Condado de

Philadelphia

Estado de Pennsylvania, USA

legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes del Estado de

Delaware

; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en

Estado de

, con fecha

y

certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

State of North Carolina ss

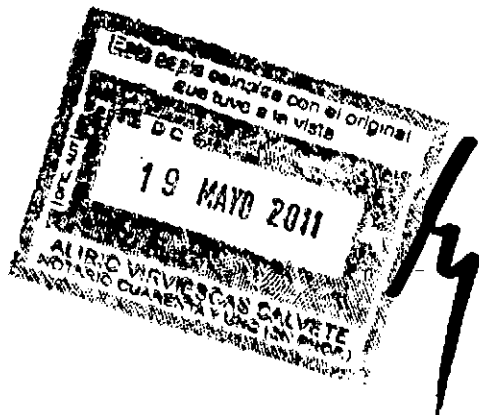
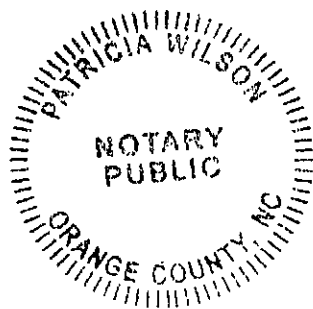
County of Durham

On this 9th day of December 2009 personally came Alan Scrivner, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Attorney of GlaxoSmithKline LLC, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware, USA, domiciled at the City of Philadelphia, County of Philadelphia, State of Pennsylvania, USA, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of the State of Delaware; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

~~The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Philadelphia, State of Pennsylvania, under date of October 27, 2009, and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.~~

Patricia Wils

my commission expires 12/7/13





Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT ☒ X ____ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 09-06-11

(51) Clasificación Internacional: A01N 55/08

(71) Solicitante(s): **ANACOR PHARMACEUTICALS, INC. y GLAXOSMITHKLINE LLC**

(72) Inventor(es): **WHEELER, Conrad; TODD, Dan; CHEN, Pingyun; NORTON, Beth, A.**

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

61/138,490

17-12-08

US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 17-07-11

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 17-12-09

No. de solicitud: **PCT/US2009/068609**

(87) Publicación internacional

Fecha: **15-07-10**

N° publicación: **WO 2010/080558 A1**

(54) Título: **"POLIMORFOS DE (S)-3-AMINO-METIL-7-(3-HIDROXI-PROPOXI)-3H-BENZO-[C][1,2]-OXABOROL-1-OL"**



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(11/10/2009 10:06:16Z '000111')

(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 09-06-11	
(51) Clasificación Internacional: A01N 55/08			
(71) Solicitante(s): ANACOR PHARMACEUTICALS, INC. y GLAXOSMITHKLINE LLC.			
(72) Inventor(es): WHEELER, Conrad; TODD, Dan; CHEN, Pingyun; NORTON, Beth, A.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/138,490	17-12-08	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 17-07-11		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 15-07-10	
Fecha de presentación de la solicitud: 17-12-09		No. Publicación : WO 2010/080558 A1	
No. de solicitud: PCT/US2009/068609			

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

(54) Título: "POLIMORFOS DE (S)-3-AMINO-METIL-7-(3-HIDROXI-PROPOXI)-3H-BENZO-[C][1,2]-OXABOROL-1-OL"

(57) Resumen.-Reivindicación (es):

Sector: Industria farmacéutica, específicamente principios activos biocidas que contienen boro y preparaciones medicinales que los contienen.

Resumen.-

Esta invención proporciona, entre otras cosas, polimorfos de la sal de clorhidrato del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 64507-5042WO	FOR FURTHER ACTION		see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US 09/68609	International filing date (day/month/year) 17 December 2009 (17.12.2009)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 17 December 2008 (17.12.2008)	
Applicant ANACOR PHARMACEUTICALS, INC.			

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed.
☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (see Box No. II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III).

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant.
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
- b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 09/68609

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 4-5 and 10-15
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 09/68609

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A01N 55/08; A61K 31/69 (2010.01)

USPC - 514/64

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

USPC: 514/64

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

USPC: 435/184; 435/245; 556/7 (see search terms below)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Electronic Databases Searched: USPTO WEST (PGPUB, APB, JPAB, USPT), Google. Search Terms Used: crystalline polymorph, boron, X-ray, XRD, boronoxaborol, raman, organoborane, aminomethyl, hydroxypropoxy

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2007/0293457 A1 (Baker et al.) 20 December 2007 (20.12.2007) entire document especially figure 3A-3H and para [0071]	1-3, 6-9 and 16-20
A	US 5,591,731 A (Kennedy et al.) 7 January 1997 (07.01.1997) entire document	1-3, 6-9 and 16-20
A	US 5,880,188 A (Austin et al.) 6 March 1999 (06.03.1999) entire document especially col 5, ln 41-62	1-3, 6-9 and 16-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.


* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 January 2010 (28.01.2010)

Date of mailing of the international search report

02 MAR 2010

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300

PCT OSP: 571-272-7774



(51) International Patent Classification:
A01N 55/08 (2006.01) A61K 31/69 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2009/068609

(22) International Filing Date:
17 December 2009 (17.12.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/138,490 17 December 2008 (17.12.2008) US

(71) Applicants (for all designated States except US): ANACOR PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 1020 East Meadow Circle, Palo Alto, CA 94303 (US). GLAXOSMITHKLINE LLC [US/US]; One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, PA 19102 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): WHEELER, Conrad [US/US]; 3235 Vicente Street, Apt. 5, San Francisco, CA 94116 (US). TODD, Dan [US/US]; C/o Corporate Intellectual Department, 1250 South Collegeville Rd., P.O. Box 5089, Collegeville, PA 19426 (US). CHEN, Pingyun [US/US]; C/o Corporate Intellectual Department, 1250 South Collegeville Rd., P.O. Box 5089, Collegeville, PA 19426 (US). NORTON, Beth, A. [US/US]; C/o Corporate Intellectual Department, 1250 South Collegeville Rd., P.O. Box 5089, Collegeville, PA 19426 (US).

(74) Agent: ESKER, Todd; Morgan, Lewis & Bockius, LLP, One Market, Spear Street Tower, San Francisco, CA 94105 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: POLYMORPHS OF (S)-3-AMINOMETHYL-7-(3-HYDROXY-PROPOXY)-3H-BENZO[C][1,2] OXABOROL-1-OL

(57) Abstract: This invention provides, among other things, polymorphs of the hydrochloride salt of (S)-3-aminomethyl-7-(3-hydroxy-propoxy)-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol.



WO 2010/080558 A1

POLIMORFOS DE (S)-3-AMINO-METIL-7-(3-HIDROXI-PROPOXI)-
3H-BENZO-[C][1,2]-OXABOROL-1-OL

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

Esta invención proporciona, entre otras cosas, polimorfos de la sal de clorhidrato del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol.

10

* * * * *

SECTOR: Industria farmacéutica, específicamente principios activos biocidas que contienen boro y preparaciones medicinales que los contienen.

**POLIMORFOS DE (S)-3-AMINO-METIL-7-(3-HIDROXI-PROPOXI)-
3H-BENZO-[C][1,2]-OXABOROL-1-OL**

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 61/138,490, presentada el 17 de diciembre de 2008, la cual se incorpora como referencia en su totalidad para todos los propósitos.

10 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

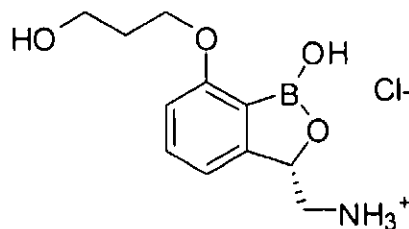
La capacidad de una sustancia para existir en más de una forma cristalina se define como polimorfismo y estas diferentes formas cristalinas se denominan como "modificaciones polimórficas" o "polimorfos". En general, el polimorfismo es causado por la capacidad de la molécula de una sustancia para cambiar su conformación o para formar diferentes interacciones intermoleculares e intramoleculares, en particular enlaces de hidrógeno, lo cual se refleja en diferentes configuraciones de átomos en las celosías de cristal de diferentes polimorfos.

Los diferentes polimorfos de una sustancia poseen diferentes energías de la celosía del cristal y, por consiguiente, muestran diferentes propiedades físicas del estado sólido, tales como la forma, densidad, punto de fusión, color, estabilidad, velocidad de disolución, facilidad de molienda, granulación, compactación, etc., que, en los medicamentos, pueden afectar a la preparación de las formas farmacéuticas, su estabilidad, disolución y biodisponibilidad y, en consecuencia, su acción.

El polimorfismo de los medicamentos es el objeto de los estudios de los equipos de expertos interdisciplinarios [J. Haleblian, W. McCrone, J. Pharm. Sci. 58 (1969) 911; L. Borka, Pharm. Acta Helv. 66 (1991) 16; M. Kuhnert-Brandstatter,

Pharmazie 51 (1996) 443; H. G. Brittain, J. Pharm. Sci. 86 (1997) 405; W. H. Streng, DDT 2 (1997) 415; K. Yoshii, Chem. Pharm. Bull. 45 (1997) 338, etc.]. Un buen conocimiento del polimorfismo representa una condición previa para una observación crítica de todo el proceso del desarrollo de medicamentos. Por consiguiente, en la decisión sobre la producción de una forma farmacéutica en estado sólido y con respecto al tamaño de la dosis, estabilidad, disolución y acción anticipada, es importante determinar la existencia de todas las formas en estado sólido (en el mercado se pueden encontrar algunos programas de computación, por ejemplo, >>Polimorph<< como un módulo del programa >>Cerius2<<, MSI Inc., EUA), y determinar las propiedades físico-químicas de cada una de ellas. Solamente con base en estas determinaciones se puede seleccionar el polimorfo más apropiado para el desarrollo de formulaciones farmacéuticas de las propiedades deseadas.

El compuesto de (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol se da a conocer en la forma de su sal de clorhidrato en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 12/142,692, y tiene la siguiente estructura química:



El (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol ha mostrado una promesa como un agente antibacteriano, en especial contra los patógenos Gram-negativos. Los cambios a la forma sólida de este compuesto que sean capaces de mejorar su estabilidad física y/o química dan una ventaja significativa sobre las formas menos estables del mismo

compuesto. La presente invención convenientemente proporciona una o más de estas ventajas, y proporciona ventajas relacionadas adicionales.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

5 Esta invención proporciona, entre otras cosas, polimorfos cristalinos de la sal de clorhidrato del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

10 La Figura 1A es un patrón de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) de la sal de clorhidrato del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol referida como la forma polimórfica HCl1.

La Figura 1B enlista los valores 2θ para los picos en el patrón de difracción en polvo de rayos-X de la Figura 1A.

La Figura 2A es un patrón de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) de la sal de clorhidrato del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol referida como la forma polimórfica HCl2. Con un análisis adicional, se ha mostrado que la forma polimórfica HCl2, incluyendo espectroscopía Raman y análisis térmico, es una mezcla de dos polimorfos HCl3 y HCl4.

La Figura 2B enlista los valores 2θ para los picos en el patrón de difracción en polvo de rayos-X de la Figura 2A.

La Figura 3A es un patrón de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) de la sal de clorhidrato del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol referida como la forma polimórfica HCl3.

La Figura 3B enlista los valores 2θ para los picos en el patrón de difracción en polvo de rayos-X de la Figura 3A.

La Figura 4A es un patrón de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) de la sal de clorhidrato del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol referida como la forma

polimórfica HCl4.

La Figura 4B enlista los valores 2θ para los picos en el patrón de difracción en polvo de rayos-X de la Figura 4A.

La Figura 5 es una comparación de la forma de base libre
5 del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-
oxaborol-1-ol con la forma polimórfica HCl1 y HCl4.

La Figura 6 es un análisis de espectroscopia Raman de la
sal de clorhidrato del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-
benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol referida como la forma polimórfica
10 HCl4.

La Figura 7 es otro patrón de difracción en polvo de rayos-X
(XRPD) de la sal de clorhidrato del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-
propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol referida como la forma
polimórfica HCl4, obtenida utilizando una muestra de la forma
polimórfica HCl4 preparada de acuerdo con el Ejemplo 2, Método
A.

La Figura 8A es otro patrón de difracción en polvo de rayos-
X (XRPD) de la sal de clorhidrato del (S)-3-amino-metil-7-(3-
hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol referida como la
forma polimórfica HCl4, obtenida utilizando una muestra de la
forma polimórfica HCl4 preparada de acuerdo con el Ejemplo 2,
Método B.

La Figura 8B enlista los valores 2θ y de espacio-d para los
picos en el patrón de difracción en polvo de rayos-X de la Figura
8A.

La Figura 9 es un termograma de calorimetría de exploración
diferencial (DCS) de la sal de clorhidrato del (S)-3-amino-metil-7-
(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol referida como
la forma polimórfica HCl4.

La Figura 10 es un termograma del analizador termo-
gravimétrico (TGA) de la sal de clorhidrato del (S)-3-amino-metil-

7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol referida como la forma polimórfica HCl4.

La Figura 11 es un análisis de espectroscopía Raman de la sal de clorhidrato del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol referida como la forma polimórfica HCl3.

La Figura 12A es un segundo patrón de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) de la sal de clorhidrato del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol referida como la forma polimórfica HCl3.

La Figura 12B enlista los valores 2θ y de espacio-d para los picos en el patrón de difracción en polvo de rayos-X de la Figura 12A.

La Figura 13 es un termograma de calorimetría de exploración diferencial (DCS) de la sal de clorhidrato del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol referida como la forma polimórfica HCl3.

La Figura 14 es un termograma del analizador termogravimétrico (TGA) de la sal de clorhidrato del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol referida como la forma polimórfica HCl3.

La Figura 15 es un análisis de espectroscopía Raman de la sal de clorhidrato del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol referida como la forma polimórfica HCl2.

La Figura 16A es un segundo patrón de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) de la sal de clorhidrato del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol referida como la forma polimórfica HCl2.

La Figura 16B enlista los valores 2θ y de espacio-d para los picos en el patrón de difracción en polvo de rayos-X de la Figura

16A.

La Figura 17 es un termograma de calorimetría de exploración diferencial de la sal de clorhidrato del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol referida
5 como la forma polimórfica HCl2.

La Figura 18 es un análisis de espectroscopía infrarroja de transformación Fourier (FT-IR) de un nuevo polimorfo de la sal de clorhidrato del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol referida como la forma polimórfica HCl5.

10 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

1. Definiciones y Abreviaturas

Las abreviaturas utilizadas en la presente, tienen, en términos generales, su significado convencional dentro de la técnica química y biológica.

Se han empleado las siguientes abreviaturas: ac. - acuoso; equiv - equivalentes; Rt - temperatura ambiente; p.f. - punto de fusión; B₂pin₂ - bis-(pinacolato)-diboro; O/N - durante la noche; sat. - saturado; dppf - 1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno; USP - Farmacopea de los Estados Unidos; MTBE - metil-terbutil-éter.

"Polimorfo de la invención", como se utiliza en la presente, se refiere a los polimorfos discutidos en la presente, así como los solvatos cristalinos y los hidratos cristalinos de estos polimorfos.

Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de los isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen estos compuestos. Por ejemplo, los compuestos se pueden radiomarcarse con isótopos radioactivos, tales como, por ejemplo, tritio (³H), yodo-125 (¹²⁵I) o carbono-14 (¹⁴C). Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radioactivas o no, sean abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

El término "portador farmacéuticamente aceptable" o "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier formulación o medio portador que proporcione el suministro apropiado de una cantidad efectiva de un agente activo como se define en la presente, que no interfiera con la efectividad de la actividad biológica del agente activo, y que sea suficientemente no tóxico para el huésped o el paciente. Los vehículos representativos incluyen agua, aceites, tanto vegetales como minerales, bases de crema, bases de loción, bases de ungüento, y similares. Estas bases incluyen agentes de suspensión, espesantes, potenciadores de la penetración, y similares. Su formulación es bien conocida por los expertos en la técnica de los cosméticos y de los productos farmacéuticos tópicos. Se puede encontrar información adicional con respecto a los vehículos en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Edición, Lippincott, Williams & Wilkins (2005), el cual se incorpora a la presente como referencia.

El término "aditivo farmacéuticamente aceptable" se refiere a los conservadores, antioxidantes, fragancias, emulsionantes, tintes y excipientes conocidos o utilizados en el campo de la formulación de fármacos, y que no interfieren indebidamente con la efectividad de la actividad biológica del agente activo, y que son suficientemente no tóxicos para el huésped o el paciente. Los aditivos para las formulaciones tópicos son bien conocidos en este campo, y se pueden agregar a la composición tópica, siempre que sean farmacéuticamente aceptables y no perjudiciales para las células epiteliales o para su función. Además, no deben provocar un deterioro en la estabilidad de la composición. Por ejemplo, rellenos inertes, anti-irritantes, viscosantes, excipientes, fragancias, opacificantes, antioxidantes, agentes gelificantes, estabilizantes, tensoactivos, emolientes, agentes colorantes,

conservadores, agentes reguladores, otros potenciadores de la permeación, y otros componentes convencionales de las formulaciones de suministro tópico o transdérmico, como son conocidos en la materia.

- 5 El término "excipientes" se conoce convencionalmente por significar portadores, diluyentes y/o vehículos utilizados en la formulación de composiciones de fármacos efectivas para el uso deseado.

10 II. Introducción

Se ha encontrado que la sal de clorhidrato del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol en una forma polimórfica específica, proporciona una o más ventajas. Se ha descrito una síntesis de la sal de clorhidrato del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol en la presente, así como en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 12/142,692, la cual se incorpora como referencia.

Se entiende que todos los polimorfos descritos en esta solicitud están en una forma cristalina. Por consiguiente, el término 'polimorfo' y 'polimorfo cristalino' son equivalentes.

Más aún, se ha encontrado que, dependiendo de la elección de las condiciones que se puedan aplicar durante la síntesis del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol, la sal de clorhidrato se presenta en diferentes modificaciones: polimorfos HCl1, HCl2, HCl3 y HCl4.

En una modalidad de ejemplo, la invención proporciona un polimorfo de la invención. En una modalidad de ejemplo, la invención proporciona un polimorfo descrito en la presente. En una modalidad de ejemplo, la invención proporciona un solvato cristalino de un polimorfo descrito en la presente. En una modalidad de ejemplo, la invención proporciona un hidrato

cristalino de un polimorfo descrito en la presente. En una modalidad de ejemplo, la invención proporciona un solvato cristalino de la forma polimórfica HCl4. En una modalidad de ejemplo, la invención proporciona un hidrato cristalino de la forma polimórfica HCl4. En una modalidad de ejemplo, la invención proporciona una combinación de dos polimorfos de la invención. En una modalidad de ejemplo, la invención proporciona una combinación de tres polimorfos de la invención. En una modalidad de ejemplo, la invención proporciona una combinación de cuatro polimorfos de la invención. En una modalidad de ejemplo, la invención proporciona una combinación de dos polimorfos descritos en la presente, en donde uno de los polimorfos es la forma polimórfica HCl4. En una modalidad de ejemplo, la invención proporciona una combinación de tres polimorfos de la invención, en donde uno de los polimorfos es la forma polimórfica HCl4. En una modalidad de ejemplo, la invención proporciona una combinación de cuatro polimorfos de la invención, en donde uno de los polimorfos es la forma polimórfica HCl4.

Los datos de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) para la forma polimórfica HCl1, se recolectó una sal de clorhidrato del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol, de acuerdo con los detalles proporcionados en el Ejemplo 5. El patrón de difracción en polvo de rayos-X para la forma polimórfica HCl1, y sus valores 2-theta (2θ) se muestran en las Figuras 1A y 1B. En una modalidad de ejemplo, la invención proporciona la forma polimórfica HCl1 que tiene, después del análisis de difracción en polvo de rayos-X (XRPD), cualesquiera 10, cualesquiera 9, cualesquiera 8, cualesquiera 7, cualesquiera 6, cualesquiera 5, cualesquiera 4, cualesquiera 3, cualesquiera 2, o cualquier 1 de los picos mostrados en las Figuras 1A y 1B, $\pm 2^\circ 2\theta$, $\pm 1.7^\circ 2\theta$, $\pm 1.5^\circ 2\theta$, $\pm 1.2^\circ 2\theta$, $\pm 1.0^\circ 2\theta$, $\pm 0.9^\circ 2\theta$, $\pm 0.8^\circ 2\theta$, $\pm$

0.7°2 θ , $\pm$ 0.6°2 θ , $\pm$ 0.5°2 θ , $\pm$ 0.4°2 θ , $\pm$ 0.3°2 θ , $\pm$ 0.2°2 θ , o $\pm$ 0.1°2 θ .

El patrón de difracción en polvo de rayos-X para otro polimorfo del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-
 5 [c][1,2]-oxaborol-1-ol•HCl, referido como la forma polimórfica HCl2, y sus valores 2-theta (2 θ), se muestran en las Figuras 2A y 2B. Después de que se llevó a cabo un análisis adicional sobre la forma polimórfica HCl2, se determinó que este polimorfo es una mezcla de la forma polimórfica HCl3 y la forma polimórfica HCl4.

10 El patrón de difracción en polvo de rayos-X para otro polimorfo del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol•HCl, referido como la forma polimórfica HCl3, y sus valores 2-theta (2 θ), se muestran en las Figuras 3A y 3B. En una modalidad de ejemplo, la invención proporciona la forma polimórfica HCl3 que tiene, después del análisis de difracción en polvo de rayos-X (XRPD), cualesquiera 10, cualesquiera 9, cualesquiera 8, cualesquiera 7, cualesquiera 6, cualesquiera 5, cualesquiera 4, cualesquiera 3, cualesquiera 2 o cualquier 1 de los picos mostrados en las Figuras 3A y 3B, $\pm$ 2°2 θ , $\pm$ 1.7°2 θ , $\pm$ 1.5°2 θ , $\pm$ 1.2°2 θ , $\pm$ 1.0°2 θ , $\pm$ 0.9°2 θ , $\pm$ 0.8°2 θ , $\pm$ 0.7°2 θ , $\pm$ 0.6°2 θ , $\pm$ 0.5°2 θ , $\pm$ 0.4°2 θ , $\pm$ 0.3°2 θ , $\pm$ 0.2°2 θ , o $\pm$ 0.1°2 θ .

El patrón de difracción en polvo de rayos-X para otro polimorfo del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol•HCl, referido como la forma polimórfica HCl4, y sus valores 2-theta (2 θ), se muestran en las Figuras 4A y 4B. Los estudios adicionales, incluyendo un rastreo de la forma de un solo cristal, verifican que HCl4 es el polimorfo más estable del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxipropoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol•HCl. En una modalidad de ejemplo, la invención proporciona la forma polimórfica HCl4 que tiene, después del análisis de

difracción en polvo de rayos-X (XRPD), cualesquiera 10, cualesquiera 9, cualesquiera 8, cualesquiera 7, cualesquiera 6, cualesquiera 5, cualesquiera 4, cualesquiera 3, cualesquiera 2 o cualquier 1 de los picos mostrados en las Figuras 1A y 1B, $\pm 2^\circ 2\theta$, $\pm 1.7^\circ 2\theta$, $\pm 1.5^\circ 2\theta$, $\pm 1.2^\circ 2\theta$, $\pm 1.0^\circ 2\theta$, $\pm 0.9^\circ 2\theta$, $\pm 0.8^\circ 2\theta$, $\pm 0.7^\circ 2\theta$, $\pm 0.6^\circ 2\theta$, $\pm 0.5^\circ 2\theta$, $\pm 0.4^\circ 2\theta$, $\pm 0.3^\circ 2\theta$, $\pm 0.2^\circ 2\theta$, o $\pm 0.1^\circ 2\theta$. En una modalidad de ejemplo, la invención proporciona la forma polimórfica HCl4 que tiene, después del análisis de difracción en polvo de rayos-X (XRPD), cualesquiera 10 de los picos mostrados en las Figuras 4A y 4B, $\pm 2^\circ 2\theta$, $\pm 1.7^\circ 2\theta$, $\pm 1.5^\circ 2\theta$, $\pm 1.2^\circ 2\theta$, $\pm 1.0^\circ 2\theta$, $\pm 0.9^\circ 2\theta$, $\pm 0.8^\circ 2\theta$, $\pm 0.7^\circ 2\theta$, $\pm 0.6^\circ 2\theta$, $\pm 0.5^\circ 2\theta$, $\pm 0.4^\circ 2\theta$, $\pm 0.3^\circ 2\theta$, $\pm 0.2^\circ 2\theta$, o $\pm 0.1^\circ 2\theta$. En una modalidad de ejemplo, la invención proporciona la forma polimórfica HCl4 que tiene, después del análisis de difracción en polvo de rayos-X (XRPD), cualesquiera 10 de los picos mostrados en las Figuras 4A y 4B, $\pm 1.0^\circ 2\theta$. En una modalidad de ejemplo, la invención proporciona la forma polimórfica HCl4 que tiene, después del análisis de difracción en polvo de rayos-X (XRPD), cualesquiera 10 de los picos mostrados en las Figuras 4A y 4B, $\pm 0.5^\circ 2\theta$. En una modalidad de ejemplo, la invención proporciona la forma polimórfica HCl4 que tiene, después del análisis de difracción en polvo de rayos-X (XRPD), cualesquiera 8 de los picos mostrados en las Figuras 4A y 4B, $\pm 1.0^\circ 2\theta$. En una modalidad de ejemplo, la invención proporciona la forma polimórfica HCl4 que tiene, después del análisis de difracción en polvo de rayos-X (XRPD), cualesquiera 8 de los picos mostrados en las Figuras 4A y 4B, $\pm 0.5^\circ 2\theta$. En una modalidad de ejemplo, la invención proporciona la forma polimórfica HCl4 que tiene, después del análisis de difracción en polvo de rayos-X (XRPD), cualesquiera 5 de los picos mostrados en las Figuras 4A y 4B, $\pm 1.0^\circ 2\theta$. En una modalidad de ejemplo, la invención proporciona la

forma polimórfica HCl4 que tiene, después del análisis de difracción en polvo de rayos-X (XRPD), cualesquiera 3 de los picos mostrados en las Figuras 4A y 4B, $\pm 1.0^\circ 2\theta$. En una modalidad de ejemplo, la invención proporciona la forma

5 polimórfica HCl4 que tiene, después del análisis de difracción en polvo de rayos-X (XRPD), cualesquiera 3 de los picos mostrados en las Figuras 4A y 4B, $\pm 0.5^\circ 2\theta$.

En la Figura 5 se muestra una comparación de la forma de base libre del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-

10 [c][1,2]-oxaborol-1-ol con la forma polimórfica HCl1 y HCl4. Se muestran la espectroscopía Raman (Figura 6), el análisis adicional de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) (Figuras 7, 8A y 8B), la calorimetría de exploración diferencial (DCS) (Figura 9), y el análisis termogravimétrico (TGA) (Figura 10) de la forma polimórfica HCl4, y se discuten en los Ejemplos 4 a 8. La forma polimórfica HCl4 para estos análisis se preparó de acuerdo con el Ejemplo 2, Métodos A y B, y con el Ejemplo 4.

En una modalidad de ejemplo, la invención proporciona un polimorfo que tiene, después del análisis cristalográfico de rayos-X, parámetros del cristal similares a aquéllos descritos en la presente. En una modalidad de ejemplo, la invención proporciona un polimorfo que tiene, después del análisis cristalográfico de rayos-X, un sistema cristalográfico orto-rómbico. En una modalidad de ejemplo, la invención proporciona la forma polimórfica HCl4 que tiene, después del análisis cristalográfico de rayos-X, un sistema cristalográfico orto-rómbico. En una modalidad de ejemplo, la invención proporciona un polimorfo que tiene, después del análisis cristalográfico de rayos-X, un grupo de espacio $P2_12_12_1$. En una modalidad de ejemplo, la invención proporciona la forma polimórfica HCl4 que tiene, después del análisis cristalográfico de rayos-X, un grupo de espacio $P2_12_12_1$.

En una modalidad de ejemplo, la invención proporciona un polimorfo que tiene, después del análisis cristalográfico de rayos-X, dimensiones del cristal de $a =$ aproximadamente $9.1045(2) \text{ \AA}$, $b =$ aproximadamente $10.3107(2) \text{ \AA}$, $c =$ aproximadamente $14.5988(3) \text{ \AA}$, $\alpha =$ aproximadamente 90.00° , $\beta =$ aproximadamente 90.00° , $\gamma =$ aproximadamente 90.00° . En una modalidad de ejemplo, la invención proporciona la forma polimórfica HCl4 que tiene, después del análisis cristalográfico de rayos-X, dimensiones del cristal de $a =$ aproximadamente $9.1045(2) \text{ \AA}$, $b =$ aproximadamente $10.3107(2) \text{ \AA}$, $c =$ aproximadamente $14.5988(3) \text{ \AA}$, $\alpha =$ aproximadamente 90.00° , $\beta =$ aproximadamente 90.00° , $\gamma =$ aproximadamente 90.00° . En una modalidad de ejemplo, la invención proporciona un polimorfo que tiene, después del análisis cristalográfico de rayos-X, un volumen del cristal de $1370.44(5) \text{ \AA}^3$. En una modalidad de ejemplo, la invención proporciona la forma polimórfica HCl4 que tiene, después del análisis cristalográfico de rayos-X, un volumen del cristal de $1370.44(5) \text{ \AA}^3$. En una modalidad de ejemplo, la invención proporciona un polimorfo que tiene, después del análisis cristalográfico de rayos-X, valores Z y de densidad calculada de aproximadamente 4 y de aproximadamente 1.326 g cm^{-3} , respectivamente. En una modalidad de ejemplo, la invención proporciona la forma polimórfica HCl4 que tiene, después del análisis cristalográfico de rayos-X, valores Z y de densidad calculada de aproximadamente 4 y de aproximadamente 1.326 g cm^{-3} , respectivamente. En una modalidad de ejemplo, la invención proporciona un polimorfo que tiene, después del análisis cristalográfico de rayos-X, parámetros del cristal de sustancialmente los siguientes valores:

Sistema cristalográfico:	orto-rómbico
Grupo de espacio:	$P2_12_12_1$
Dimensiones del cristal:	$a = 9.1045(2) \text{ \AA}$, $b = 10.3107(2)$

$$\text{\AA}, c = 14.5988(3) \text{\AA}$$

$$\alpha = 90.00^\circ, \beta = 90.00^\circ,$$

$$\gamma = 90.00^\circ$$

$$\text{Volumen: } 1370.44(5) \text{\AA}^3$$

$$5 \quad Z, \text{ densidad calculada: } 4, 1.326 \text{ g cm}^{-3}.$$

En una modalidad de ejemplo, la invención proporciona un polimorfo que tiene, después del análisis espectroscópico Raman, picos sustancialmente como se describen en la presente, tales como en la Figura 6, un espectro infrarrojo de transformación Fourier obtenido utilizando un Espectrómetro de FT-Raman Nicolet NXR 9650 a una resolución de 4 cm^{-1} con excitación a partir de un dispositivo de láser de Nd:YVO₄ ($\lambda = 1064$ nanómetros). En una modalidad de ejemplo, la invención proporciona un polimorfo que tiene, después del análisis espectroscópico Raman, cualesquiera 15, cualesquiera 14, cualesquiera 13, cualesquiera 12, cualesquiera 10, cualesquiera 11, cualesquiera 9, cualesquiera 8, cualesquiera 7, cualesquiera 6, cualesquiera 5, cualesquiera 4, cualesquiera 3, cualesquiera 2 o cualquier 1 de los picos que tienen sustancialmente los siguientes números de onda (cm^{-1}) seleccionados a partir del grupo: 3076.4, 3054.6, 2987.4, 2975.5, 2954.2, 2928.0, 2909.8, 2896.0, 1578.6, 1298.2, 1291.6, 1263.0, 1226.8, 1068.9, 694.9, ± 50 números de onda, ± 45 números de onda, ± 40 números de onda, ± 35 números de onda, ± 30 números de onda, ± 25 números de onda, ± 20 números de onda, ± 15 números de onda, ± 10 números de onda, o ± 5 números de onda. En las modalidades particulares relacionadas, la lista entera de picos como se describe, o cualquier subconjunto de la misma, es suficiente para caracterizar la forma polimórfica HCl4. Una modalidad particular proporciona un polimorfo que tiene números de onda espectroscópicos Raman (cm^{-1}) de 10 o más picos de la lista anterior. Otra modalidad particular proporciona un polimorfo

que tiene números de onda espectroscópicos (cm^{-1}) de 7 o más picos de la lista anterior. Otra modalidad particular proporciona un polimorfo que tiene números de onda espectroscópicos (cm^{-1}) de 5 o más picos de la lista anterior. Todavía otra modalidad particular
 5 proporciona un polimorfo que tiene números de onda espectroscópicos (cm^{-1}) de 4 o más picos de la lista anterior.

En otra modalidad de ejemplo, la invención proporciona un polimorfo que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente como se ilustra en cualquiera de Figuras 4A, 7 u
 10 8A. En otra modalidad de ejemplo, la invención proporciona un polimorfo que tiene sustancialmente los picos enlistados en la Figura 8B, y los valores de espacio-d correspondientes. En las modalidades particulares, se proporciona un polimorfo que tiene picos de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) seleccionados a partir de cualesquiera 15, cualesquiera 14, cualesquiera 13, cualesquiera 12, cualesquiera 11, cualesquiera 10, cualesquiera 9, cualesquiera 8, cualesquiera 7, cualesquiera 6, cualesquiera 5, cualesquiera 3 y 2, o cualquier 1 de los picos que tienen sustancialmente los valores 2θ seleccionados a partir del grupo: 12.1, 14.2, 18.2, 19.2, 20.1, 21.0, 21.9, 22.7, 24.3, 26.6, 27.6, 30.9, 31.5, 34.7, ó 39.5. En una modalidad más particular, se proporciona un polimorfo que tiene la lista entera de picos, o cualquier subconjunto de la misma, como se enlistan en la Figura 8B. En otra modalidad particular, se proporciona un polimorfo que tiene valores 2θ de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) de cualesquiera 10 o más picos, o cualesquiera 7 o más picos, o cualesquiera 5 o más picos, o cualesquiera 4 o más picos, enlistados anteriormente, y/o como se muestran en la Figura 8A o como se enlistan en la Figura 8B. En las modalidades particulares relacionadas, el polimorfo puede tener cualquier 1 o más de los espacios-d enlistados en la Figura 8B.

Se ha encontrado que estas diferentes modificaciones se pueden producir deliberadamente mediante una elección adecuada de las condiciones de reacción.

En una modalidad de ejemplo, el polimorfo se produce por
5 evaporación y/o recristalización a partir de una solución con una
concentración del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-
benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol•HCl de aproximadamente 11
miligramos/mililitro o mayor. En una modalidad de ejemplo, la
concentración del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-
10 benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol•HCl es de aproximadamente 15
miligramos/mililitro o mayor. En una modalidad de ejemplo, la
concentración del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-
benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol•HCl es de aproximadamente 20
miligramos/mililitro o mayor. En una modalidad de ejemplo, la
concentración del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-
benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol•HCl es de aproximadamente 22
miligramos/mililitro o mayor. En una modalidad de ejemplo, la
concentración del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-
benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol•HCl es de aproximadamente 11
miligramos/ mililitro a aproximadamente 30 miligramos/mililitro. En
una modalidad de ejemplo, de acuerdo con cualquiera de los
párrafos anteriores, la concentración del (S)-3-amino-metil-7-(3-
hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol•HCl es de
aproximadamente 15 miligramos/ mililitro a aproximadamente 50
miligramos/mililitro. En una modalidad de ejemplo, de acuerdo con
cualquiera de los párrafos anteriores, la concentración del (S)-3-
amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-
ol•HCl es de aproximadamente 15 miligramos/ mililitro a
aproximadamente 500 miligramos/mililitro. En una modalidad de
ejemplo, la solución comprende un alcohol. En una modalidad de
ejemplo, la solución comprende metanol. En una modalidad de

ejemplo, la solución comprende etanol. En una modalidad de ejemplo, la solución comprende un compuesto alifático. En una modalidad de ejemplo, la solución comprende pentano.

Se ha encontrado que el polimorfo HCl4, el cual se puede
 5 obtener en la forma cristalina mediante la elección de las condiciones de reacción específicos, proporciona una o más de las ventajas mencionadas en la presente. De conformidad con lo anterior, en un aspecto, la presente invención se refiere a la forma polimórfica HCl4 del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-
 10 benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol•HCl. La forma polimórfica HCl4 del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol•HCl exhibe una mayor estabilidad cuando se compara con otros polimorfos del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol•HCl. En una modalidad de ejemplo, la estabilidad es la estabilidad física. En una modalidad de ejemplo, la estabilidad es la estabilidad química.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la producción de una versión purificada del polimorfo HCl4 del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol•HCl.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad en un animal que padezca la enfermedad, el cual comprende: administrar al animal una cantidad terapéuticamente efectiva de un polimorfo descrito en la presente, tratando de esta manera la enfermedad. En una modalidad de ejemplo, la enfermedad está asociada con una bacteria. En una modalidad de ejemplo, la bacteria es una bacteria Gram-negativa. En una modalidad de ejemplo, la bacteria Gram-negativa se selecciona a partir del grupo que consiste en especies de *Neisseria*, especies de *Escherichia*, especies de *Shigella*, especies de *Salmonella*, especies de *Yersinia*, especies

de *Klebsiella*, especies de *Proteus*, especies de *Enterobacter*, especies de *Serratia*, especies de *Vibrio*, especies de *Campylobacter*, especies de *Helicobacter*, especies de *Pseudomonas*, especies de *Bacteroides*, especies de

5 *Haemophilus*, especies de *Bordetella*, especies de *Legionella*, especies de *Francisella*, especies de *Brucella*, especies de *Pasteurella*, especies de *Gardnerella*, especies de espiroquetas, especies de *Chlamydia*, especies de *Rickettsiae*. En una modalidad de ejemplo, la bacteria es una *Mycoplasma neumoniae*

10 y *Ureaplasma urealyticum*. En una modalidad de ejemplo, la enfermedad se selecciona a partir del grupo que consiste en meningitis, gonorrea, otitis, otitis externa, foliculitis, diarrea, infecciones del tracto urinario, sepsis, HAP, bacteremia, endocarditis, gastroenteritis, fiebre tifoidea, sepsis, endocarditis, sinusitis, peste bubónica, fiebre entérica, infección adquirida en el hospital, infección de la piel y de la estructura de la piel, neumonía, cólera, gastritis crónica, osteomielitis, infecciones por quemadura-herida, infecciones de la córnea, enfermedad periodontal, neumonía por aspiración, piglotitis, artritis séptica, chancroide, vaginitis, tos ronca, fiebre de Pontiac, tularemia, brucelosis, sífilis, enfermedad de Lyme, clamidia, fiebre manchada de las Montañas Rocosas, tifus, traqueobronquitis, neumonía errante, uretritis, pielonefritis, infección intra-abdominal, neutropenia febril, infección pélvica, bacteremia y septicemia. En una modalidad de ejemplo, la enfermedad es neumonía. En una modalidad de ejemplo, el polimorfo es la forma polimórfica HCl₄ del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol•HCl. En una modalidad de ejemplo, el polimorfo tiene valores cristalográficos de rayos-X sustancialmente similares a aquéllos descritos en la presente. En una modalidad de ejemplo, el polimorfo tiene valores espectroscópicos Raman

sustancialmente similares a aquéllos descritos en la presente. En una modalidad de ejemplo, el polimorfo tiene patrones de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente similares a aquéllos descritos en la presente.

5 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica, la cual comprende: a) un polimorfo de la sal de clorhidrato del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol, y b) cuando menos un excipiente o vehículo. En una modalidad de ejemplo, el polimorfo
10 es la forma polimórfica HCl4 del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol·HCl. En una modalidad de ejemplo, el polimorfo tiene valores cristalográficos de rayos-X sustancialmente similares a aquéllos descritos en la presente. En una modalidad de ejemplo, el polimorfo tiene valores espectroscópicos Raman sustancialmente similares a aquéllos descritos en la presente. En una modalidad de ejemplo, el polimorfo tiene patrones de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente similares a aquéllos descritos en la presente. Esta composición farmacéutica es útil para el tratamiento de enfermedades que involucren bacterias. En una modalidad de ejemplo, el polimorfo se describe en la presente. En una modalidad de ejemplo, la bacteria se describe en la presente. En una modalidad de ejemplo, la enfermedad se describe en la presente.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere al uso de un polimorfo del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol·HCl para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades bacterianas, en donde el uso de los compuestos que exhiben afinidad por la sintetasa de ARNt de leucilo de la bacteria, puede tener un beneficio terapéutico.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere al uso del polimorfo HCl4 del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol•HCl para la preparación de una composición farmacéutica.

5 En particular, la presente invención se refiere al uso del polimorfo HCl4 del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol•HCl para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad descrita en la presente. En una modalidad de ejemplo, la enfermedad está
10 asociada con una bacteria Gram-negativa.

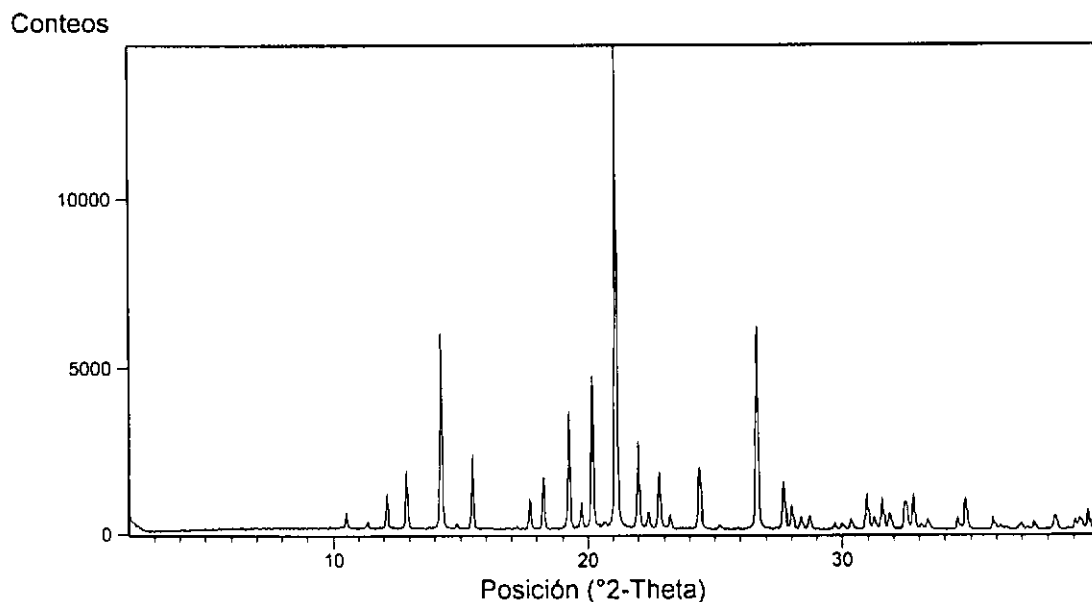
De acuerdo con la invención se prefiere en particular el uso del polimorfo HCl4 del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol•HCl, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada en la presente.

Como una característica adicional de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden, como un ingrediente activo, un polimorfo del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol•HCl en adición con cuando menos un vehículo farmacéutico. Para la administración farmacéutica, el polimorfo del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol•HCl se puede incorporar en la preparación farmacéutica convencional en una forma sólida, líquida, de ungüento, de crema, de suspensión, o de aspersión. La composición, por ejemplo, se puede presentar en una forma adecuada para administración oral, rectal, parenteral, o para inhalación nasal: las formas preferidas incluyen, por ejemplo, cápsulas, tabletas, tabletas recubiertas, ampolletas, supositorios y aspersión nasal. El ingrediente activo se puede incorporar en excipientes o vehículos convencionalmente utilizados en las composiciones farmacéuticas, tales como, por ejemplo, talco,

goma arábica, lactosa, gelatina, estearato de magnesio, almidón de maíz, vehículos acuosos o no acuosos, polivinil-pirrolidona, glicéridos semi-sintéticos de ácidos grasos, cloruro de benzalconio, fosfato de sodio, EDTA, polisorbato 80. Las composiciones se formulan convenientemente en unidades de dosificación, adaptándose cada unidad de dosificación para suministrar una sola dosis del ingrediente activo. Cada unidad de dosificación puede contener convenientemente de 0.01 miligramos a 100 miligramos, de preferencia de 0.1 a 50 miligramos.

Las modalidades de ejemplo se resumen en la presente más adelante.

Una modalidad particular proporciona un polimorfo de una sal de clorhidrato del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol, caracterizado porque tiene cualquiera de los picos del patrón de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) (1):



(Patrón de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) 1)

Otra modalidad particular proporciona un polimorfo que comprende cualesquiera 4 picos como se ilustran en el patrón de

difracción en polvo de rayos-X (XRPD) 1. Todavía otra modalidad de ejemplo proporciona un polimorfo que comprende cualesquiera 7 picos como se ilustran en el patrón de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) 1. Una modalidad más particular proporciona un polimorfo que comprende cualesquiera 10 picos como se ilustran en el patrón de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) 1. Todavía otra modalidad más particular proporciona un polimorfo que comprende todos los picos como se ilustran en el patrón de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) 1.

Otra modalidad de ejemplo proporciona un polimorfo de una sal de clorhidrato del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol, en donde el polimorfo se caracteriza porque tiene cualquiera de los valores 2θ enlistados en la Tabla 1, $\pm 2^\circ 2\theta$, $\pm 1.7^\circ 2\theta$, $\pm 1.5^\circ 2\theta$, $\pm 1.2^\circ 2\theta$, $\pm 1.0^\circ 2\theta$, $\pm 0.9^\circ 2\theta$, $\pm 0.8^\circ 2\theta$, $\pm 0.7^\circ 2\theta$, $\pm 0.6^\circ 2\theta$, $\pm 0.5^\circ 2\theta$, $\pm 0.4^\circ 2\theta$, $\pm 0.3^\circ 2\theta$, $\pm 0.2^\circ 2\theta$, o $\pm 0.1^\circ 2\theta$:

Tabla 1

Posición [$^\circ 2\theta$]	Espacio-d [Å]
12.1	7.3
14.2	6.2
18.2	4.9
19.2	4.6
20.1	4.4
21.0	4.2
21.9	4.1
22.7	3.9

48

5

10

Posición [°2θ]	Espacio-d [Å]
24.3	3.7
26.6	3.4
27.6	3.2
30.9	2.9
31.5	2.8
34.7	2.6
39.5	2.3

Otra modalidad de ejemplo proporciona un polimorfo de una sal de clorhidrato del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol, en donde el polimorfo se caracteriza porque tiene cualquiera de los valores 2θ enlistados en la Tabla 2, $\pm 2^{\circ}2\theta$, $\pm 1.7^{\circ}2\theta$, $\pm 1.5^{\circ}2\theta$, $\pm 1.2^{\circ}2\theta$, $\pm 1.0^{\circ}2\theta$, $\pm 0.9^{\circ}2\theta$, $\pm 0.8^{\circ}2\theta$, $\pm 0.7^{\circ}2\theta$, $\pm 0.6^{\circ}2\theta$, $\pm 0.5^{\circ}2\theta$, $\pm 0.4^{\circ}2\theta$, $\pm 0.3^{\circ}2\theta$, $\pm 0.2^{\circ}2\theta$, o $\pm 0.1^{\circ}2\theta$:

Tabla 2

Posición [°2θ]
12.1
14.2
18.2
19.2
20.1

5

10

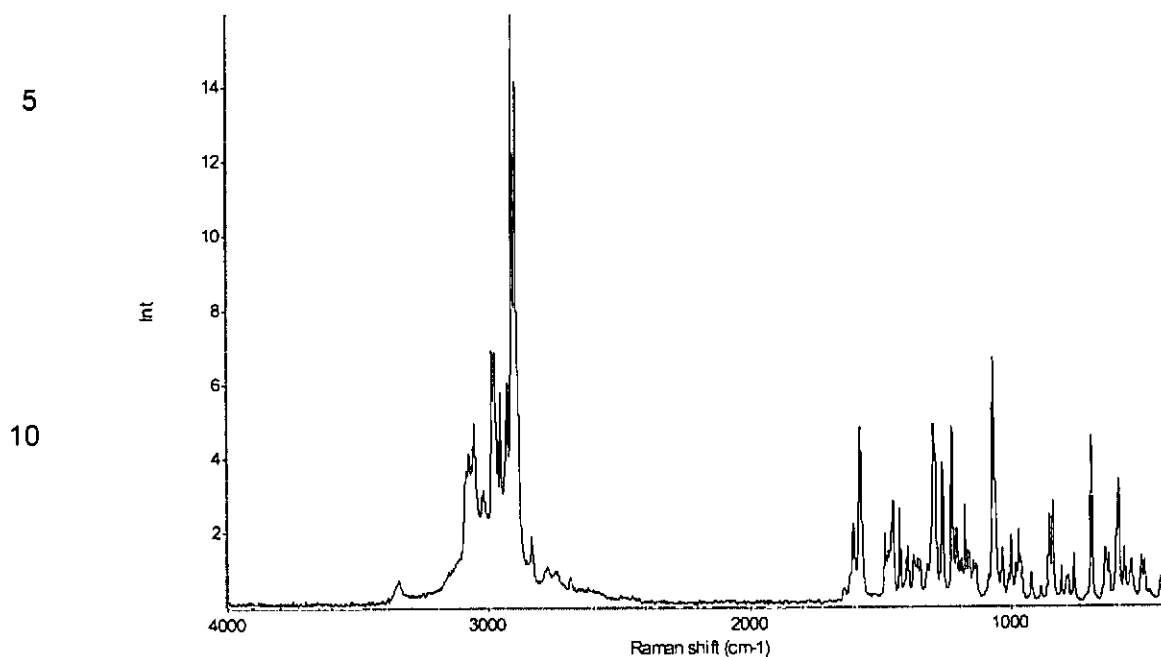
Posición [$^{\circ}2\theta$]
21.0
21.9
22.7
24.3
26.6
27.6
30.9
31.5
34.7
39.5

Todavía otra modalidad de ejemplo proporciona un polimorfo de una sal de clorhidrato del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol que tiene, después del análisis cristalográfico de rayos-X, parámetros del cristal de sustancialmente los siguientes valores:

Sistema cristalográfico: orto-rómbico
 Grupo de espacio: $P2_12_12_1$
 Dimensiones del cristal: $a = 9.1045(2) \text{ \AA}$, $b = 10.3107(2) \text{ \AA}$, $c = 14.5988(3) \text{ \AA}$
 $\alpha = 90.00^{\circ}$, $\beta = 90.00^{\circ}$, $\gamma = 90.00^{\circ}$
 Volumen: $1370.44(5) \text{ \AA}^3$
 Z, densidad calculada: 4, 1.326 g cm^{-3} .

Otra modalidad de ejemplo proporciona un polimorfo de una

sal de clorhidrato del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol, caracterizado porque tiene cualquiera de los picos del espectro Raman (1):



Espectro Raman (1)

Todavía otra modalidad de ejemplo proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un polimorfo como se describe, y cuando menos un excipiente o vehículo.

Otra modalidad de ejemplo proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad en un animal que padezca esta enfermedad, el cual comprende administrar al animal, una cantidad terapéuticamente efectiva de un polimorfo como se describe en la presente, en donde la enfermedad está asociada con una bacteria.

Todavía otra modalidad de ejemplo proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad en un animal que padezca una enfermedad como se describe, en donde la bacteria es una bacteria Gram-negativa.

En otra modalidad de ejemplo, se proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad en un animal que padezca esta enfermedad como se describe, en donde la bacteria se selecciona a partir del grupo que consiste en especies de

Neisseria, especies de *Escherichia*, especies de *Shigella*,
 especies de *Salmonella*, especies de *Yersinia*, especies de
Klebsiella, especies de *Proteus*, especies de *Enterobacter*,
 especies de *Serratia*, especies de *Vibrio*, especies de
 5 *Campylobacter*, especies de *Helicobacter*, especies de
Pseudomonas, especies de *Bacteroides*, especies de
Haemophilus, especies de *Bordetella*, especies de *Legionella*,
 especies de *Francisella*, especies de *Brucella*, especies de
Pasteurella, especies de *Gardnerella*, especies de espiroquetas,
 10 especies de *Clamidia*, y especies de *Rickettsiae*.

Todavía otra modalidad de ejemplo proporciona un método
 para el tratamiento de una enfermedad en un animal que padezca
 esta enfermedad como se describe, en donde la enfermedad se
 selecciona a partir del grupo que consiste en meningitis, gonorrea,
 otitis, otitis externa, foliculitis, diarrea, infecciones del tracto
 urinario, sepsis, HAP, bacteremia, endocarditis, gastroenteritis,
 fiebre tifoidea, sepsis, endocarditis, sinusitis, peste bubónica,
 fiebre entérica, infección adquirida en el hospital, infección de la
 piel y de la estructura de la piel, neumonía, cólera, gastritis
 crónica, osteomielitis, infecciones por quemadura-herida,
 infecciones de la córnea, enfermedad periodontal, neumonía por
 aspiración, piglotitis, artritis séptica, chancroide, vaginitis, tos
 ronca, fiebre de Pontiac, tularemia, brucelosis, sífilis, enfermedad
 de Lyme, clamidia, fiebre manchada de las Montañas Rocosas,
 tifus, traqueobronquitis, neumonía errante, uretritis, pielonefritis,
 infección intra-abdominal, neutropenia febril, infección pélvica,
 bacteremia y septicemia.

Todavía otra modalidad de ejemplo proporciona un método
 para el tratamiento de una enfermedad en un animal que padezca
 esta enfermedad como se describe, en donde la enfermedad es
 neumonía.

Otra modalidad de ejemplo proporciona el (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol•HCl cristalino, la Forma HCl4. Otra modalidad de ejemplo proporciona el (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol•HCl cristalino, la Forma HCl3. Otra modalidad de ejemplo proporciona el (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol•HCl cristalino, la Forma HCl2. Otra modalidad de ejemplo proporciona el (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol•HCl cristalino, la Forma HCl1. Todavía otra modalidad de ejemplo proporciona un método para la preparación del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol•HCl cristalino, la Forma HCl4, HCl3, HCl2, HCl1 como se describe anteriormente.

Las modalidades de ejemplo adicionales se resumen en la presente más adelante.

En una modalidad de ejemplo, la invención es un polimorfo cristalino caracterizado porque tiene esencialmente cualquiera de los valores de °2θ enlistados en la Tabla 1 ± 0.2°2θ:

Tabla 1

Posición [°2θ]	Espacio-d [Å]
12.1	7.3
14.2	6.2
18.2	4.9
19.2	4.6
20.1	4.4
21.0	4.2
21.9	4.1

5

10

Posición [$^{\circ}2\theta$]	Espacio-d [Å]
22.7	3.9
24.3	3.7
26.6	3.4
27.6	3.2
30.9	2.9
31.5	2.8
34.7	2.6
39.5	2.3

En una modalidad de ejemplo, de acuerdo con el párrafo anterior, comprende cualesquiera 4 picos, $\pm 0.2^{\circ}2\theta$, como se ilustran en la Tabla 1.

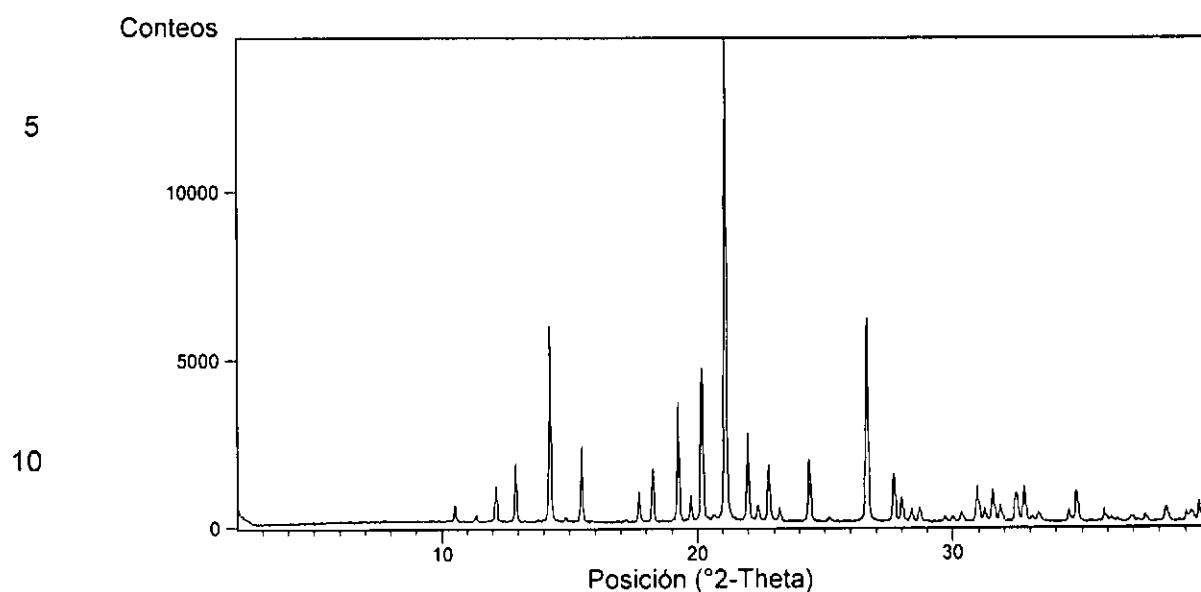
En una modalidad de ejemplo, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, comprende cualesquiera 7 picos, $\pm 0.2^{\circ}2\theta$, como se ilustran en la Tabla 1.

En una modalidad de ejemplo, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, comprende cualesquiera 10 picos, $\pm 0.2^{\circ}2\theta$, como se ilustran en la Tabla 1.

En una modalidad de ejemplo, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, comprende todos los picos, $\pm 0.2^{\circ}2\theta$, como se ilustran en la Tabla 1.

En una modalidad de ejemplo, la invención es un polimorfo cristalino de una sal de clorhidrato del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol, caracterizado porque tiene esencialmente cualquiera de los picos del patrón de

difracción en polvo de rayos-X (XRPD) $1 \pm 0.2^\circ 2\theta$.



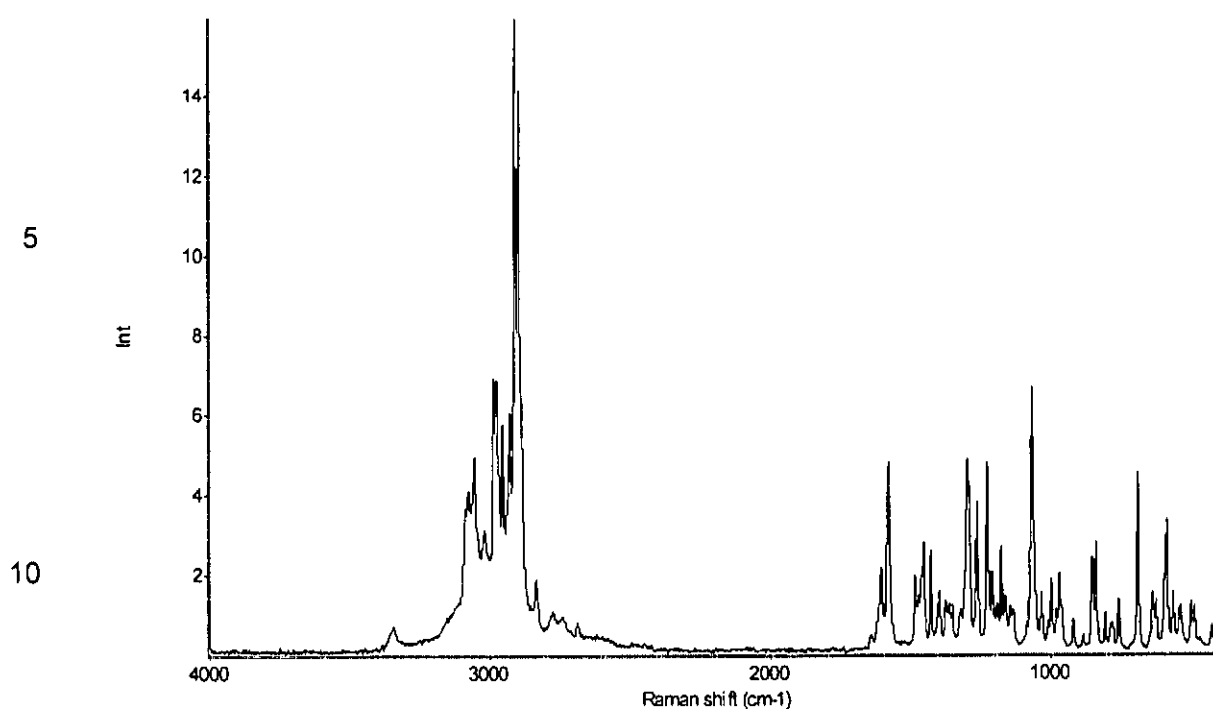
(Patrón de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) 1)

En una modalidad de ejemplo, la invención es un polimorfo cristalino de una sal de clorhidrato del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol que tiene, después del análisis cristalográfico de rayos-X, parámetros del cristal de sustancialmente los siguientes valores:

Sistema cristalográfico:	orto-rómbico
Grupo de espacio:	$P2_12_12_1$
Dimensiones del cristal:	$a = 9.1045(2) \text{ \AA}$, $b = 10.3107(2) \text{ \AA}$, $c = 14.5988(3) \text{ \AA}$ $\alpha = 90.00^\circ$, $\beta = 90.00^\circ$, $\gamma = 90.00^\circ$
Volumen:	$1370.44(5) \text{ \AA}^3$
Z, densidad calculada:	4, 1.326 g cm^{-3} .

En una modalidad de ejemplo, la invención es un polimorfo cristalino de una sal de clorhidrato del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol, caracterizado porque tiene cualquiera de los picos, ± 50 números de onda (cm^{-1})

del espectro Raman (1):



Espectro Raman (1)

En una modalidad de ejemplo, de acuerdo con el párrafo anterior, en donde el polimorfo cristalino tiene un multiplete de picos de entre aproximadamente 2800 y aproximadamente 3200 cm^{-1} , ± 50 números de onda, y otro multiplete de picos de entre aproximadamente 1600 y aproximadamente 600 cm^{-1} , ± 50 números de onda, y una ausencia esencial de picos de entre aproximadamente 1800 y aproximadamente 2200 cm^{-1} , ± 50 números de onda.

En una modalidad de ejemplo, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, en donde el polimorfo cristalino tiene un multiplete de picos de entre aproximadamente 2800 y aproximadamente 3200 cm^{-1} , ± 50 números de onda, ± 45 números de onda, ± 40 números de onda, ± 35 números de onda, ± 30 números de onda, ± 25 números de onda, ± 20 números de onda, ± 15 números de onda, ± 10 números de onda, y ± 5 números de onda.

En una modalidad de ejemplo, de acuerdo con cualquiera de

los párrafos anteriores, en donde el polimorfo cristalino tiene un multiplete de picos de entre aproximadamente 1600 y aproximadamente 600 cm^{-1} , ± 50 números de onda, ± 45 números de onda, ± 40 números de onda, ± 35 números de onda, ± 30 números de onda, ± 25 números de onda, ± 20 números de onda, ± 15 números de onda, ± 10 números de onda, y ± 5 números de onda.

En una modalidad de ejemplo, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, en donde el polimorfo cristalino tiene una ausencia esencial de picos de entre aproximadamente 1800 y aproximadamente 2200 cm^{-1} , ± 50 números de onda, ± 45 números de onda, ± 40 números de onda, ± 35 números de onda, ± 30 números de onda, ± 25 números de onda, ± 20 números de onda, ± 15 números de onda, ± 10 números de onda, y ± 5 números de onda.

En una modalidad de ejemplo, la invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende: a) el polimorfo cristalino de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores; y b) cuando menos un excipiente o vehículo.

En una modalidad de ejemplo, la invención proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad en un animal que padezca la enfermedad, el cual comprende: administrar al animal, una cantidad terapéuticamente efectiva del polimorfo cristalino de cualquiera de los párrafos anteriores, en donde la enfermedad está asociada con una bacteria.

En una modalidad de ejemplo, de acuerdo con el párrafo anterior, en donde la bacteria es una bacteria Gram-negativa.

En una modalidad de ejemplo, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, en donde la bacteria se selecciona a partir del grupo que consiste en especies de *Neisseria*, especies de *Escherichia*, especies de *Shigella*, especies de *Salmonella*,

especies de *Yersinia*, especies de *Klebsiella*, especies de *Proteus*, especies de *Enterobacter*, especies de *Serratia*, especies de *Vibrio*, especies de *Campylobacter*, especies de *Helicobacter*, especies de *Pseudomonas*, especies de *Bacteroides*, especies de

5 *Haemophilus*, especies de *Bordetella*, especies de *Legionella*, especies de *Francisella*, especies de *Brucella*, especies de *Pasteurella*, especies de *Gardnerella*, especies de espiroquetas, especies de *Clamidia*, y especies de *Rickettsiae*.

En una modalidad de ejemplo, de acuerdo con cualquiera de

10 los párrafos anteriores, en donde la enfermedad se selecciona a partir del grupo que consiste en meningitis, gonorrea, otitis, otitis externa, foliculitis, diarrea, infecciones del tracto urinario, sepsis, HAP, bacteremia, endocarditis, gastroenteritis, fiebre tifoidea, sepsis, endocarditis, sinusitis, peste bubónica, fiebre entérica, infección adquirida en el hospital, infección de la piel y de la estructura de la piel, neumonía, cólera, gastritis crónica, osteomielitis, infecciones por quemadura-herida, infecciones de la córnea, enfermedad periodontal, neumonía por aspiración, piglotitis, artritis séptica, chancroide, vaginitis, tos ronca, fiebre de Pontiac, tularemia, brucelosis, sífilis, enfermedad de Lyme, clamidia, fiebre manchada de las Montañas Rocosas, tifus, traqueobronquitis, neumonía errante, uretritis, pielonefritis, infección intra-abdominal, neutropenia febril, infección pélvica, bacteremia, y septicemia.

En una modalidad de ejemplo, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, en donde la enfermedad es neumonía.

En una modalidad de ejemplo, la invención es el (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol•HCl cristalino, la Forma HCl4.

En una modalidad de ejemplo, la invención es el (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-

ol•HCl cristalino, la Forma HCl3.

En una modalidad de ejemplo, la invención es el (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol•HCl cristalino, la Forma HCl2.

5 En una modalidad de ejemplo, la invención es el (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol•HCl cristalino, la Forma HCl1.

En una modalidad de ejemplo, la invención es un método para la preparación del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol•HCl cristalino, la Forma HCl4, HCl3, HCl2, HCl1 como se describe en la presente.

En una modalidad de ejemplo, la invención es un método para la preparación del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol•HCl cristalino, la Forma HCl4, HCl3, HCl2, HCl1 como se describe en cualquiera de los párrafos anteriores.

La invención se ilustra además mediante los siguientes Ejemplos. Los Ejemplos no pretenden definir o limitar el alcance de la invención.

EJEMPLOS

Todos los solventes utilizados estuvieron comercialmente disponibles y se utilizaron sin mayor purificación. Las reacciones se ejecutaron típicamente utilizando solventes anhidros bajo una atmósfera inerte de N₂.

Los análisis de HPLC se llevaron a cabo en un sistema Waters 600 Controller con un Auto-muestreador Waters 717 Plus y un Detector de Arreglo de Fotodiodos Waters 2996. La columna utilizada fue una ACE C₁₈, de 5 micras, de 4.6 × 150 milímetros. Se aplicó un gradiente lineal, empezando en el 95 por ciento de A (A: H₃PO₄ al 0.1 por ciento en agua) y terminando en el 90 por ciento de B (B: MeCN) durante 6 minutos, y entonces se mantuvo

con el 90 por ciento de B hasta la marca de 10 minutos. La columna se re-equilibró entonces durante 3 minutos a 95:5 con un tiempo de ejecución total de 20 minutos. La temperatura de la columna fue la temperatura ambiente con la velocidad de flujo de 1.0 mililitro/minuto. El Detector de Arreglo de Diodos se escaneó de 200 a 400 nanómetros. Para las muestras de alta pureza que requirieron de la sustracción de la línea base, se aplicó un gradiente lineal, empezando en el 99 por ciento de A (A: H_3PO_4 al 0.1 por ciento en agua) y terminando en el 90 por ciento de B (B: MeCN) durante 15 minutos. La columna se re-equilibró entonces durante 3 minutos al 99 por ciento de A con un tiempo de ejecución total de 23 minutos. La temperatura de la columna fue la temperatura ambiente con la velocidad de flujo de 1.0 mililitro/minuto. El Detector de Arreglo de Diodos se escaneó de 200 a 400 nanómetros. Se ejecutó una muestra de metanol de referencia inmediatamente antes de la muestra cuya pureza se iba a determinar: ésta se sustrajo entonces para obtener el cromatograma con la sustracción de la línea base.

La cromatografía de capa delgada (TLC) se llevó a cabo en una Alugram® (Gel de sílice 60 F₂₅₄) de Mancherey-Nagel y típicamente se utilizó ultravioleta (UV) para visualizar las manchas. También se emplearon métodos de visualización adicionales en algunos casos. En estos casos, la placa de TLC se reveló con yodo (generado mediante la adición de aproximadamente 1 gramo de I_2 a 10 gramos de gel de sílice y mezclando completamente), vainillina (generada mediante la disolución de aproximadamente 1 gramo de vainillina en 100 mililitros de H_2SO_4 al 10 por ciento), permanganato de potasio (generado mediante la disolución de 1.5 gramos de KMnO_4 y 10 gramos K_2CO_3 en 1.25 mililitros de NaOH y 200 mililitros H_2O), ninhidrina (disponible comercialmente en Aldrich), o Magic Stain

(generado mezclando completamente 25 gramos de $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 5 gramos de $(\text{NH}_4)_2\text{Ce(IV)(NO}_3)_6$ en 450 mililitros de H_2O y 50 mililitros de H_2SO_4 concentrado) para visualizar el compuesto. La cromatografía por evaporación instantánea se llevó a cabo
 5 utilizando típicamente gel de sílice de 40 a 63 micras (malla 230-400) de Siliciclo siguiendo técnicas análogas a aquéllas dadas a conocer por Stille y colaboradores. Los solventes típicos utilizados para la cromatografía por evaporación instantánea o para la cromatografía de capa delgada (TLC) fueron mezclas de
 10 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, EtOAc/MeOH y hexano/ EtOAc . La cromatografía por evaporación instantánea en fase inversa se llevó a cabo en un Biotage® utilizando cartuchos Biotage C_{18} y un gradiente de $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (típicamente eluyendo desde el 5 por ciento de $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ hasta el 90 por ciento de $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$).

La cromatografía de preparación se llevó a cabo ya sea en un Sistema Waters Prep LC 4000 utilizando un Arreglo de Diodos Waters 2487, o bien en un Waters LC Módulo 1 Plus. La columna utilizada fue ya sea una Waters x Terra Prep C_{18} , de 5 micras, de 30×100 milímetros, Phenomenex Luna C_{18} , de 5 micras, de 21.6×250 milímetros, o bien una Phenomenex Gemini C_{18} , de 5 micras, de 100×30 milímetros. Se emplearon gradientes estrechos con $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (agua que contiene ya sea ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento, AcOH al 0.1 por ciento, HCO_2H al 0.1 por ciento, o bien NH_4OAc al 0.1 por ciento) para eluir el compuesto a una velocidad de flujo de aproximadamente 20 mililitros/minuto y un tiempo de ejecución total de entre 20 y 30 minutos.

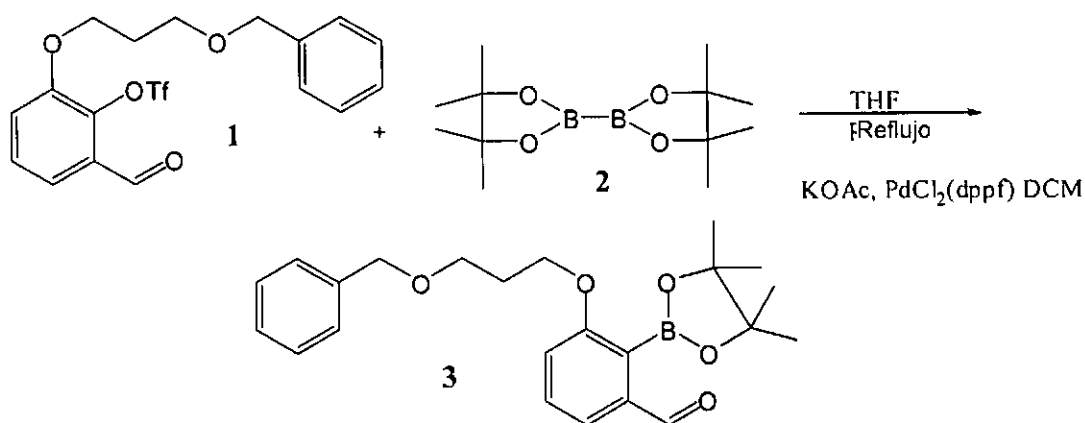
Los materiales de partida utilizados fueron ya sea aquéllos disponibles en las fuentes comerciales, o bien preparados de acuerdo con los procedimientos de la literatura, y tuvieron los datos experimentales de acuerdo con los reportados. El 6-amino-

benzo-[c][1,2]-oxaborol-1(3H)-ol (C50), por ejemplo, se puede sintetizar de acuerdo con los métodos descritos en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 12/142,692, así como en las Publicaciones de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Números US20060234981 y US20070155699.

EJEMPLO 1

Síntesis de (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol y polimorfos de clorhidrato del mismo

Conversión del 1 al 3



En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 22 litros bajo nitrógeno, se cargaron 870.0 gramos del 1, 636.0 gramos de Bis-(pinacolato)-diboro 2, 415.0 gramos de KOAc, 94.0 gramos de PdCl₂ (dppf)·DCM, y 7.5 litros de tetrahidrofurano. La mezcla resultante se agitó bajo nitrógeno, durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla se calentó a reflujo desde una temperatura inicial de 18°C. La temperatura de reflujo (63°C) se alcanzó en 1 hora y 15 minutos. La mezcla se dejó a reflujo durante la noche. Después de aproximadamente 15 horas a reflujo, se removi6 una muestra de la mezcla y se analiz6 mediante HPLC para verificar la

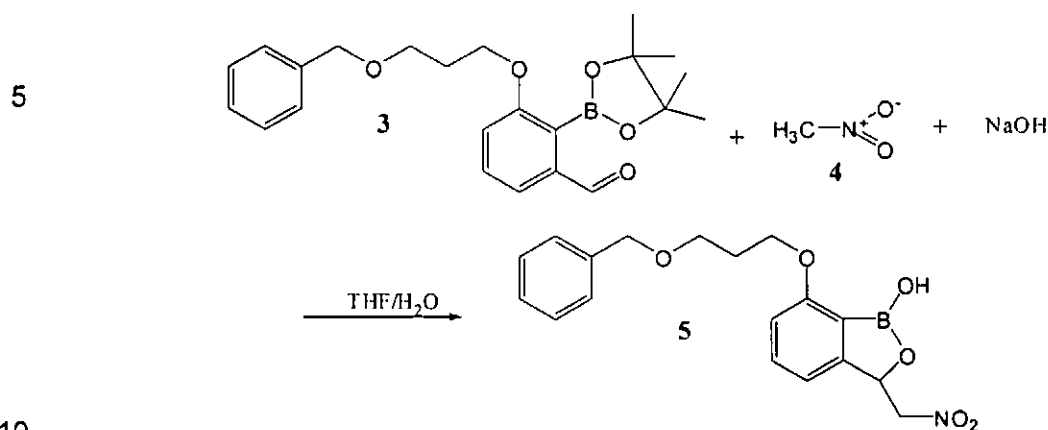
terminación de la reacción. La reacción no se completó, y por consiguiente se continuó el reflujo. Después de poner a reflujo durante aproximadamente 4 horas más, la reacción se completó de acuerdo con la HPLC (≤ 1 por ciento del 1).

5 La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente (temperatura de aproximadamente 25°C), y se agregaron 150 gramos de Celite. La mezcla se agitó durante aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se filtró sobre un embudo de cerámica con papel filtro. El sólido se lavó con 1 litro
10 de tetrahidrofurano 3 veces (hasta que el filtrado estuvo transparente y el sólido estuvo blanco o grisáceo). El sólido fue mayormente KOAc y se formaron otros subproductos de sal insolubles durante la reacción. El producto deseado se disolvió en el filtrado.

Utilizando un evaporador giratorio (temperatura del baño de $\leq 45^\circ\text{C}$), el solvente se separó del filtrado hasta que quedó un aceite oscuro espeso.

El aceite oscuro se volvió a disolver en aproximadamente 600 mililitros de acetato de etilo. Se agregó Celite (180 gramos), y la mezcla se agitó. A la mezcla agitada, se le agregaron 8 litros de hexano por medio de un embudo de adición durante aproximadamente 20 a 30 minutos. Se precipitó un material de tipo alquitrán negro y fue adsorbido por el Celite, mejorando la eficiencia de la filtración. La mezcla se agitó durante el fin de semana y entonces se filtró sobre un embudo con papel GF. Los sólidos se lavaron con 100 mililitros de 90/10 (volumen/volumen) de hexano/acetato de etilo, 3 veces.

El filtrado se separó hasta obtener un aceite utilizando un evaporador giratorio con la temperatura del baño mantenida en menos de 40°C. Rendimiento del 3: 960 gramos. La pureza de HPLC fue del 76.8 por ciento.

Conversión del 3 al 5**Procedimiento:**

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 22 litros, se cargaron 86.0 gramos de NaOH y 2.75 litros de agua USP. La solución se enfrió a 10°C o menos en un baño de hielo. Se agregó lentamente nitro-metano, 4, (384.0 gramos) por medio de un embudo de adición mientras que se mantuvo la temperatura a 15°C o menos. La adición del 4 tomó aproximadamente 20 minutos. La mezcla resultante se agitó durante aproximadamente 10 minutos. Se agregó lentamente una solución del 3 (960 gramos), y 2.75 litros de tetrahidrofurano a la mezcla por medio de un embudo de adición. La adición se hizo durante aproximadamente 1.5 horas. La temperatura al principio de la adición fue de 8°C, y la temperatura al final de la adición fue de 10°C. Cuando la adición se terminó, la mezcla se removió del baño de hielo y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente.

Después de agitar la mezcla de reacción durante aproximadamente 9 horas después de terminar la adición del material de partida 3, la HPLC mostró que la reacción estaba completa (≤ 1 por ciento del 5). La mezcla de reacción se enfrió a 15°C o menos, y se apagó con 4.5 litros de agua USP, seguidos

por 6 litros de metil-terbutil-éter (MTBE). Se agregó una solución de HCl 2M a la mezcla de reacción para ajustar el pH a un pH de aproximadamente 2 (el ajuste del pH requirió de aproximadamente 1200 mililitros de la solución de HCl 2M). La mezcla de reacción se dejó reposar hasta que se separaron las capas acuosa y orgánica. La capa orgánica se lavó con 4 litros de agua USP, 6 veces, para remover la impureza de pinacol. La capa orgánica se secó sobre aproximadamente 500 gramos de sulfato de sodio durante la noche. La mezcla se filtró para remover el sulfato de sodio, y el solvente se removió, dando como resultado un aceite (evaporador giratorio a una temperatura de $\leq 40^{\circ}\text{C}$). Rendimiento del 5 crudo: 815 gramos. La pureza de HPLC fue del 42.4 por ciento.

El material crudo se pasó por cromatografía utilizando una columna de vidrio de 6 pulgadas (15.24 centímetros) (GGC-5) empacada con 10 kilogramos de gel de sílice en dicloro-metano. La columna se eluyó con un gradiente de solvente: 100 por ciento de dicloro-metano (aproximadamente 40 litros) $\rightarrow$ 95:5 de dicloro-metano/metil-terbutil-éter (MTBE) (65 litros). Las fracciones "buenas" se recolectaron, y el solvente se removió para producir un aceite (temperatura del evaporador giratorio: $\leq 40^{\circ}\text{C}$), para proporcionar 710 gramos de un aceite ámbar. La pureza de HPLC fue del 55.8 por ciento. El aceite crudo se disolvió en 500 mililitros de metil-terbutil-éter (MTBE). Se agregó hexano (500 mililitros) a la solución, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El producto se precipitó fuera de la solución, y entonces se filtró y se lavó con 50:50 de metil-terbutil-éter (MTBE)/hexano (200 mililitros, 3 veces). El producto se secó en un horno al vacío a 40°C . El rendimiento fue de 354 gramos. La pureza de HPLC fue del 69 por ciento.

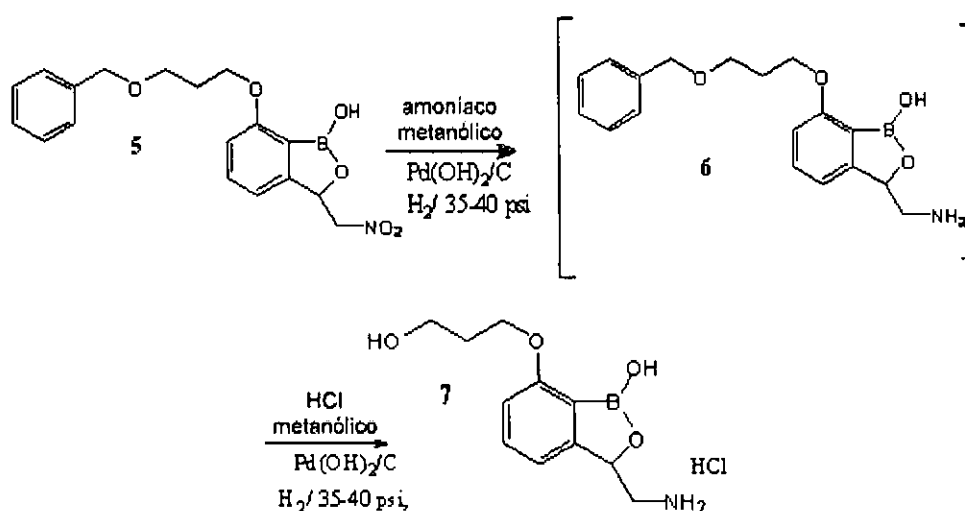
Para mejorar la pureza, se recrystalizaron 354 gramos a

partir del metil-terbutil-éter (MTBE). Rendimiento del 5, la primera cosecha fue de 176 gramos de un sólido amarillo. La pureza de HPLC fue del 98.6 por ciento. Se aisló una segunda cosecha del material a partir de los licores madre. Aproximadamente 460

5 gramos de los licores madre se cargaron en una columna de vidrio de 6" (15.24 centímetros) empacada con 10 kilogramos de gel de sílice en dicloro-metano. La columna se eluyó con: 100 por ciento de dicloro-metano (aproximadamente 60 litros) → 97.5:2.5 de dicloro-metano/metil-terbutil-éter (MTBE) (60 litros). Las

10 fracciones "buenas" se recolectaron, y el solvente se removió para producir un aceite/sólido. Los sólidos se volvieron a formar en una pasta en hexano, se filtraron, y se lavaron con hexano. El producto se secó al vacío a 40°C. Rendimiento del 5, la segunda cosecha fue de 155.6 gramos. La pureza de HPLC fue del 95.2 por ciento.

Hidrogenación del 5 para producir el 7



Lo siguiente se cargó en un Reactor de 25 galones (94.635 litros) (Reactor R-21): 331 gramos del 5, 144 gramos de $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ al 20 por ciento, y 20 litros de una solución de NH_3 2M/metanol. El volumen del solvente para esta reacción se basó

en el volumen mínimo de la agitación en el reactor de 25 galones (94.635 litros). El reactor se presurizó y se purgó con nitrógeno tres veces. La mezcla se hidrogenó a 35-40 psi (de 2.45 a 2.8 kg/cm²) de H₂ mientras se circulaba agua fría a través de la

5 camisa del reactor. La reacción se completó de acuerdo con el análisis de HPLC después de aproximadamente 17 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho (2 micras) en el R-20 (segundo reactor vidriado de 25 galones (94.635 litros)). El R-21 se enjuagó entonces con aproximadamente 5 litros de

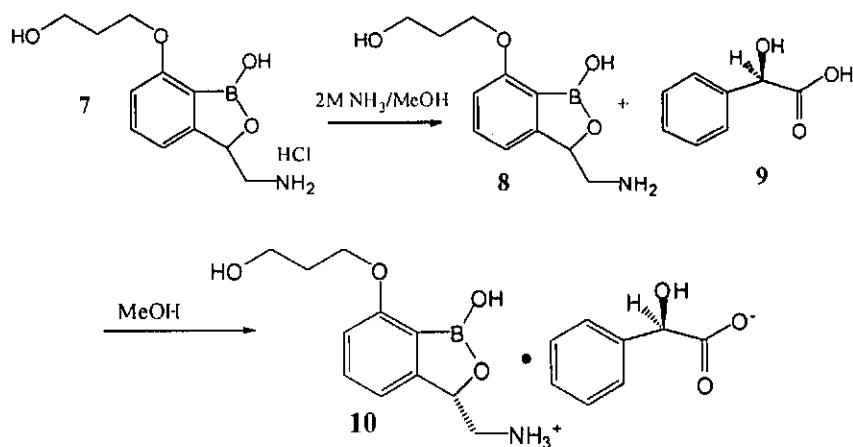
10 metanol, y el enjuague se transfirió a través de un cartucho de filtro al R-20. La mezcla se separó hasta obtener un aceite al vacío (temperatura $\leq 40^{\circ}\text{C}$). El residuo se tituló con 10 litros de metil-terbutil-éter (MTBE) 3 veces, y se separó hasta obtener un aceite cada vez para remover el exceso de NH₃. El aceite se volvió a disolver en una solución aproximadamente 0.65M de HCl/metanol. La solución se transfirió de regreso al R-21, y el reactor se cargó con 72 gramos de catalizador de Pd(OH)₂/C al 20 por ciento. El reactor se purgó tres veces con nitrógeno. La mezcla se hidrogenó a 35-40 psi (de 2.45 a 2.8 kg/cm²) de H₂, mientras se circulaba agua fría a través del la camisa del reactor. La reacción se completó de acuerdo con el análisis de HPLC después de aproximadamente 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho (2 micras) en el R-20. El R-21 se enjuagó con aproximadamente 5 litros de metanol, y el metanol enjuagado se envió a través de un cartucho de filtro hasta el R-20. Las muestras se sometieron para determinar el porcentaje de Pd en diferentes puntos a través de todo el proceso para determinar la efectividad de la remoción del Pd, y para asegurarse de que el lote pasaría la especificación del porcentaje de Pd. La solución filtrada se trató con 25 gramos de tiol-sílice, y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró a

través de un cartucho de filtro de 2 micras en garrafones de vidrio de 20 litros.

La solución filtrada se separó hasta obtener un aceite utilizando un evaporador giratorio (temperatura $\leq 40^{\circ}\text{C}$). Mientras procedía la separación, se empezaron a formar cristales. Se agregó metanol (300 mililitros) al aceite, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se obtuvo una pasta acuosa espesa del producto cristalizado. Se agregaron aproximadamente 2 litros de metil-terbutil-éter (MTBE) a la pasta acuosa, y la mezcla se enfrió a aproximadamente $10-15^{\circ}\text{C}$ durante aproximadamente 2 horas. El sólido se filtró y se lavó con 750 mililitros de metil-terbutil-éter (MTBE) 3 veces, y se extrajo para secarse hasta que se recolectó el material y se colocó en charolas. El sólido se secó al vacío a $T=40^{\circ}\text{C}$. La cantidad de la primera cosecha fue de 174.0 gramos. La pureza de HPLC fue del 97.9 por ciento.

Se obtuvo una segunda cosecha de cristales a partir de los licores madre. El rendimiento de la segunda cosecha fue de 23.8 gramos. La pureza de HPLC fue del 87.9 por ciento.

Aislamiento del isómero S del 7 mediante la cristalización del 10



Procedimiento:

En un matraz de fondo redondo, de 3 cuellos, de 5 litros, se disolvieron 196.3 gramos de HCl del 7 racémico en suficiente

metanol para efectuar la disolución completa (aproximadamente 2.5 litros). La solución se agitó, y se agregó tiol-sílice (24 gramos). a agitación a temperatura ambiente continuó durante aproximadamente 3 horas. La mezcla se filtró a través de un papel GF para remover la sílice. La sílice se lava dos veces con 100 mililitros de metanol. La solución se muestreó para determinar el porcentaje de Pd. La solución filtrada se enfrió a aproximadamente 10-15°C. Se agregó lentamente una solución 2M de NH₃/metanol (740 mililitros) mientras que se mantenía la temperatura a $\leq 25^{\circ}\text{C}$. El pH de la mezcla final fue de aproximadamente 12 (papel tornasol). La solución se separó hasta obtener una pasta acuosa espesa por medio del evaporador giratorio (temperatura $\leq 40^{\circ}\text{C}$). El residuo separado se tituló con 400 mililitros de etanol SDA-3A 3 veces para remover el exceso de NH₃. La solución se separó hasta obtener una pasta acuosa espesa después de cada adición de etanol. Se agregó EtOH SDA-3A (1200 mililitros) a la pasta acuosa resultante, y se agitó durante aproximadamente 30 minutos. Se agregaron a la mezcla 1,500 mililitros adicionales de metanol. La solución se agitó durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de un papel GF para remover las sales insolubles, y luego se lavó con 300 mililitros de metanol 3 veces. Las sales se recolectaron y se secaron para el balance de masas (aproximadamente 64.2 gramos). El filtrado transparente se separó hasta obtener un sólido/una pasta acuosa mediante el evaporador giratorio (temperatura $\leq 40^{\circ}\text{C}$). La base libre del 7 separada se disolvió en 1,850 mililitros de metanol. Se obtuvo una solución transparente.

Una solución de 108.8 gramos de ácido R-(-)-mandélico en 400 mililitros de metanol, se agregó a la solución de la base libre del 7. La temperatura fue de aproximadamente 25°C. La solución resultante se dejó cristalizar durante la noche. Para aumentar el

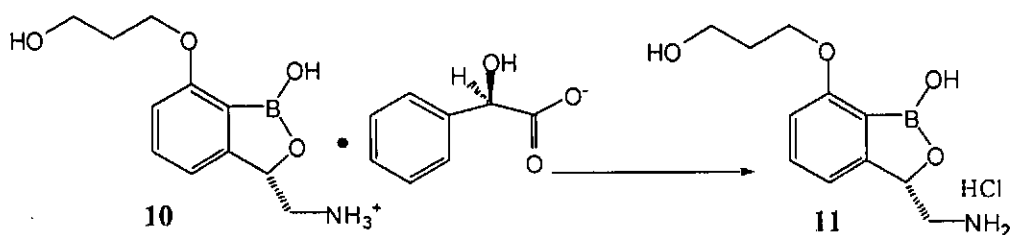
rendimiento del 10, la mezcla se dejó asentarse, y la solución transparente se transfirió a un matraz del evaporador giratorio, y se separó hasta aproximadamente la mitad del volumen original. La solución separada se transfirió de regreso al matraz original,

5 reteniendo los cristales asentados, y la mezcla se dejó agitándose a temperatura ambiente durante la noche. La solución se filtró y se lavó con 300 mililitros de metanol 3 veces, y entonces se secó al vacío a 40°C. Rendimiento del 10: 40.0 gramos. La pureza de HPLC fue del 99.7 por ciento.

10 Se obtuvo una segunda cosecha de 18.0 gramos, y una tercera cosecha de 51.9 gramos.

Conversión del 10 al 11:

Preparación de la forma HCl1



Procedimiento:

Un matraz de fondo redondo, de 1,000 mililitros, se cargó con 500 mililitros de una solución de HCl 1M y 39.6 gramos del 10. La mezcla se agitó durante aproximadamente 5 minutos, y entonces se agregaron 350 mililitros de metil-terbutil-éter (MTBE). La mezcla resultante se agitó vigorosamente hasta que se disolvió todo el sólido, y resultó una mezcla bifásica. La mezcla se filtró a través de un papel GF para remover las partículas insolubles. Las capas se dejaron separar en un embudo de separación, y la capa orgánica se desechó. La capa acuosa se lavó con 350 mililitros de metil-terbutil-éter (MTBE) 5 veces, para remover todo el ácido mandélico. Las capas orgánicas se desecharon. Una muestra de la

capa acuosa se verificó mediante HPLC para verificar la remoción del ácido mandélico. La capa acuosa se colocó en la secadora por congelación (FD-1 Virtis Freezemobile 25ES). La temperatura inicial fue de 19°C. Después de aproximadamente 2 horas, el
 5 producto se congeló, y la temperatura fue de aproximadamente -45°C. La temperatura de anaquel se incrementó hasta -20°C. Después de aproximadamente 3 días, la temperatura de anaquel se elevó hasta 0°C. Después de 4 horas, la temperatura de anaquel se elevó hasta 20°C. Después de 4.5 horas adicionales,
 10 la temperatura de anaquel se incrementó hasta 30°C. Después de aproximadamente 16.5 horas a la temperatura de anaquel de 30°C, el producto se extrajo de la secadora por congelación y se empacó en envases Nalgene. Rendimiento del 11: 28.5 gramos.

Proceso para la preparación de la base libre del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol

Se agregaron 35.05 gramos de resina Amberlyst A26 OH (capacidad de intercambio: 4.4 miliequivalentes / gramo del compuesto), a 175 mililitros de metanol/agua (95/5, volumen/volumen), y se dejaron durante la noche. La resina se recuperó entonces mediante filtración, y se lavó con 175 mililitros de metanol/ agua (95/5, volumen/volumen).

Una cantidad de 3.9 gramos (14.28 milimoles) de la sal de clorhidrato del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol se disolvió en 70 mililitros de metanol/agua (95/5, volumen/volumen). Esta solución se puso en contacto con 39 gramos de la resina. La sal de HCl y la resina se dejaron en contacto durante 1 hora con el objeto de hacer el intercambio, después de lo cual, se filtró la resina.

La base libre del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol se aisló como un sólido a partir de la solución resultante anterior por evaporación, al vacío a

temperatura ambiente (RT) utilizando un evaporador giratorio.

EJEMPLO 2

Proceso para la preparación de la forma de sal de (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol·HCl

5 **Preparación de la forma HCl2**

Aproximadamente 4 miligramos de la base libre del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol se disolvieron en 0.4 mililitros de metanol/agua (95/5, volumen/volumen). Se agregó una solución acuosa de ácido clorhídrico (al
10 37 por ciento, concentrado), de tal manera que la proporción molar del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol al ácido clorhídrico fue de 1:1.1. La solución se calentó entonces (10°C/minuto) hasta 60°C, y se mantuvo a 60°C durante 1 hora. Después la solución se enfrió a 20°C/hora hasta 5°C, y entonces se añejó durante 48 horas a 5°C. El solvente entonces se evaporó al vacío (17.5 horas a 500 mbar, seguidas por 72 horas a 200 mbar) a temperatura ambiente, hasta la sequedad.

Recristalización de la forma HCl2

La forma HCl2 también se obtuvo mediante recristalización a partir de etanol/agua (95/5, volumen/volumen) de la forma HCl2. En este proceso, se disolvió una cantidad de aproximadamente 4 miligramos de la forma de sal HCl2 en aproximadamente 1 mililitro de etanol/agua (95/5, volumen/volumen). La solución se calentó entonces (10°C/minuto) hasta 60°C, y se mantuvo a 60°C durante 1 hora. Después la solución se enfrió a 20°C/hora hasta 5°C, y entonces se añejó durante 48 horas a 5°C. El solvente entonces se evaporó al vacío (17.5 horas a 500 mbar, seguidas por 72 horas a 200 mbar) a temperatura ambiente, hasta la sequedad.

Preparación de la forma HCl3

Aproximadamente 4 miligramos de la forma HCl2 del (S)-3-

amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol se disolvieron en 0.4 mililitros de pentano. La solución se calentó entonces (10°C/minuto) hasta 60°C, y se mantuvo a 60°C durante 1 hora. Después la solución se enfrió a 20°C/hora hasta 5°C, y entonces se añejó durante 48 horas a 5°C. El solvente entonces se evaporó al vacío (17.5 horas a 500 mbar, seguidas por 72 horas a 200 mbar) a temperatura ambiente, hasta la sequedad.

Preparación alternativa de la forma HCl3

Aproximadamente 4 miligramos de la forma HCl2 del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol se disolvieron en 0.4 mililitros de tetrahidrofurano. La solución se calentó entonces (10°C/minuto) hasta 60°C, y se mantuvo a 60°C durante 1 hora. Después la solución se enfrió a 20°C/hora hasta 5°C, y entonces se añejó durante 48 horas a 5°C. El solvente entonces se evaporó al vacío (17.5 horas a 500 mbar, seguidas por 72 horas a 200 mbar) a temperatura ambiente, hasta la sequedad.

Preparación alternativa de la forma HCl3

Aproximadamente 4 miligramos de la forma HCl2 del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol se disolvieron en 0.4 mililitros de acetona. La solución se calentó entonces (10°C/minuto) hasta 60°C, y se mantuvo a 60°C durante 1 hora. Después la solución se enfrió a 20°C/hora hasta 5°C, y entonces se añejó durante 48 horas a 5°C. El solvente entonces se evaporó al vacío (17.5 horas a 500 mbar, seguidas por 72 horas a 200 mbar) a temperatura ambiente, hasta la sequedad.

Preparación de la forma HCl4 - Método A

Aproximadamente 59 miligramos de la base libre del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol se disolvieron en 2.5 mililitros de metanol/agua (95/5, volumen/volumen). Se agregó una solución acuosa de ácido clorhídrico (al

37 por ciento, concentrado), de tal manera que la proporción molar del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol al ácido clorhídrico fue de 1:1.1. El sistema se calentó entonces (10°C/minuto) hasta 60°C, y se mantuvo a 60°C durante 1 hora. Después de esto, el sistema se enfrió a 20°C/hora hasta 5°C, y entonces se añejó durante 48 horas a 5°C. El solvente entonces se evaporó al vacío (66.5 horas a 200 mbar, seguidas por 7.3 horas a 1 mbar) a temperatura ambiente, hasta la sequedad.

10 ***Recristalización de la forma HCl4 - Método A***

La forma HCl4 también se obtuvo mediante recristalización a partir de pentano de la forma HCl4. En este proceso, se disolvió una cantidad de aproximadamente 59 miligramos de la forma de sal de HCl4 en aproximadamente 2.5 mililitros de pentano. La solución se calentó entonces (10°C/minuto) hasta 60°C, y se mantuvo a 60°C durante 1 hora. Después la solución se enfrió a 20°C/hora hasta 5°C, y entonces se añejó durante 48 horas a 5°C. El solvente entonces se evaporó al vacío (66.5 horas a 200 mbar, seguidas por 7.3 horas a 1 mbar) a temperatura ambiente, hasta la sequedad.

Preparación de la forma HCl4 - Método B

Se cargó isopropanol (50.3 kilogramos) en un reactor limpio con (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol secado por congelación (2.37 kilogramos). La mezcla se calentó a reflujo (a aproximadamente 82°C), y el reactor se cargó con agua (5.85 kilogramos) durante el transcurso de 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 55 minutos, y se cargó una segunda alícuota de agua en el reactor (0.5 kilogramos) para producir una solución transparente. La solución caliente se filtró a través de un filtro de cartucho de 0.2 micras en un segundo reactor. La solución filtrada se calentó a reflujo, y la solución se

redujo hasta el 25 por ciento de su volumen original mediante destilación atmosférica. El calentamiento cesó, y la mezcla se dejó enfriar naturalmente hasta 25°C, después de cuyo tiempo, se agitó durante 12 horas. El producto se aisló mediante filtración en embudo, se lavó con isopropanol (3.5 kilogramos), y se secó durante 22 horas por medio de una secadora de anaquel a 40°C con cuando menos 26 pulgadas (66 centímetros) de vacío.

EJEMPLO 3

Estudio de Estabilidad

El polimorfo HCl1, el cual era un material voluminoso y duro, se colocó en un envase ámbar cerrado y se almacenó bajo condiciones ambientales. Cuatro meses después, se abrió el envase, y el material voluminoso y duro era ahora un polvo de flujo libre. Se tomó una difracción en polvo de rayos-X (XRPD) de este polvo de flujo libre. Las similitudes en la difracción en polvo de rayos-X (XRPD) del polvo de flujo libre con una difracción en polvo de rayos-X (XRPD) de referencia de la forma HCl4, indica que el polvo de flujo libre está en la forma HCl4. El resultado indica que la forma HCl1 inicial se había convertido hasta la forma HCl4 durante el almacenamiento. Este resultado indica que el HCl4 es un polimorfo más estable que el HCl1. Los datos de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) que comparan la forma de base libre, la forma polimórfica HCl1 y la forma polimórfica HCl4, se proporcionan en la Figura 5.

EJEMPLO 4

Los métodos alternativos para la preparación la forma polimórfica HCl1, la forma HCl2, la forma HCl4, y la forma HCl5 involucran el uso de un procedimiento de rastreo de la forma: El material introducido para el rastreo fue una forma no solvatada de la sal de clorhidrato del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol. Ésta fue la forma predominante

producida en el rastreo, y es la forma más estable a temperatura ambiente. El rastreo se condujo en un total de 48 solventes/mezclas de solventes, utilizando cuatro modos de cristalización diferentes enlistados más adelante. Los solventes

5 incluyeron agua, metanol, 1-propanol, nitro-metano, acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo, acetona, 2-butanona, dicloro-metano, acetato de metilo, 4-metil-2-cloroformo, acetato de etilo, cloro-benceno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, isopropil-éter, tolueno, ciclohexano, heptanos, 1-butanol, 2-propanol, trifluoro-etanol,

10 carbonato de dimetilo, terbutil-metil-éter, acetato de isopropilo, etanol, 1-metoxi-2-propanol, ciclohexanona, dimetil-formamida, 2-metoxi-etil-éter, metanol:H₂O al 5 por ciento por volumen, acetonitrilo:H₂O al 5 por ciento por volumen, acetona:H₂O al 5 por ciento por volumen, tetrahidrofurano:H₂O al 5 por ciento por volumen, 2-propanol:H₂O al 5 por ciento por volumen, metanol:H₂O al 10 por ciento por volumen, acetonitrilo:H₂O al 10 por ciento por volumen, acetona:H₂O al 10 por ciento por volumen, tetrahidrofurano:H₂O al 10 por ciento por volumen, dioxano:H₂O al 10 por ciento por volumen, 2-propanol:H₂O al 10 por ciento por volumen, isopropanol + sulfóxido de dimetilo al 10 por ciento, acetonitrilo + sulfóxido de dimetilo al 10 por ciento, y n-metil-pirrolidona.

También se condujeron difusiones de vapor en los solventes seleccionados. Los cuatro modos de cristalización empleados fueron:

- maduración en ciclos de temperatura de las pastas acuosas;
- enfriamiento rápido de las soluciones a temperatura ambiente;
- evaporación de las soluciones a temperatura ambiente;
- difusión de vapor de las combinaciones de

solvente/anti-solvente.

Caracterización:

Todas las muestras a partir del rastreo se aislaron y se analizaron mediante espectroscopía Raman. Las muestras se agruparon entonces basándose en la concordancia espectral Raman. Las muestras representativas a partir de cada uno de los grupos se analizaron adicionalmente mediante técnicas analíticas adicionales como fuera apropiado (XRPD, DSC, TG-IR, PLM, etc.).

Resultados del Rastreo

Las muestras del ciclo de temperatura, del enfriamiento rápido, y de la difusión de vapor formaron un solo grupo (Grupo A/ Introducción) basándose en los análisis Raman y de difracción en polvo de rayos-X (XRPD). La mayoría de las muestras de la evaporación también produjeron el Grupo A. Sin embargo, se produjeron cinco grupos adicionales (Grupo B, Grupo C, Grupo D, Grupo E, y Grupo F) a partir de los experimentos de evaporación y de escala de evaporación, basándose en los análisis Raman. Estos grupos se seleccionaron para su análisis y/o escalamiento adicional.

El Grupo B fue un experimento de evaporación a partir de nitro-metano producido en rendimientos muy bajos (<3 miligramos). Esta muestra se analizó mediante Raman, difracción en polvo de rayos-X (XRPD), y calorimetría de exploración diferencial (DSC). Hubo muestra insuficiente presente para la TG-IR (espectroscopía termogravimétrica-infrarroja). Se establecieron seis experimentos de escalamiento, y cada uno produjo un sólido amorfo u oleoso. Los datos de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) no concordaron con ninguna de las formas conocidas, y estuvo presente un pico de ángulo bajo inusualmente grande. Las siembras restantes se utilizaron en un experimento de maduración competitiva en nitro-metano con la introducción. El análisis Raman

después de una semana concordó con el Grupo A (forma polimórfica HCl4).

El Grupo C se produjo a partir de dos experimentos de evaporación a partir de acetona y 2-butanona en rendimientos muy
 5 bajos (<1 miligramo). Esta muestra se analizó mediante Raman, y
 hubo muestra insuficiente presente para un análisis adicional. Se
 establecieron un total de catorce experimentos de escalamiento,
 siete en acetona y siete en 2-butanona. Los experimentos de
 acetona dieron como resultado ya sea el Grupo A (forma
 10 polimórfica HCl4) o los sólidos amorfos/oleosos. La mayoría de los
 experimentos de 2-butanona produjeron un nuevo grupo, el Grupo
 E. Debido a que los experimentos de escalamiento para el Grupo
 C no tuvieron éxito, las siembras restantes se utilizaron en un
 experimento de maduración competitiva en acetona con la
 introducción. El análisis Raman después de una semana concordó
 con el Grupo A, la forma polimórfica HCl4.

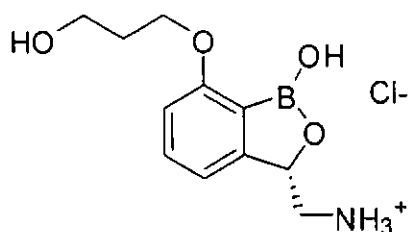
El Grupo D, un polimorfo recién identificado referido como la
 forma polimórfica HCl5, se produjo a partir de un experimento de
 evaporación muy lenta a partir de acetona con el 20 por ciento de
 agua en buenos rendimientos (aproximadamente 20 miligramos).
 Esta muestra se analizó mediante Raman y fue inestable, y se
 convirtió hasta el Grupo E (forma polimórfica HCl3).

El Grupo E se analizó mediante Raman, difracción en polvo
 de rayos-X (XRPD), calorimetría de exploración diferencial (DSC),
 y espectroscopia termogravimétrica-infrarroja (TG-IR).
 Inicialmente se vio una pérdida del 6.4 por ciento de agua (1.0
 equivalentes) mediante la espectroscopia termogravimétrica-
 infrarroja (TG-IR), y después de una semana, un experimento de
 termogravimetría (TG) repetido mostró una pérdida del 4.9 por
 ciento de agua (0.8 equivalentes). Tres intentos por reproducir la
 forma del Grupo D/E en mezclas de acetona/agua no tuvieron

éxito, y dieron como resultado el Grupo A (forma polimórfica HCl4).

El Grupo F se produjo a partir de varios experimentos de escalamiento de evaporación en 2-butanona en rendimientos muy
 5 bajos (<0.5 miligramos). Esta muestra se analizó mediante Raman, difracción en polvo de rayos-X (XRPD), y calorimetría de exploración diferencial (DSC). Hubo muestra insuficiente presente para la espectroscopía termogravimétrica-infrarroja (TG-IR). Sin embargo, un análisis más estrecho de los datos de Raman,
 10 difracción en polvo de rayos-X (XRPD), y calorimetría de exploración diferencial (DSC) sugiere fuertemente que el Grupo F es una mezcla del Grupo A (forma polimórfica HCl4), y el Grupo E (forma polimórfica HCl3).

Los datos de un solo cristal confirman que el polimorfo HCl4 no está solvatado y se cristaliza como la estructura no ciclada mostrada en seguida.



EJEMPLO 5

Información de la recopilación de la difracción en polvo de rayos-X (XRPD)

Los patrones de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) se obtuvieron utilizando un establecimiento de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) de alta producción. Las placas se montaron en un difractómetro Bruker GADDS equipado con un detector de área Hi-Star. La plataforma de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) se calibró utilizando behenato de plata para los espacios-d largos, y utilizando corundo para los espacios-d cortos.

La recopilación de datos se llevó a cabo a temperatura ambiente utilizando radiación monocromática de CuK_α en la región 2θ de entre 1.5° y 41.5° . El patrón de difracción de cada pozo se recolectó con un tiempo de exposición de 90 segundos para cada marco. No se aplicó sustracción del fondo ni suavizamiento de la curva sobre los patrones de difracción en polvo de rayos-X (XRPD).

El material portador utilizado durante el análisis de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) fue transparente a los rayos-X, y contribuyó sólo ligeramente para el fondo.

EJEMPLO 6

Rayos-X de Un Solo Cristal

Dos muestras de la sal de clorhidrato del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol se sometieron para el análisis de la estructura de un solo cristal. El examen preliminar y la recopilación de datos se llevaron a cabo con radiación de $\text{Cu } K_\alpha$ ($\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$) en un Rigaku Rapid II equipado con óptica confocal. Los refinamientos se llevaron a cabo en un LINUX PC utilizando SHELX97 (Sheldrick, G. M. *Acta Cryst.*, **2008**, A64, 112).

Las constantes celulares y una matriz de orientación para la recopilación de datos se obtuvieron a partir del refinamiento de mínimos cuadrados utilizando los ángulos de fijación de 9,176 reflexiones en el intervalo de $7^\circ < \theta < 66^\circ$ [CrystalClear: *An Integrated Program for the Collection and Processing of Area Detector Data*, Rigaku Corporation, © 1997-2002]. El grupo de espacio se determinó mediante el programa XPREP [Bruker, XPREP en SHELXTL v. 6.12., Bruker AXS Inc., Madison, WI, EUA, 2002].

SOLUCIÓN DE ESTRUCTURA Y REFINAMIENTO

La estructura se resolvió mediante los métodos directos

utilizando el algoritmo de deslizamiento de carga [Oszlanyi G., Suto, A. *Acta Cryst.* **2004**, A60, 134] de PLATON [Spek, A. L. *PLATON. Molecular Graphics Program*. Utrecht University, Utrecht, Holanda, **2008**. Spek, A. L, *J. Appl. Cryst.* **2003**, 36, 7].

5 Los factores de dispersión se tomaron de las "Tablas Internacionales para Cristalografía" [International Tables for Crystallography, Volumen C, Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, Holanda, **1992**, Tablas 4.2.6.8 y 6.1.1.4].

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

10 Los parámetros celulares orto-rómbicos y el volumen calculado son: $a = 9.1045(2) \text{ \AA}$, $b = 10.3107(2) \text{ \AA}$, $c = 14.5988(3) \text{ \AA}$, $\alpha = 90.00^\circ$, $\beta = 90.00^\circ$, $\gamma = 90.00^\circ$, $V = 1370.44(5) \text{ \AA}^3$. El peso de la fórmula de la unidad asimétrica en la estructura del cristal de la sal de clorhidrato del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxa-borol-1-ol es de 273.53 amu·(unidad asimétrica)⁻¹ con $Z = 4$, lo cual da como resultado una densidad calculada de 1.326 g cm⁻³. El grupo de espacio se determinó en P2₁2₁2₁. La calidad de la estructura obtenida fue alta, como se indica por el valor-*R* de 0.027 (2.7 por ciento). Usualmente, se citan valores-*R* en el intervalo de 0.02 a 0.06 para las estructuras más confiablemente determinadas [Glusker, Jenny Pickworth; Trueblood, Kenneth N. *Crystal Structure Analysis: A Primer*, 2ª Edición; Oxford University Press: Nueva York, **1985**; página 87].

Los datos del cristal y parámetros de recopilación de datos para la sal de clorhidrato del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol, se proporcionan en la siguiente Tabla de un Solo Cristal en los Rayos-X:

fórmula	C ₁₁ H ₁₇ BCINO ₄
peso de la fórmula	273.53
grupo de espacio	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (No. 19)

5	a , Å	9.1045(2)
	b , Å	10.3107(2)
	c , Å	14.5988(3)
	V , Å ³	1370.44(5)
	Z	4
10	d_{calc} , g cm ⁻³	1.326
	dimensiones del cristal, mm	0.22x0.14x0.12
	temperatura, K	150
	radiación (longitud de onda, Å)	Cu K _α (1.54184)
	monocromador	grafito
	coeficiente lineal absoluto, mm ⁻¹	2.552
	corrección de absorción aplicada	empírica ^a
	factores de transmisión:min,max	0.481, 0.736
	difractómetro	Nonius KappaCCD
	intervalo h, k, l	-10 a 10, -12 a 12, -17 a 16
	intervalo 2θ , grados	14.33-133.20
	mosaicidad, grados	1.25
	programas usados	SHELXTL
	F_{000}	576.0
	ponderación	$1/[\sigma^2(F_o^2)+(0.0405P)^2+0.0000P]$ en donde $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$
	datos recopilados	9176
	datos únicos	2305
	R_{int}	0.054
	datos usados en el refinamiento	2305
	corte usado en los cálculos	
	del factor- R	$F_o^2 > 2.0\sigma(F_o^2)$
	datos con $I > 2.0\sigma(I)$	2233
	número de variables	183
	mayor cambio/esd en el	

	ciclo final	0.00
	$R(F_o)$	0.027
	$R_w(F_o^2)$	0.072
	correctitud del ajuste	1.090
5	determinación de la estructura	
	absoluta	parámetro de Flack ^b (0.009(12))
		parámetro de Hooft ^c (0.012(8))
		cobertura de Friedel 92%

10

^a CrystalClear: *An Integrated Program for the Collection and Processing of Area Detector Data*, Rigaku Corporation, © 1997-2002.

^b Flack, H. D. *Acta Cryst.*, **1983** A39, 876.

^c Hooft, R.W.W., Straver, L.H., y Spek, A.L. *J. Appl. Cryst.*, **2008**, 41, 96.

EJEMPLO 7

Difracción en polvo de rayos-X (XRPD) de las muestras de un solo cristal

Los análisis de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) se llevaron a cabo sobre las muestras de un solo cristal de rayos-X descritas en el Ejemplo 6. Los análisis de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) usaron un difractómetro Inel XRG-3000 equipado con un detector CPS (sensible a la posición curva) con un intervalo 2θ de 120°. Los datos en tiempo real se recolectaron utilizando radiación de Cu-Kα, empezando en aproximadamente 4° 2θ a una resolución de 0.03° 2θ. El voltaje y el amperaje del tubo se establecieron en 40 kV y 30 mA, respectivamente. La ranura del monocromador se estableció en 5 milímetros por 160 micras. El patrón se exhibe de 2.5 a 40° 2θ. Las muestras se prepararon para el análisis empacándolas en capilares de vidrio de paredes

delgadas. Cada capilar se montó sobre la cabeza de un goniómetro que se motorizó para permitir la rotación del capilar durante la adquisición de los datos. Las muestras se analizaron durante 300 segundos. La calibración del instrumento se llevó a cabo utilizando un estándar de referencia de silicio. El patrón de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) experimental se recolectó en SSCI, Inc. de acuerdo con las especificaciones de cGMP.

Forma HCl4

Las Figuras 7 y 8A muestran dos patrones de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) experimentales diferentes recolectados para dos preparaciones diferentes de la sal de clorhidrato del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol.

La Figura 7 es un patrón de difracción en polvo de rayos-X recolectado a partir de una muestra de la forma polimórfica HCl4 preparada de acuerdo con el Ejemplo 2, Método A.

El patrón de difracción en polvo de rayos-X mostrado en la Figura 8A se obtuvo utilizando una muestra de la forma polimórfica HCl4 preparada como se describe en el Ejemplo 2, Método B, y se adquirió utilizando un difractómetro PANalytical X'Pert Pro. Las muestras se aplanan suavemente sobre un soporte de muestras con inserto de silicio de fondo cero. Se utilizó un intervalo de exploración 2θ continuo de 2 a 40 grados con una fuente de radiación de $\text{CuK}\alpha$ y una potencia del generador de 40 kV y 45 mA. Se utilizó un tamaño de paso 2θ de 0.017 grados/paso, con un tiempo de paso de 20.0 segundos. Las muestras se rotaron a 30 revoluciones por minuto. Los experimentos se llevaron a cabo a temperatura ambiente, y en humedad ambiental. La Figura 8B enlista los picos en grados $2\theta \pm 0.2$ grados 2θ , y los valores de espacio-d que caracterizan a la forma polimórfica HCl4 del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-

3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol como se muestra en la Figura 8A. En las modalidades de ejemplo, la lista entera de picos, o un subconjunto de la misma, puede ser suficiente para caracterizar la forma polimórfica HCl4 del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-
 5 3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol.

EJEMPLO 8

Calorimetría de exploración diferencial

Instrumento: Sistema de Análisis Térmico TA Instruments, Modelo DSC Q100

10 **Parámetros de Operación Clave:**

Módulo - FC Celular de DSC Convencional.
 Método - Rampa.
 Bandeja: De aluminio cerrada.
 Gas de purga: N₂, 40 mililitros/minuto.
 Célula # FC-00615.
 Método 1: Equilibrar a 25.00°C.
 Método 2: Rampa a 15.00°C/minuto hasta 300.00°C.

Forma HCl4

La Figura 9 muestra un termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) para una muestra de la sal de clorhidrato del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol.

El termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) se adquirió utilizando un Calorímetro de Exploración Diferencial TA Instruments Q100, como se indica anteriormente. Una muestra de la forma polimórfica HCl4 del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol preparada en el Ejemplo 2, Método B, se pesó con precisión directamente en una bandeja de aluminio de calorimetría de exploración diferencial (DSC). La bandeja se selló mediante la aplicación de presión con la mano, y presionando cada parte de la bandeja para juntarse

(también conocida como una configuración de tapa suelta). La temperatura se elevó a una velocidad de 15°C/minuto. Se midió una transición endotérmica con un establecimiento de 178.1°C, y se asoció con un evento de descomposición.

5 La Figura 10 muestra un termograma del análisis termogravimétrico (TGA) adquirido utilizando un Analizador Termogravimétrico TA Instruments Q500. La bandeja de muestras se destaró, y se colocó en la bandeja la muestra de la forma polimórfica HCl4 del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-
10 benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol preparada en el Ejemplo 2, Método-B. La temperatura se elevó a una velocidad de 15°C/minuto. Se observó una pérdida de peso por pasos del 6.4 por ciento entre 162°C y 214°C, y está asociada con la pérdida de agua debido a la transformación química reversible. Además se observó una descomposición más allá de 214°C.

Forma HCl3

La forma HCl3 exhibe características consistentes con una forma cristalina hidratada porque exhibe una pérdida de peso debajo de 100°C que coincide con el desprendimiento de agua.

Método de Preparación:

Una solución de isopropanol que contenía el 20 por ciento de agua por volumen se agregó a un frasco que contenía aproximadamente 25 miligramos de la forma polimórfica HCl4. La mezcla resultante se agitó a medida que se ciclaba la temperatura entre 0°C y 40°C durante el transcurso de 48 horas. La solución se aisló mediante filtración, y se evaporó a sequedad. El producto recién aislado se verificó como la forma HCl5. La forma HCl5 se almacenó en un frasco sellado durante cuando menos 7 días, lo cual dio como resultado la conversión hasta la forma HCl3.

La Figura 11 muestra un espectro de FT-Raman registrado en un Espectrómetro de FT-Raman Nicolet NXR 9650 a una

resolución de 4 cm^{-1} con excitación a partir de un dispositivo de láser de Nd:YVO₄ ($\lambda = 1064$ nanómetros). La forma HCl3 exhibe picos en los siguientes números de onda (cm^{-1}): 33049.9, 2962.2, 2941.8, 2918.2, 1583.3, 1297.9, 1247.4, 1066.5, 870.4, 686.1, 530.5, 316.2, 228.5, 161.4, 137.1. En las modalidades de ejemplo, la lista entera de picos, o un subconjunto de la misma, puede ser suficiente para caracterizar la forma polimórfica HCl3 del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol.

En adición, el patrón de difracción en polvo de rayos-X de la forma polimórfica HCl3 del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol preparada en el Ejemplo 2, se adquirió utilizando un difractómetro PANalytical X'Pert Pro. Las muestras se aplanaron suavemente sobre un soporte de muestras con inserto de silicio de fondo cero. Se utilizó un intervalo de exploración 2θ continuo de 2 a 40 grados con una fuente de radiación CuK α y una potencia del generador de 40 kV y 45 mA. Se utilizó un tamaño de paso 2θ de 0.017 grados/paso, con un tiempo de paso de 20.0 segundos. Las muestras se rotaron a 30 revoluciones por minuto. Los experimentos se llevaron a cabo a temperatura ambiente, y en la humedad ambiental. La Figura 12B enlista los picos en grados $2\theta \pm 0.2$ grados 2θ , y los valores de espacio-d (en Ångstroms), que caracterizan a la forma HCl3, como se ve en el patrón de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) de la Figura 12A. En las modalidades de ejemplo, la lista entera de picos, o un subconjunto de la misma, puede ser suficiente para caracterizar la forma polimórfica HCl3 del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol.

El termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) se adquirió utilizando un calorímetro de exploración diferencial TA Instruments Q100. Una muestra de la forma polimórfica HCl3 del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-

benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol preparada como se describe anteriormente se pesó con precisión directamente en una bandeja de aluminio de calorimetría de exploración diferencial (DSC). La bandeja se selló mediante la aplicación de presión con la mano, y empujando cada parte la bandeja para juntarse (también conocida como una configuración de tapa suelta). La temperatura se elevó a una velocidad de 15°C/minuto. Se midió una amplia transición endotérmica que exhibió la mínima a 75°C y 102°C. El termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) se muestra en la Figura 13.

El termograma del análisis termogravimétrico (TGA) de la forma polimórfica HCl3 se adquirió utilizando un Analizador Termogravimétrico TA Instruments Q500. La bandeja de muestras se destaró, y se colocó en la bandeja la muestra de la forma polimórfica HCl3 del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol, preparada como se describe anteriormente. La temperatura se elevó a una velocidad de 15°C/minuto. Se observó una pérdida de peso del 4.7 por ciento entre 27°C y 104°C, y está asociada con la pérdida de agua debida a la deshidratación. Se observa una descomposición adicional más allá de 214°C. El termograma del análisis termogravimétrico (TGA) se muestra en la Figura 14.

Forma HCl2

Método de Preparación:

Una solución de 2-butanona (10 mililitros) se saturó con la forma HCl4. La solución saturada se transfirió a un frasco de centelleo de 20 mililitros, y el contenido se dejó evaporar bajo condiciones ambientales en una campana de laboratorio. La evaporación dio como resultado la formación de cantidades de traza de un precipitado blanco en la presencia de un aceite. El precipitado blanco se aisló mediante filtración al vacío, y exhibió

un patrón de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) consistente con la forma HCl2. La Figura 15 muestra un espectro de FT-Raman registrado en un Espectrómetro de FT-Raman Nicolet NXR 9650 a una resolución de 4 cm^{-1} con excitación a partir de un dispositivo de láser de Nd:YVO4 ($\lambda = 1064$ nanómetros). La forma HCl2 exhibe picos en los siguientes números de onda (cm^{-1}): 3051.4, 2954.9, 2941.2, 2910.4, 1604.2, 1580.8, 1453.3, 1297.9, 1262.8, 1247.3, 1226.8, 1167.6, 1068.4, 686.7, 597.2. En las modalidades de ejemplo, la lista entera de picos, o un subconjunto de la misma, puede ser suficiente para caracterizar la forma polimórfica HCl2 del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol. La Figura 16A muestra un patrón de difracción en polvo de rayos-X de la forma polimórfica HCl2 del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol preparada como se describe anteriormente, adquirida utilizando un difractómetro PANalytical X'Pert Pro. Las muestras se aplanaron suavemente sobre un soporte de muestras con inserto de silicio de fondo cero. Se utilizó un intervalo de exploración 2θ continuo de 2 a 40 grados con una fuente de radiación CuK α y una potencia del generador de 40 kV y 45 mA. Se utilizó un tamaño de paso 2θ de 0.017 grados/paso, con un tiempo de paso de 20.0 segundos. Las muestras se rotaron a 30 revoluciones por minuto. Los experimentos se llevaron a cabo a temperatura ambiente, y en la humedad ambiental. La Figura 16B enlista los picos en grados $2\theta \pm 0.2$ grados 2θ , y los valores de espacio-d que caracterizan a la forma HCl2 como se muestra en la Figura 16A. En las modalidades de ejemplo, la lista entera de picos, o un subconjunto de la misma, puede ser suficiente para caracterizar la forma polimórfica HCl2 del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol.

La Figura 17 muestra un termograma de calorimetría de

exploración diferencial (DSC) adquirido utilizando un calorímetro de exploración diferencial TA Instruments Q100. Una muestra de la forma polimórfica HCl2 del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol preparada como se describe anteriormente, se pesó con precisión directamente en una bandeja de aluminio de calorimetría de exploración diferencial (DSC). La bandeja se selló mediante la aplicación de presión con la mano, y empujando cada parte la bandeja para juntarse (también conocida como una configuración de tapa suelta). La temperatura se elevó a una velocidad de 15°C/minuto. Se midió una transición endotérmica con un establecimiento de 49.5°C y una entalpia de 31.9 J/g. Se midió una endoterminia adicional con un establecimiento de 135.8°C y una entalpia de 156.4 J/g.

Forma HCl5

La Forma HCl5 es inestable cuando se almacena a temperatura ambiente, y se convierte hasta la forma HCl3.

Método de Preparación:

Una solución de isopropanol que contenía el 10 por ciento de agua por volumen, se agregó a un frasco que contenía aproximadamente 25 miligramos de la forma polimórfica HCl4 del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol. La mezcla resultante se agitó a medida que se ciclaba la temperatura entre 0°C y 40°C durante el transcurso de 48 horas. La solución se aisló mediante filtración, y se evaporó a sequedad. El producto recién aislado se verificó como una nueva forma cristalina (la forma HCl5).

La Figura 18 muestra un espectro de FT-Raman de la forma polimórfica HCl5, registrado en un Espectrómetro de FT-Raman Nicolet NXR 9650 a una resolución de 4 cm⁻¹ con excitación a partir de un dispositivo de láser de Nd:YVO4 (λ = 1064 nanómetros). La forma HCl5 exhibe picos en los siguientes

números de onda (cm^{-1}): 2931.0, 2917.7, 2896.2, 1583.8, 1474.0, 1302.6, 1062.0, 685.6, 546.4, 493.3, 294.0, 262.2, 206.8, 180.9, 140.4. En las modalidades de ejemplo, la lista entera de picos, o un subconjunto de la misma, puede ser suficiente para
5 caracterizar la forma polimórfica HCl5 del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol.

Se debe entender que la presente invención cubre todas las combinaciones de aspectos con todos los demás aspectos adecuados y/o las modalidades de ejemplo descritas en la
10 presente.

Se entiende que los Ejemplos y las modalidades descritas en la presente son para propósitos ilustrativos solamente, y que se sugerirán diferentes modificaciones o cambios a la luz de las mismas para las personas expertas en este campo, y se deben incluir dentro del espíritu y alcance de esta solicitud, y dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Todas las publicaciones, patentes, y solicitudes de patente citadas en la presente se incorporan a la presente como referencia en su totalidad para todos los propósitos.

86

REIVINDICACIONES

1. Un polimorfo cristalino caracterizado porque tiene esencialmente cualquiera de los valores de $^{\circ}2\theta$ listados en la
- 5 Tabla 1 $\pm 0.2^{\circ}2\theta$:

Tabla 1

10

Posición [$^{\circ}2\theta$]	Espacio-d [Å]
12.1	7.3
14.2	6.2
18.2	4.9
19.2	4.6
20.1	4.4
21.0	4.2
21.9	4.1
22.7	3.9
24.3	3.7
26.6	3.4
27.6	3.2
30.9	2.9
31.5	2.8
34.7	2.6
39.5	2.3

2. El polimorfo cristalino de la reivindicación 1, el cual comprende cualesquiera 4 picos, $\pm 0.2^{\circ}2\theta$, como se ilustran en la Tabla 1.

3. El polimorfo cristalino de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, el cual comprende cualesquiera 7 picos, $\pm 0.2^{\circ}2\theta$, como se ilustran en la Tabla 1.

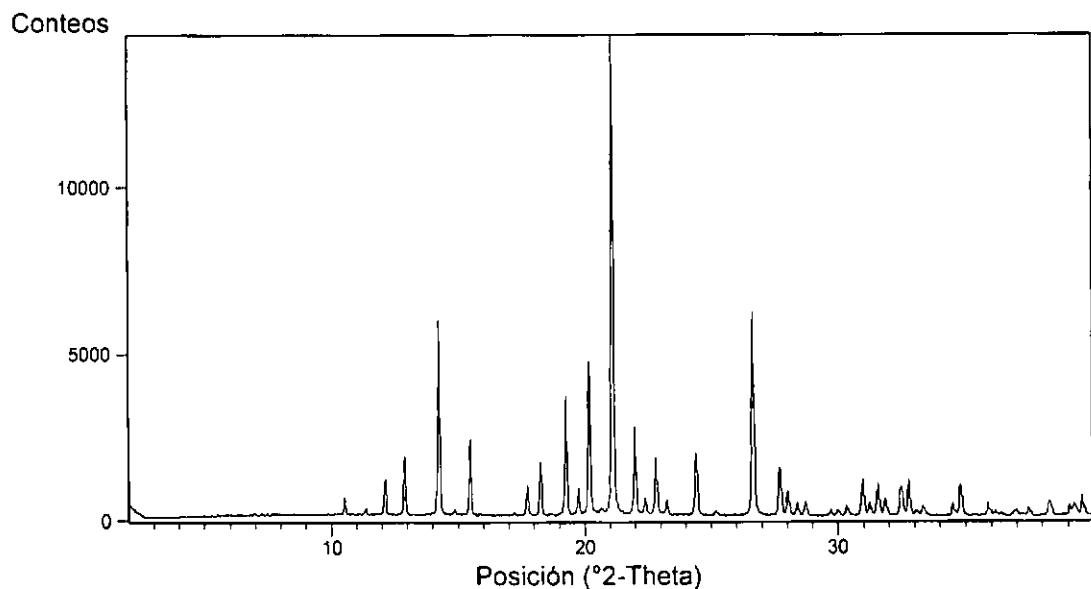
4. El polimorfo cristalino de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, el cual comprende cualesquiera 10 picos, $\pm$

0.2°2θ, como se ilustran en la Tabla 1.

5. El polimorfo cristalino de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, el cual comprende todos los picos, $\pm$ 0.2°2θ, como se ilustran en la Tabla 1.

- 5 6. Un polimorfo cristalino de una sal de clorhidrato del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol, caracterizado porque tiene esencialmente cualquiera de los picos del patrón de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) $1 \pm 0.2^\circ 2\theta$:

10



(Patrón de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) 1)

7. Un polimorfo cristalino de una sal de clorhidrato del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol que tiene, después del análisis cristalográfico de rayos-X, parámetros del cristal de sustancialmente los siguientes valores:

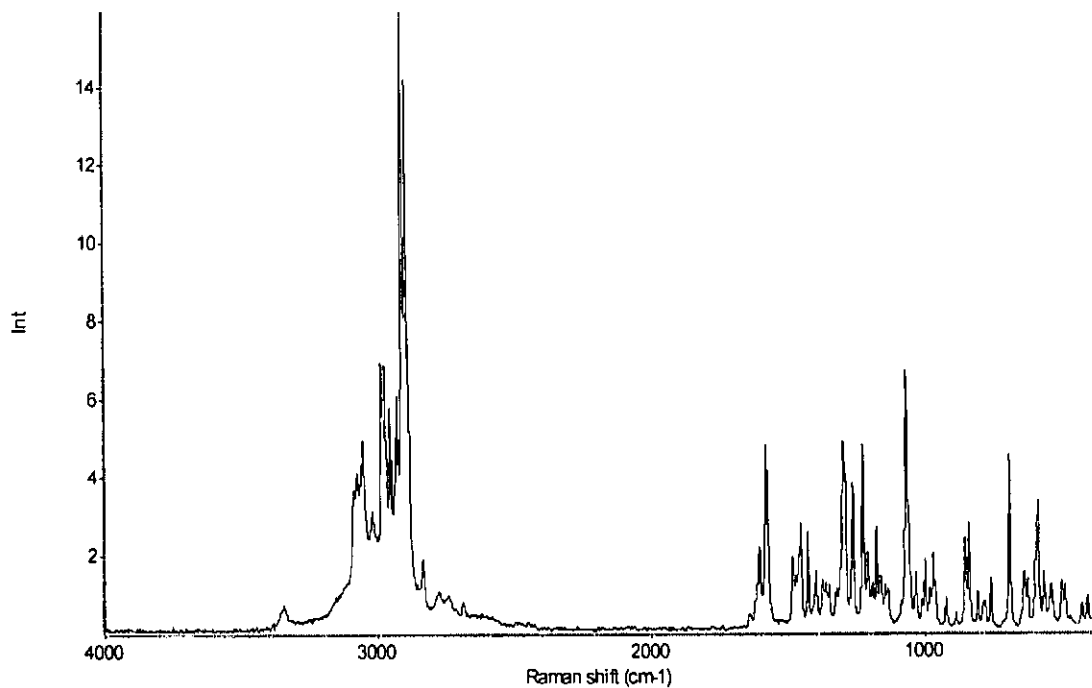
Sistema cristalográfico:	orto-rómbico
Grupo de espacio:	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Dimensiones del cristal:	$a = 9.1045(2) \text{ \AA}$, $b =$ $10.3107(2) \text{ \AA}$, $c =$

14.5988(3) Å

 $\alpha = 90.00^\circ$, $\beta = 90.00^\circ$, $\gamma = 90.00^\circ$ Volumen: 1370.44(5) Å³5 Z, densidad calculada: 4, 1.326 g cm⁻³.

8. Un polimorfo cristalino de una sal de clorhidrato del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol, caracterizado porque tiene cualquiera de los picos, ± 50 números de onda (cm⁻¹) del espectro Raman (1):

10



Espectro Raman (1)

9. El polimorfo cristalino de la reivindicación 8, que tiene un multiplete de picos de entre aproximadamente 2800 y aproximadamente 3200 cm⁻¹, ± 50 números de onda, y otro multiplete de picos de entre aproximadamente 1600 y aproximadamente 600 cm⁻¹, ± 50 números de onda, y una ausencia esencial de picos de entre aproximadamente 1800 y aproximadamente 2200 cm⁻¹, ± 50 números de onda.

10. Una composición farmacéutica, la cual comprende:

a) el polimorfo cristalino de acuerdo con cualquiera

de las reivindicaciones 1 a 9; y

b) cuando menos un excipiente o vehículo.

11. Un método para el tratamiento de una enfermedad en un animal que padezca la enfermedad, el cual comprende:

5 administrar al animal una cantidad terapéuticamente efectiva del polimorfo cristalino de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10,

 en donde la enfermedad está asociada con una bacteria.

10 12. El método de la reivindicación 10, en donde la bacteria es una bacteria Gram-negativa.

13. El método de la reivindicación 10, en donde la bacteria se selecciona a partir del grupo que consiste en especies de *Neisseria*, especies de *Escherichia*, especies de *Shigella*, especies de *Salmonella*, especies de *Yersinia*, especies de *Klebsiella*, especies de *Proteus*, especies de *Enterobacter*, especies de *Serratia*, especies de *Vibrio*, especies de *Campylobacter*, especies de *Helicobacter*, especies de *Pseudomonas*, especies de *Bacteroides*, especies de *Haemophilus*, especies de *Bordetella*, especies de *Legionella*, especies de *Francisella*, especies de *Brucella*, especies de *Pasteurella*, especies de *Gardnerella*, especies de espiroquetas, especies de *Clamidia*, y especies de *Rickettsiae*.

14. El método de la reivindicación 10, en donde la enfermedad se selecciona a partir del grupo que consiste en meningitis, gonorrea, otitis, otitis externa, foliculitis, diarrea, infecciones del tracto urinario, sepsis, HAP, bacteremia, endocarditis, gastroenteritis, fiebre tifoidea, sepsis, endocarditis, sinusitis, peste bubónica, fiebre entérica, infección adquirida en el hospital, infección de la piel y de la estructura de la piel, neumonía, cólera, gastritis crónica, osteomielitis, infecciones por

quemadura-herida, infecciones de la córnea, enfermedad periodontal, neumonía por aspiración, piglotitis, artritis séptica, chancroide, vaginitis, tos ronca, fiebre de Pontiac, tularemia, brucelosis, sífilis, enfermedad de Lyme, clamidia, fiebre manchada
 5 de las Montañas Rocosas, tifus, traqueobronquitis, neumonía errante, uretritis, pielonefritis, infección intra-abdominal, neutropenia febril, infección pélvica, bacteremia, y septicemia.

15. El método de la reivindicación 10, en donde la enfermedad es neumonía.

10 16. La forma cristalina HCl₄ del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol•HCl.

17. La forma cristalina HCl₃ del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol•HCl.

18. La forma cristalina HCl₂ del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol•HCl.

19. La forma cristalina HCl₁ del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol•HCl.

20. Un método para la preparación de las formas cristalinas HCl₄, HCl₃, HCl₂, HCl₁ del (S)-3-amino-metil-7-(3-hidroxi-propoxi)-3H-benzo-[c][1,2]-oxaborol-1-ol•HCl, como se describen anteriormente.

FIG. 1A

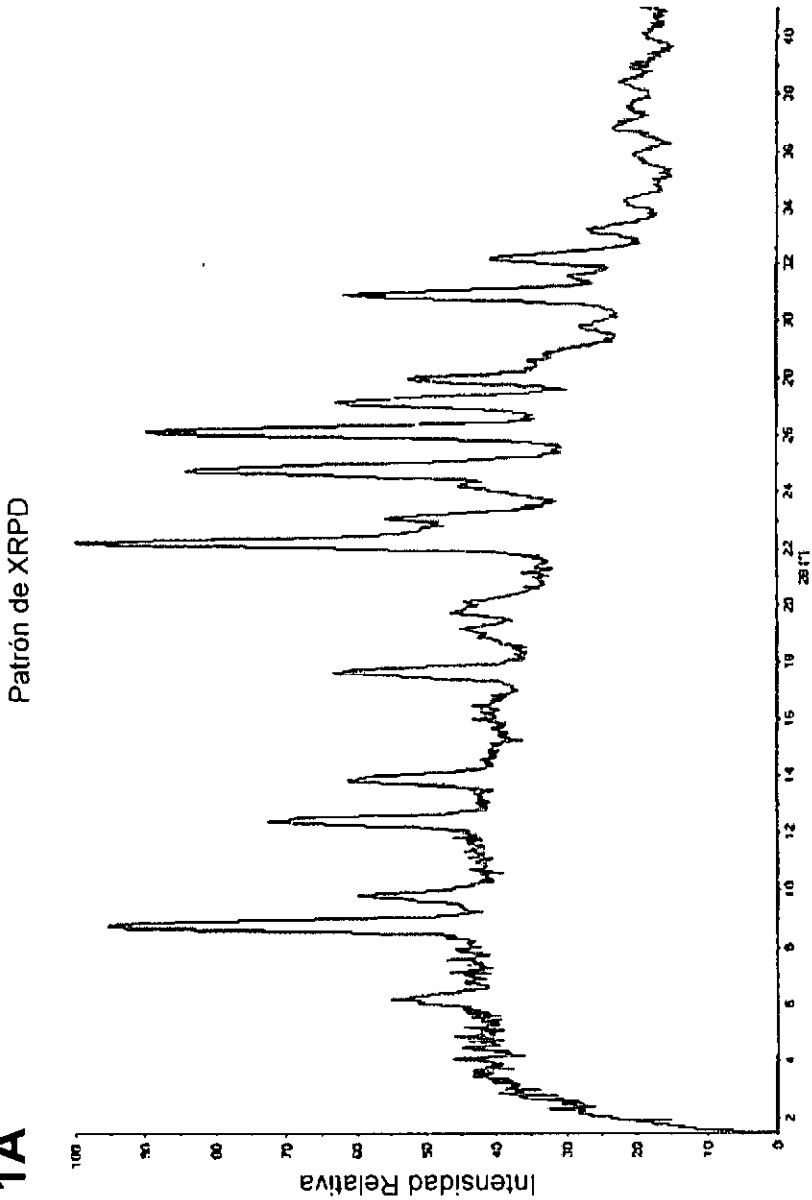


FIG. 1B

Ángulo (2θ)	6.2	8.8	9.8	12.4	13.9	17.7	22.3	23.1	24.3	24.8	26.1	27.2	28.0	30.9	32.2	33.2
----------------	-----	-----	-----	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------

FIG. 2A

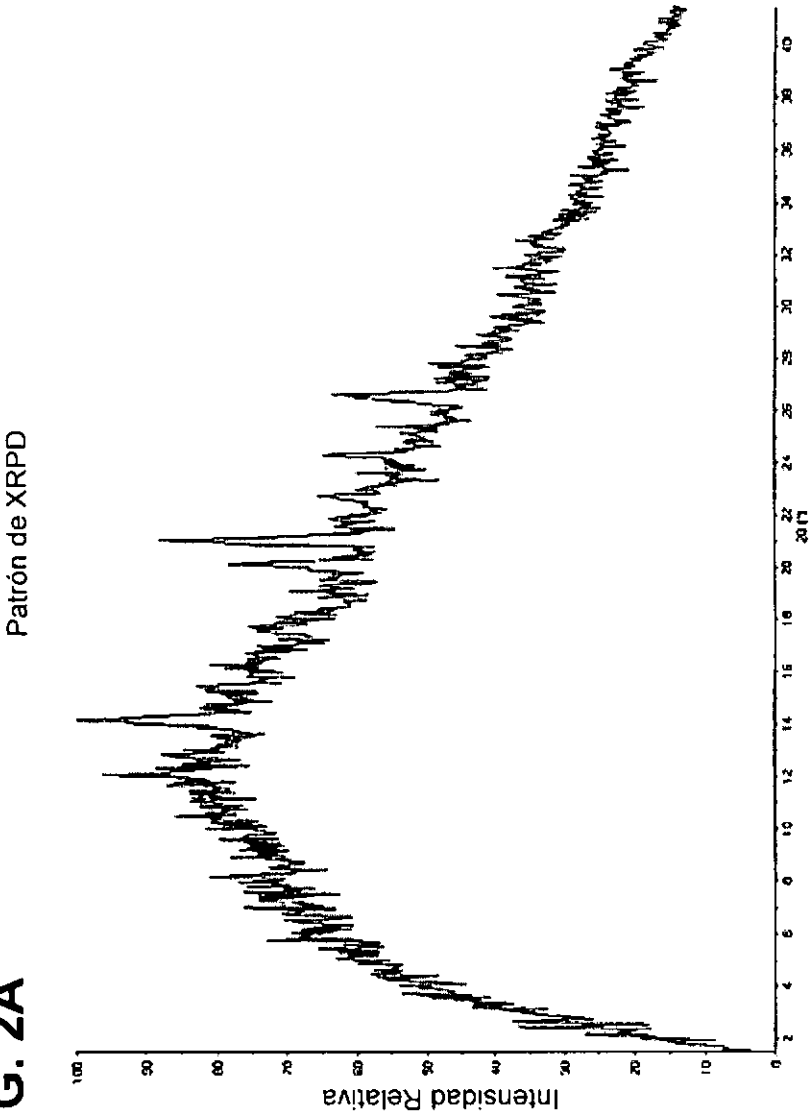
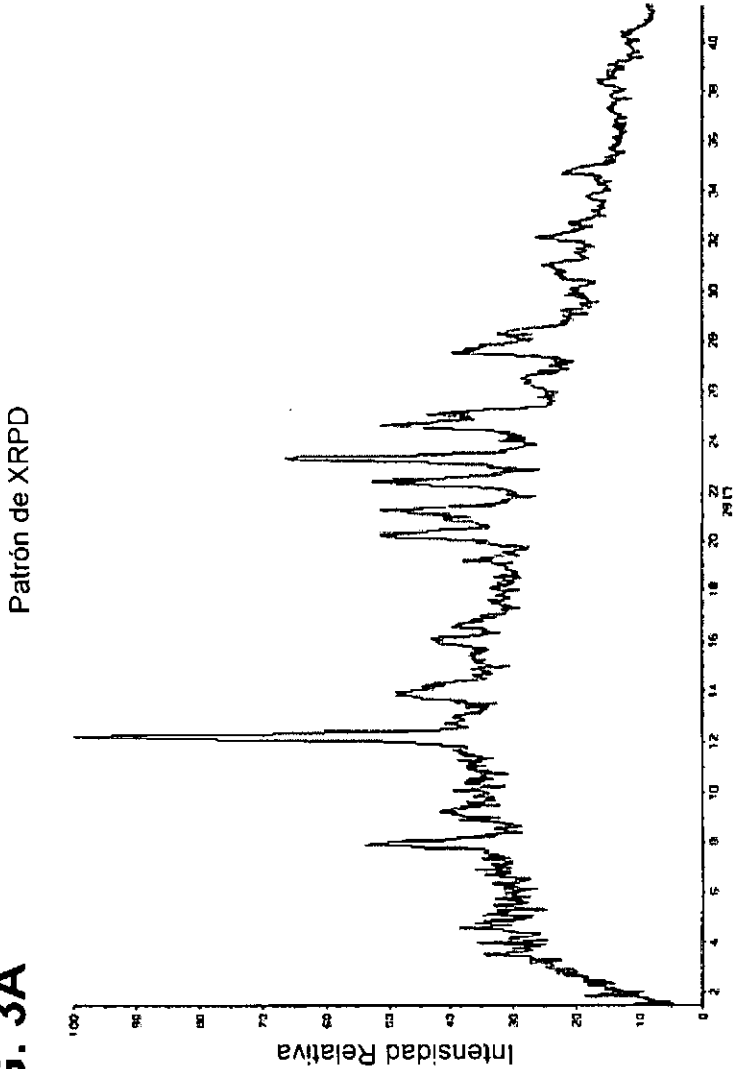


FIG. 2B

Ángulo (2θ)	14.1	20.2	21.1	26.6
----------------	------	------	------	------

FIG. 3A



Angulo (2θ)	7.8	12.3	14.0	20.2	21.3	22.4	23.3	24.7	27.6	32.1
----------------	-----	------	------	------	------	------	------	------	------	------

FIG. 3B

FIG. 4A

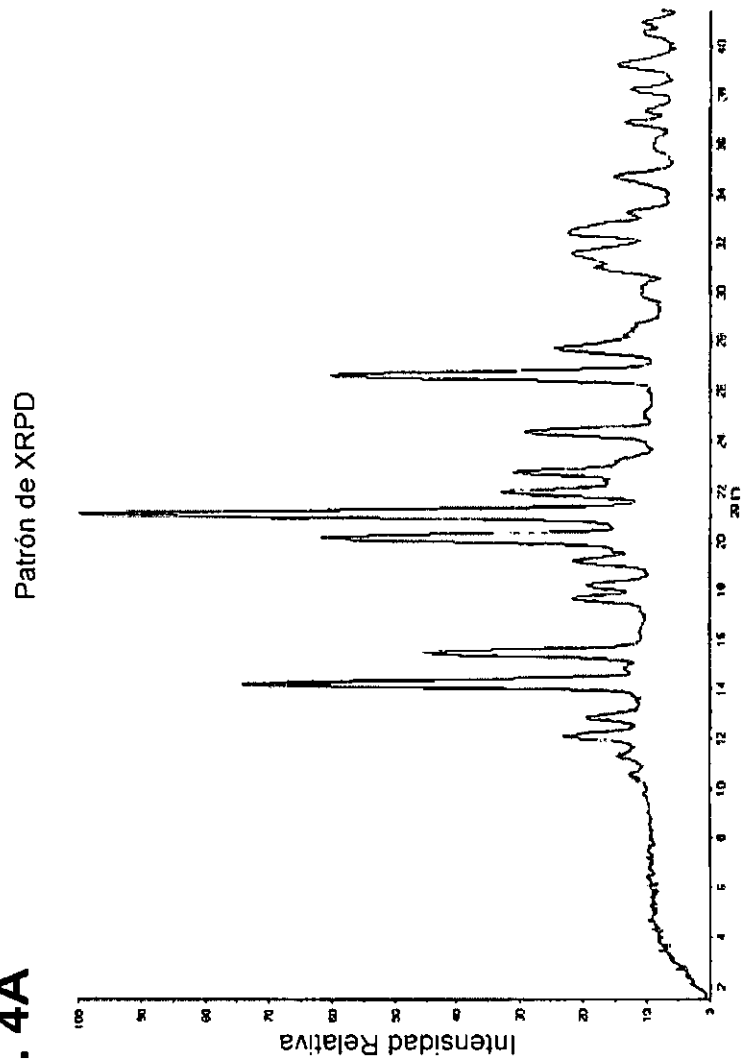


FIG. 4B

Ángulo (2θ)	12.1	12.8	14.2	15.5	17.7	18.2	19.2	20.2	21.1	22.0	22.8	24.4	26.6	27.7	31.6	32.5
----------------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------

FIG. 5

Patrón de XRPD

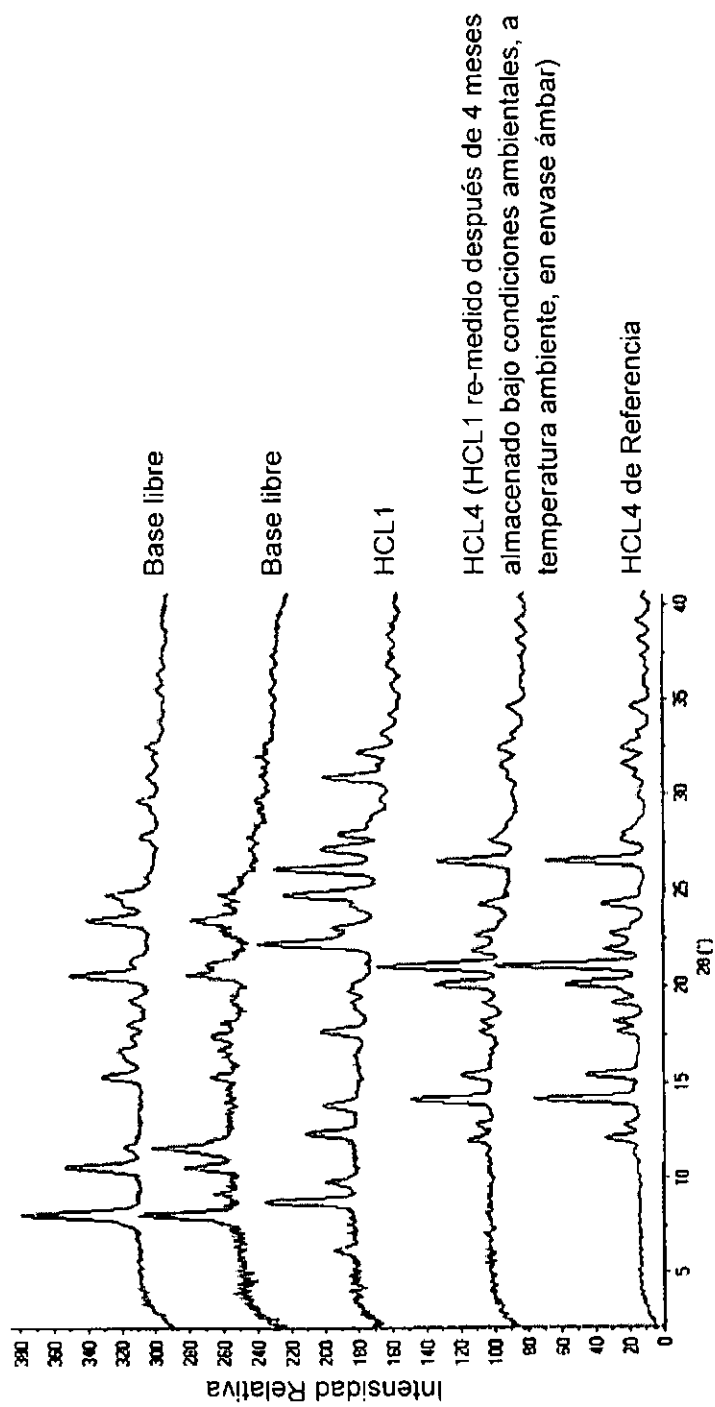


FIG. 6

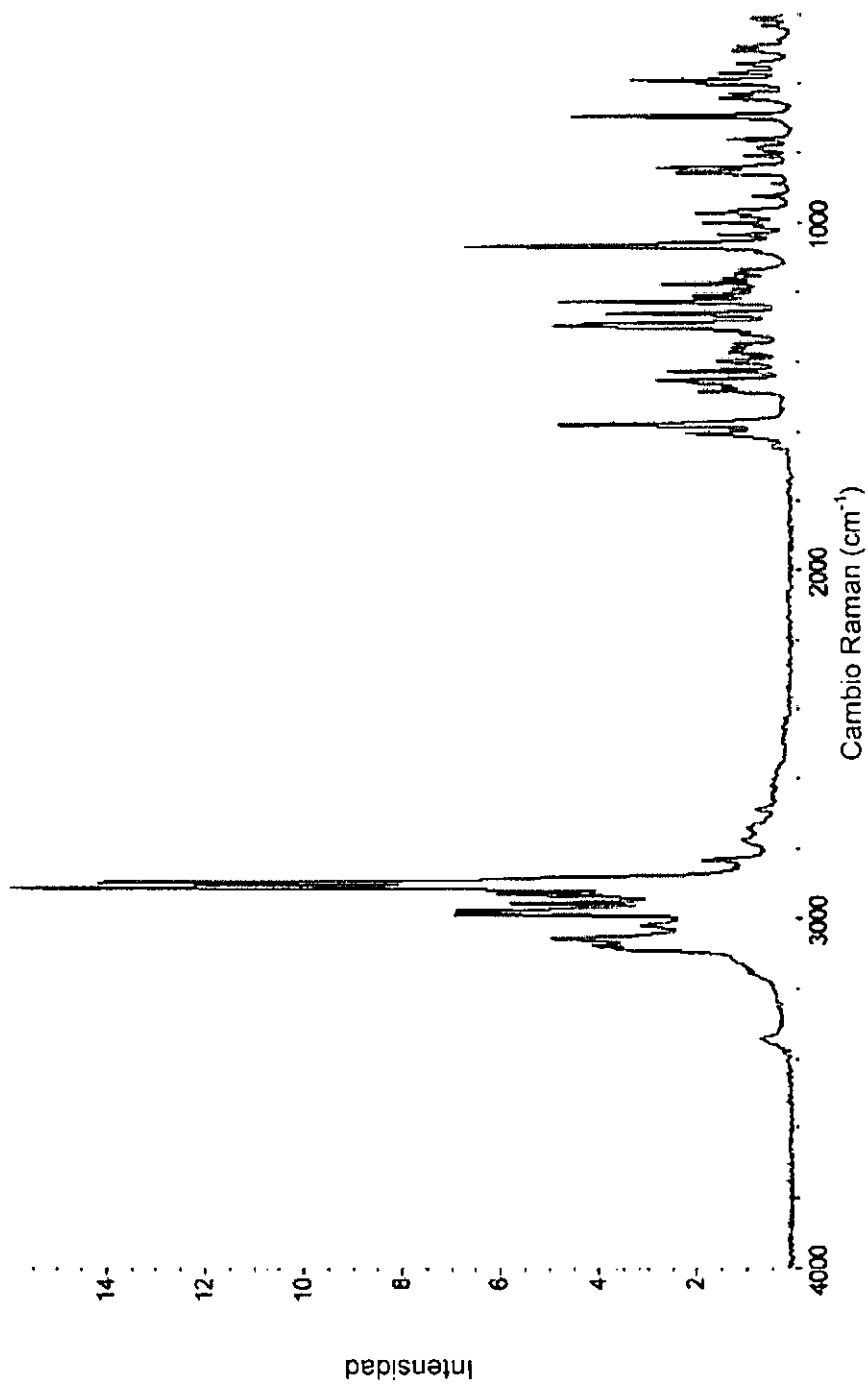


FIG. 7

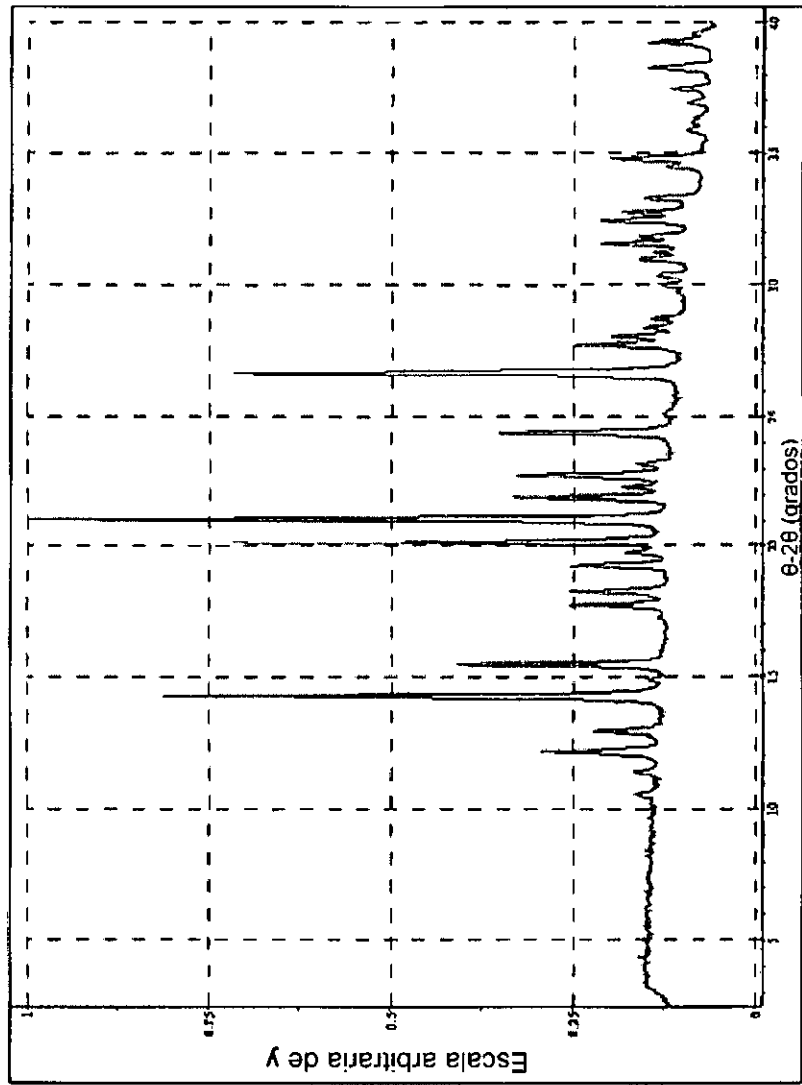
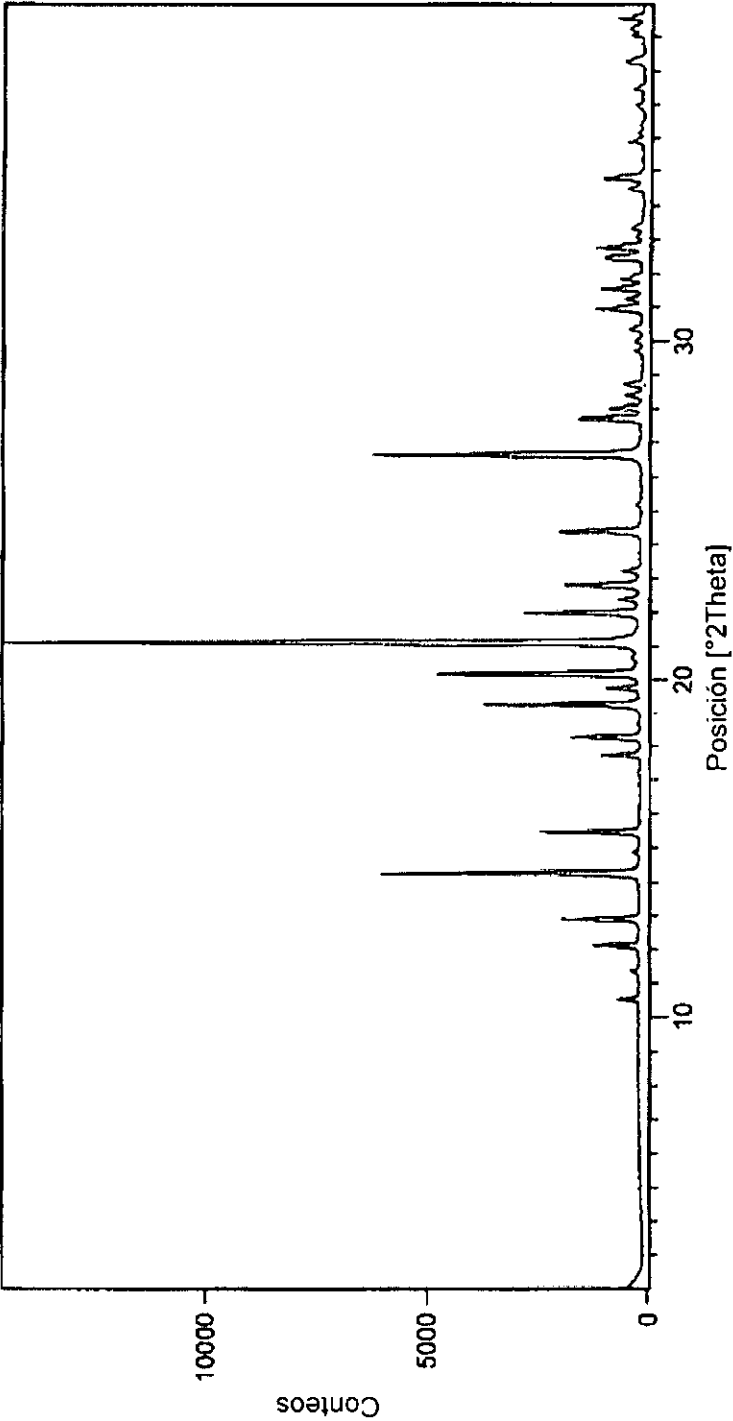


FIG. 8A

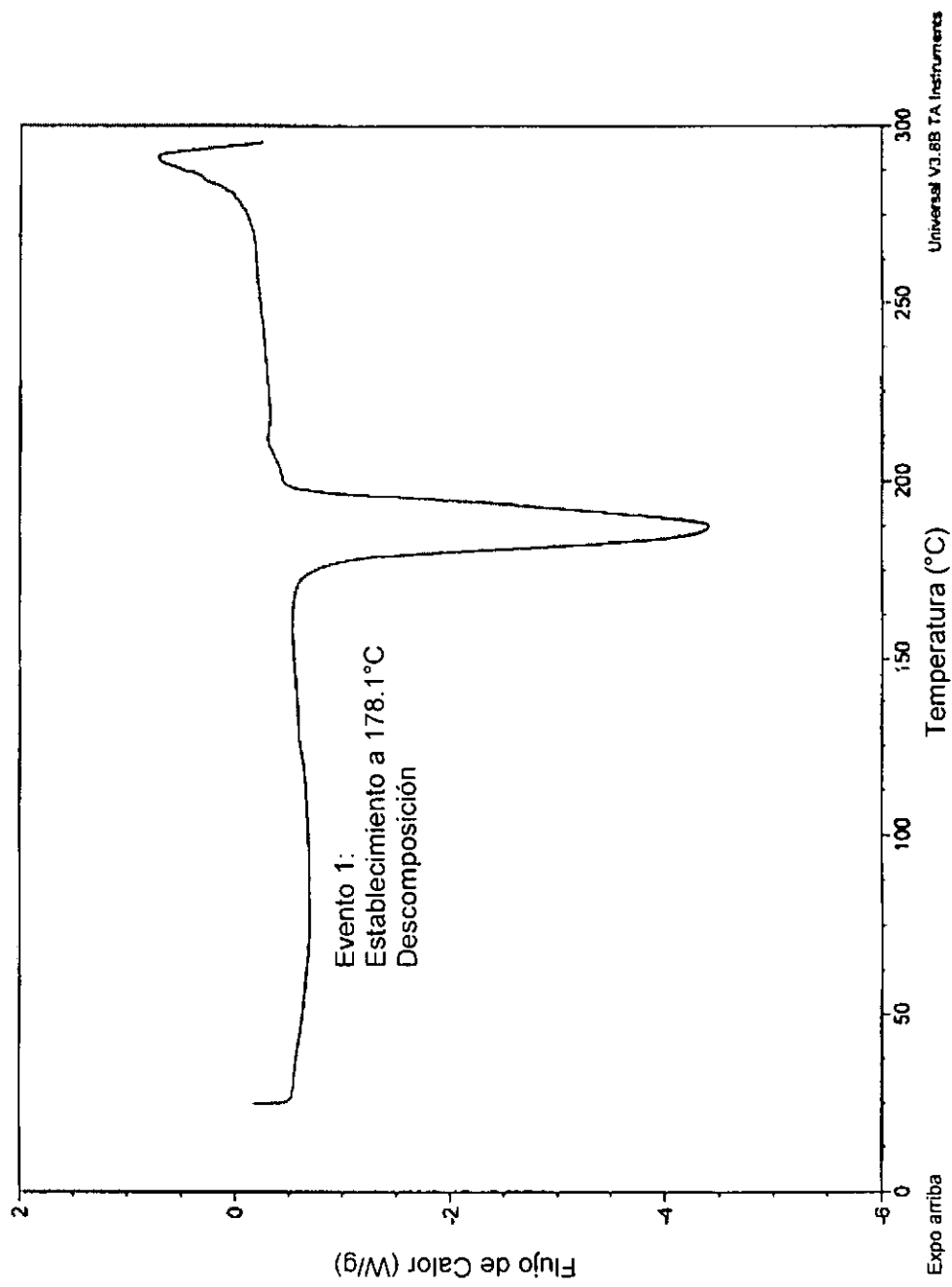


62

FIG. 8B

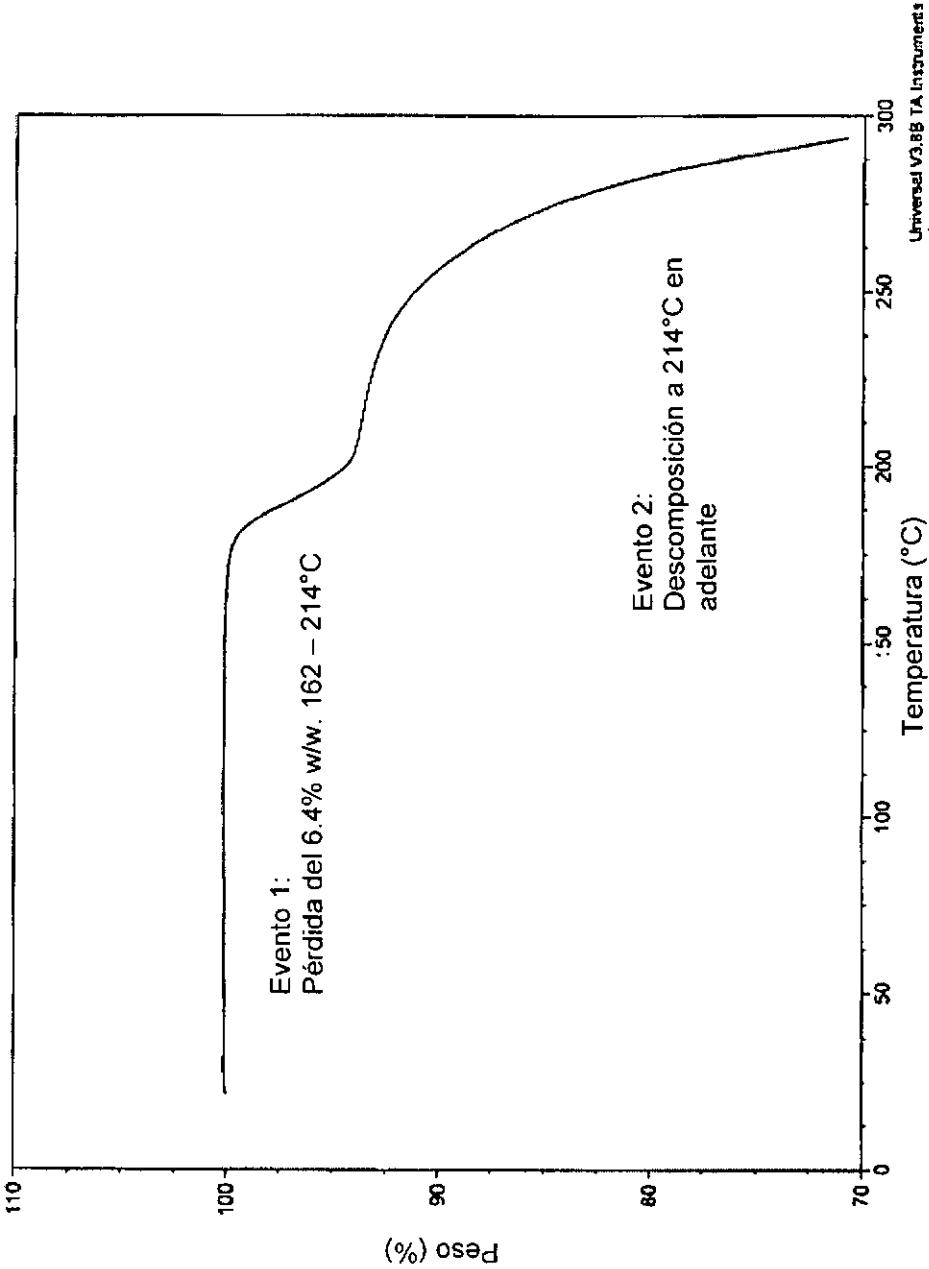
HCL4 Posición [°2Theta]	Espacio-d [Å]
12.1	7.3
14.2	6.2
18.2	4.9
19.2	4.6
20.1	4.4
21.0	4.2
21.9	4.1
22.7	3.9
24.3	3.7
26.6	3.4
27.6	3.2
30.9	2.9
31.5	2.8
34.7	2.6
39.5	2.3

FIG. 9



10/

FIG. 10



404

FIG. 11

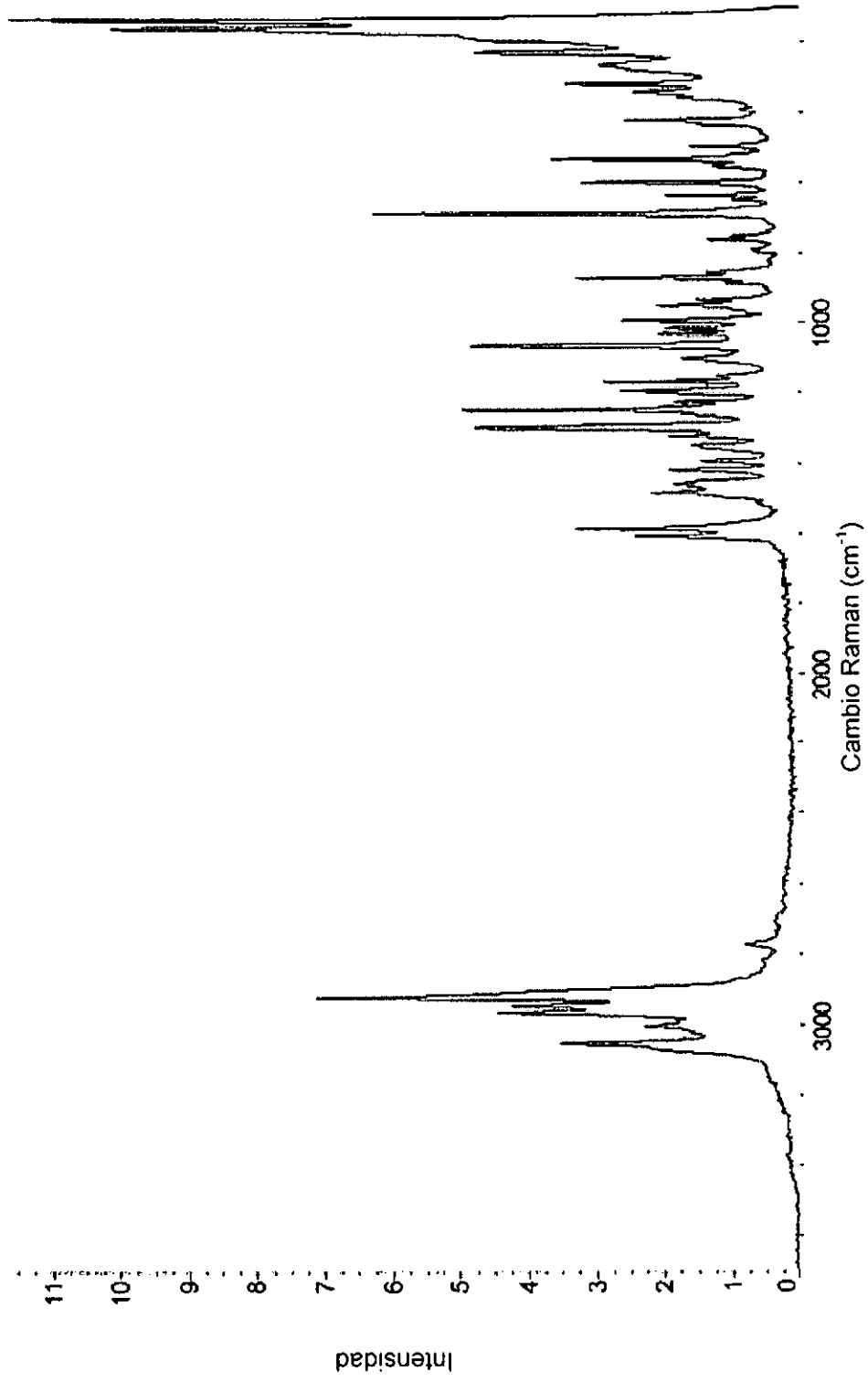


FIG. 12A

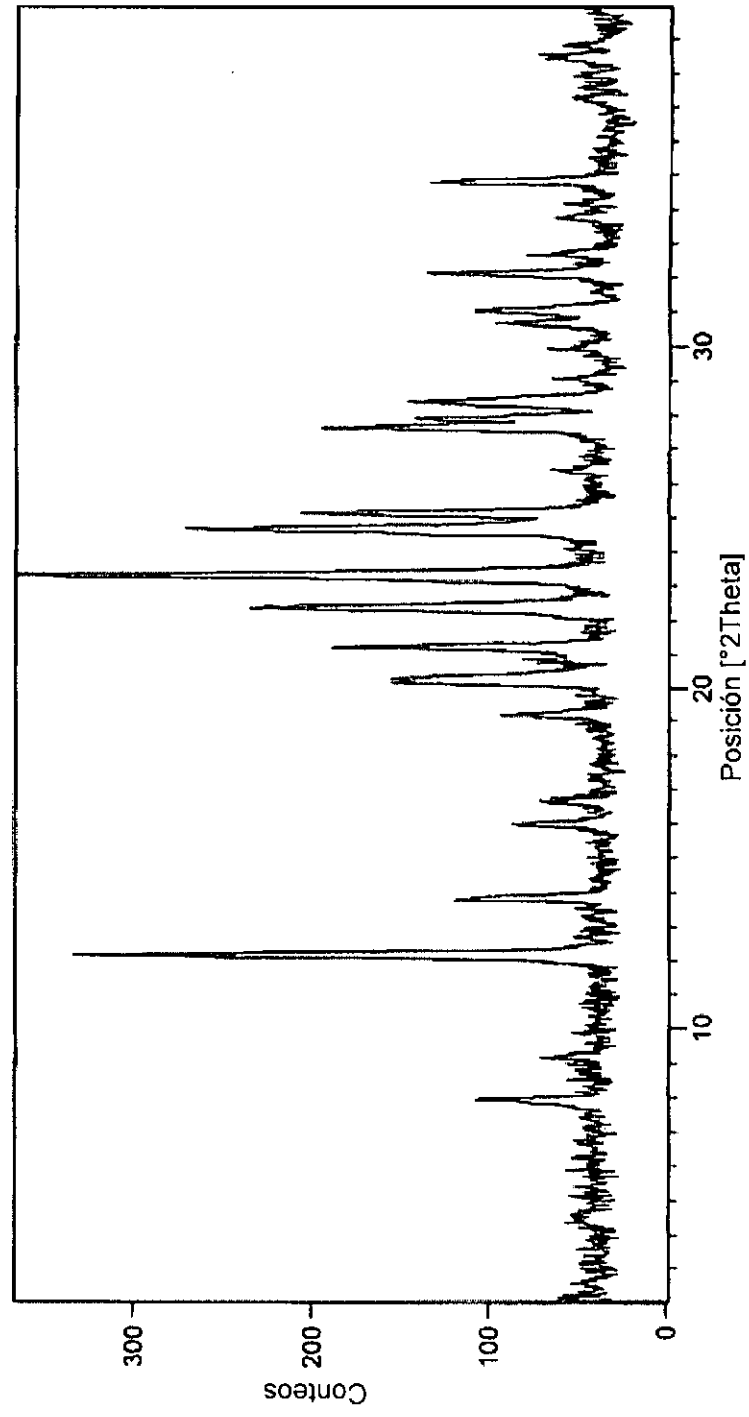


FIG. 12B

Forma HCL3 Posición [°2Theta]	Espacio-d [Å]
8.0	11.1
12.2	7.3
13.8	6.4
20.2	4.4
21.2	4.2
22.4	4.0
23.3	3.8
24.7	3.6
25.2	3.5
27.7	3.2
27.9	3.2
28.4	3.1
31.1	2.9
32.2	2.8
34.9	2.6

157

FIG. 13

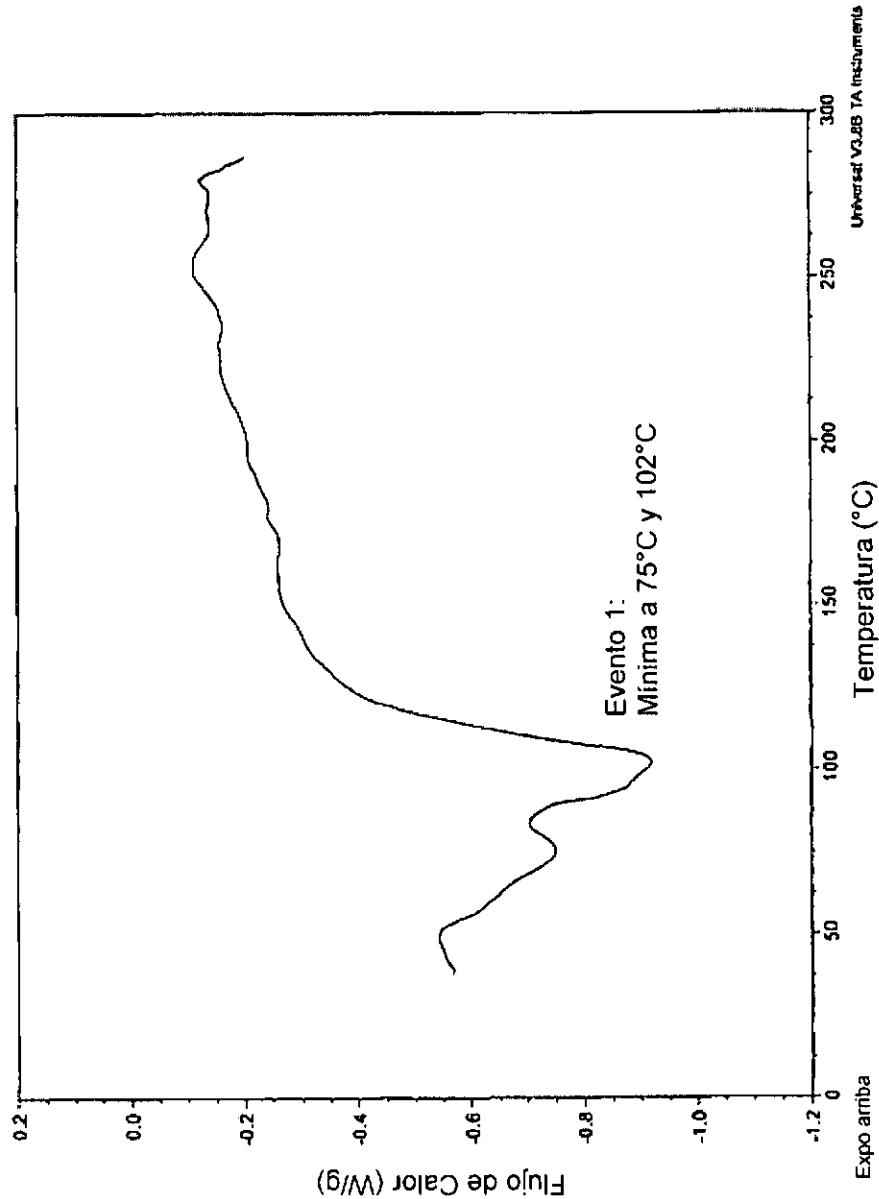


FIG. 14

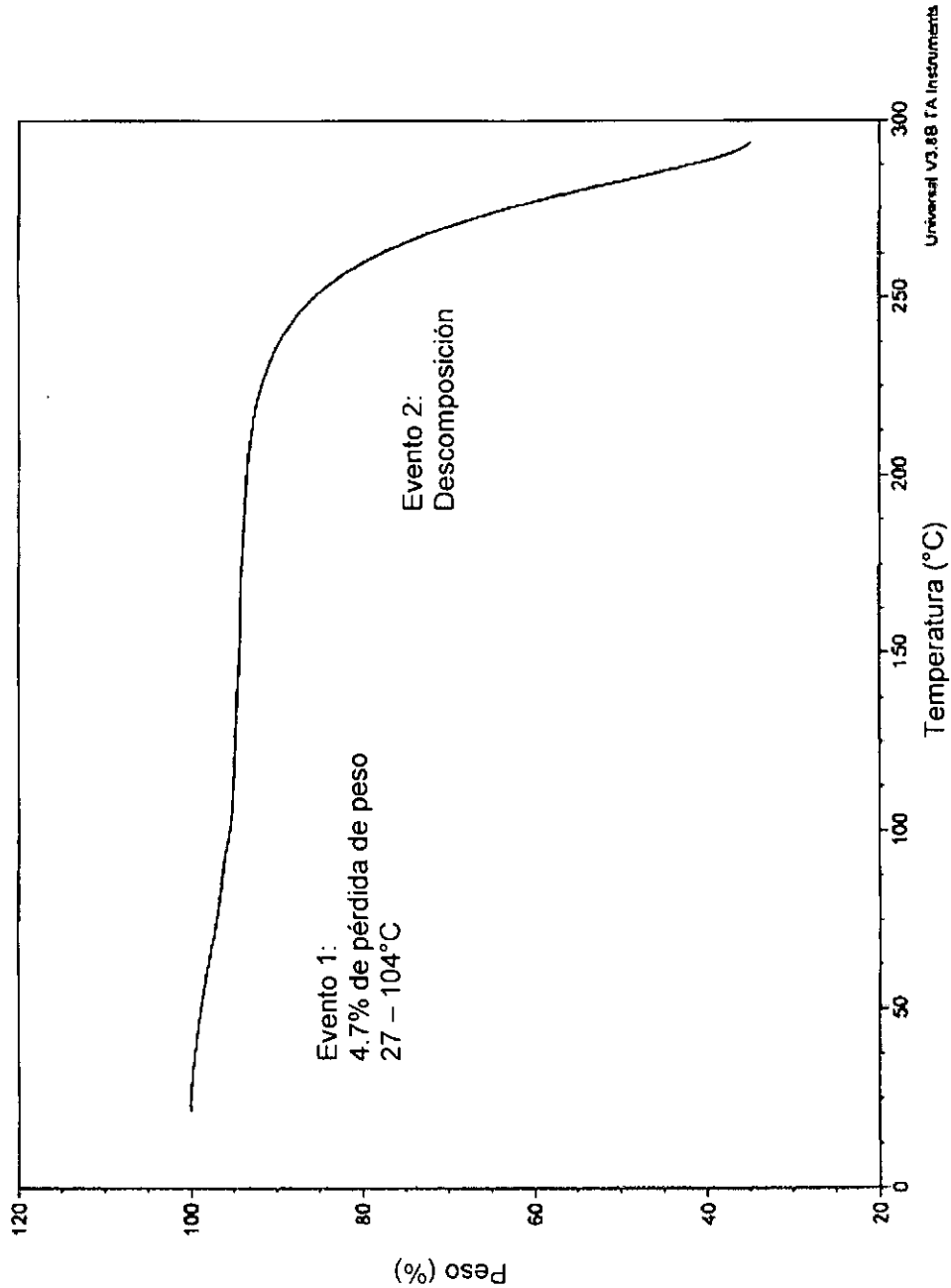


FIG. 15

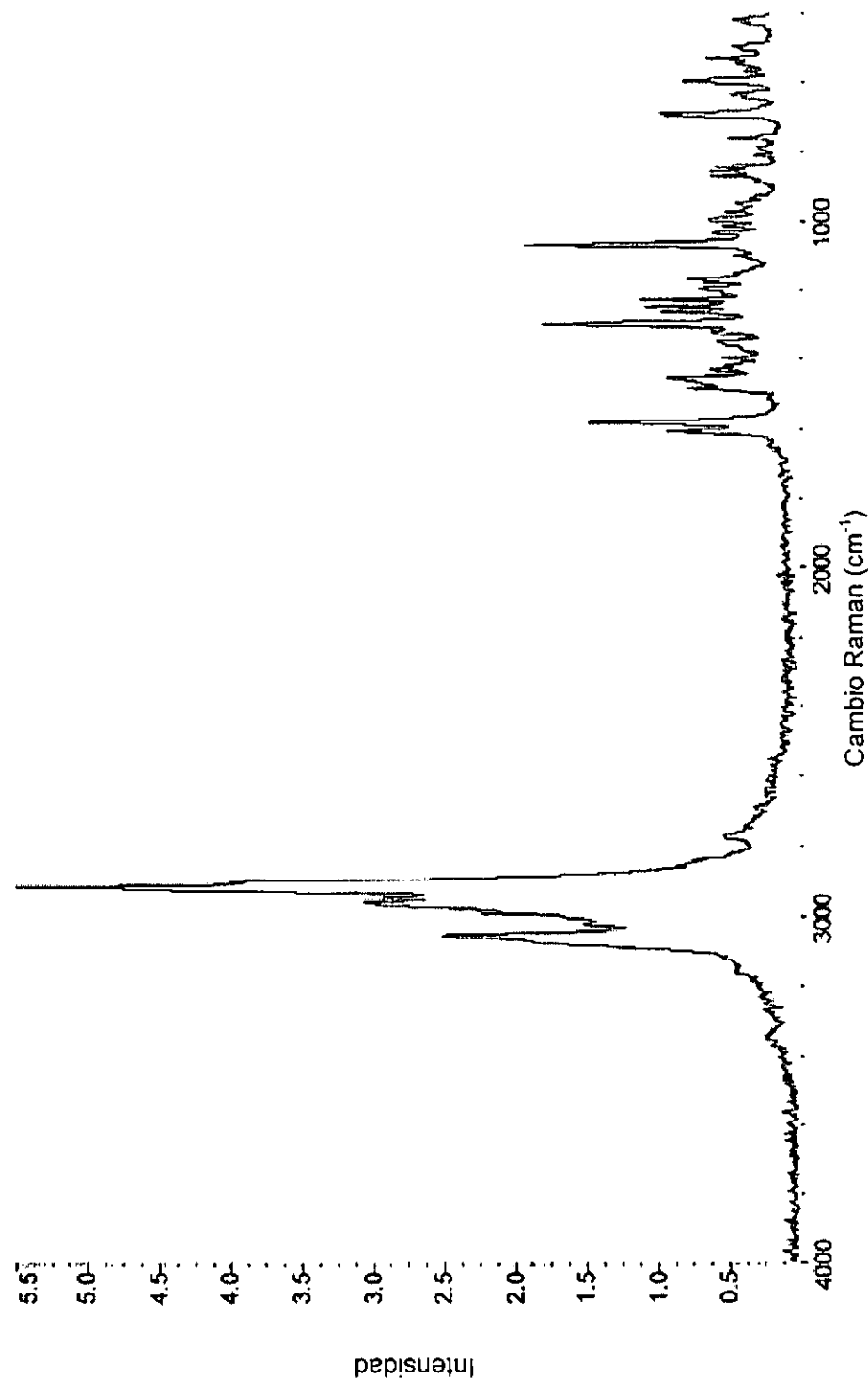


FIG. 16A

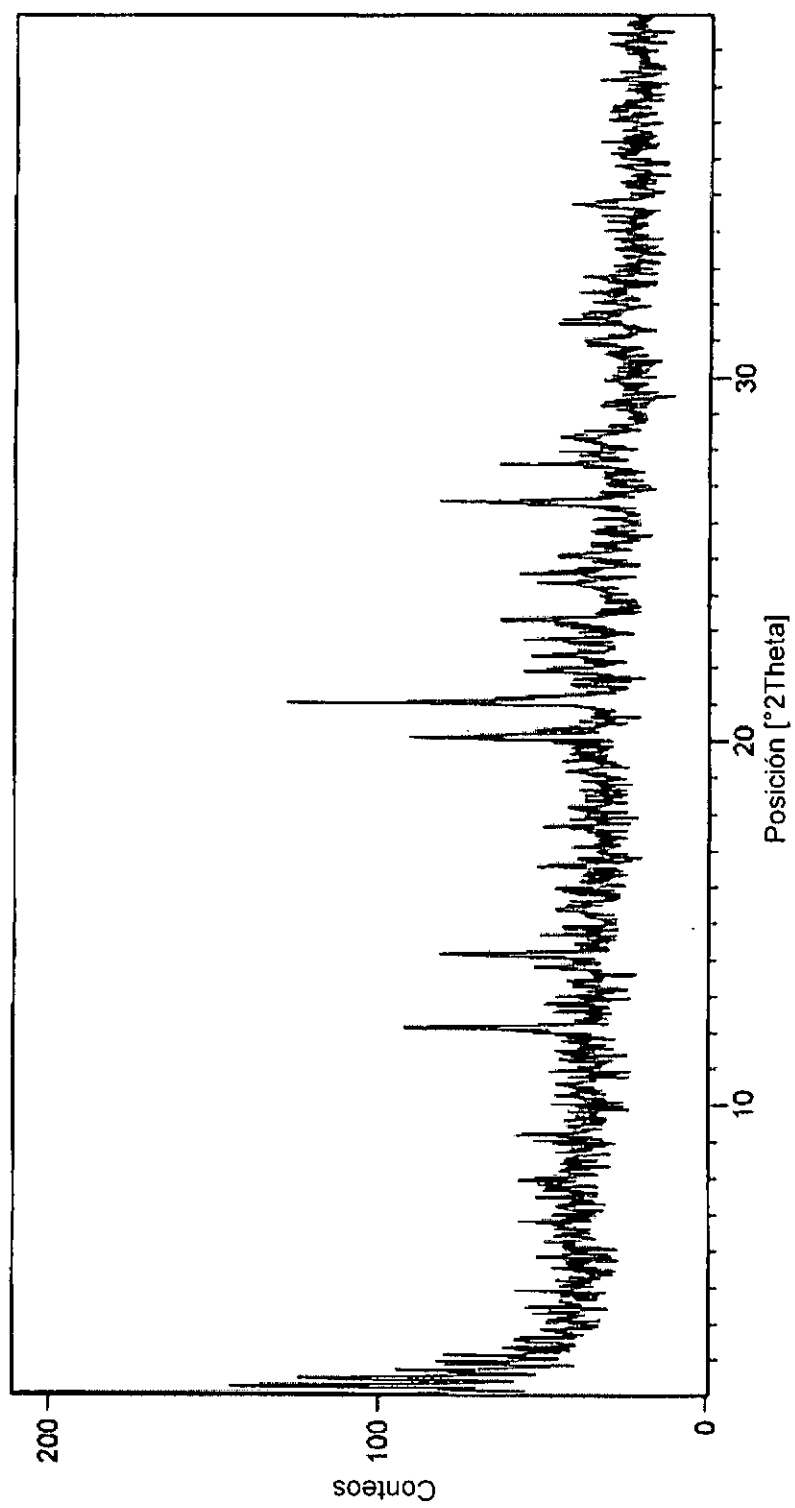


FIG. 16B

HCL2 Posición [°2Theta]	Espacio-d [Å]
12.1	7.3
14.2	6.2
20.1	4.4
21.1	4.2
21.9	4.1
23.3	3.8
25.1	3.5
26.6	3.4
27.6	3.2

FIG. 17

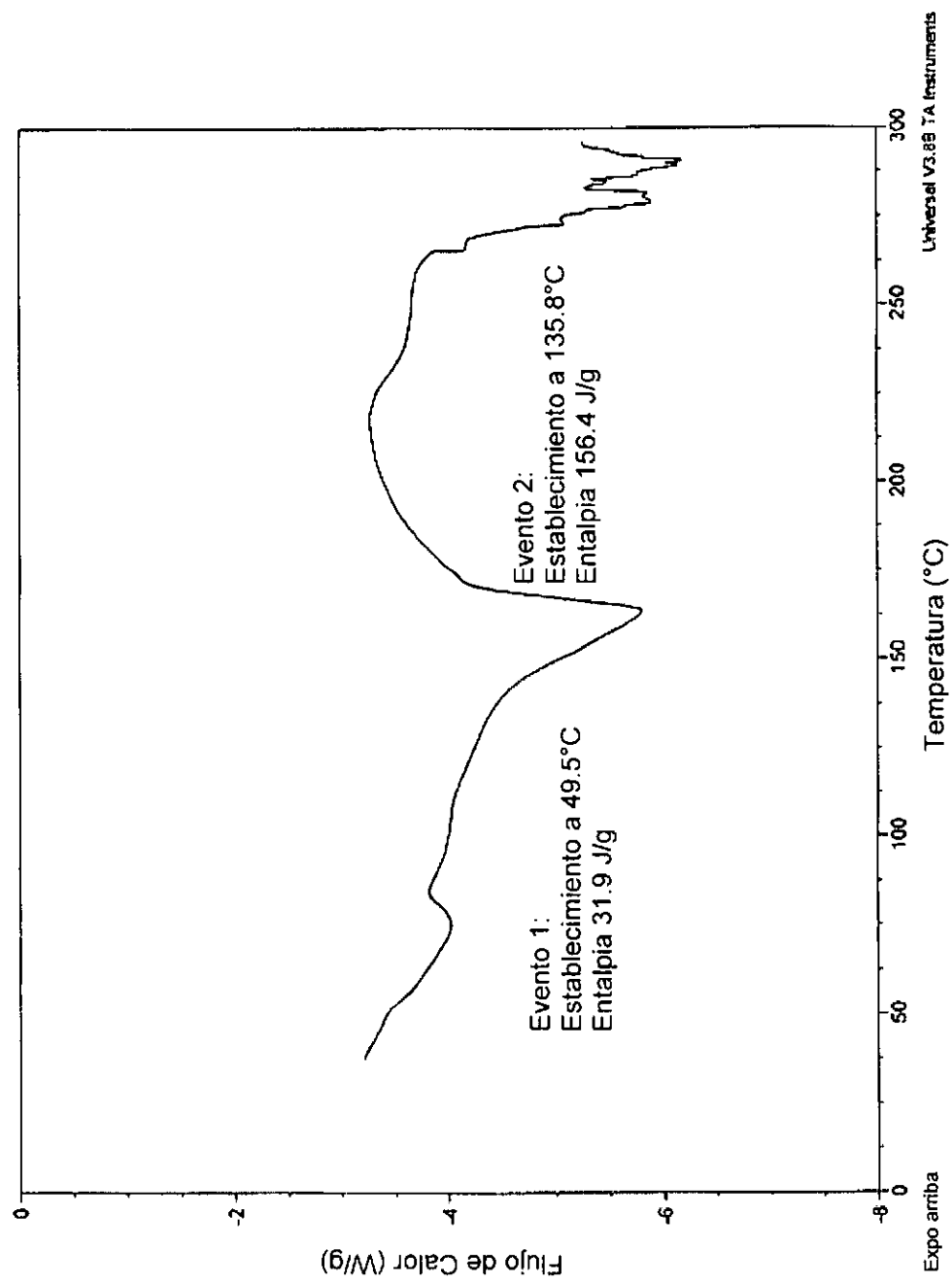
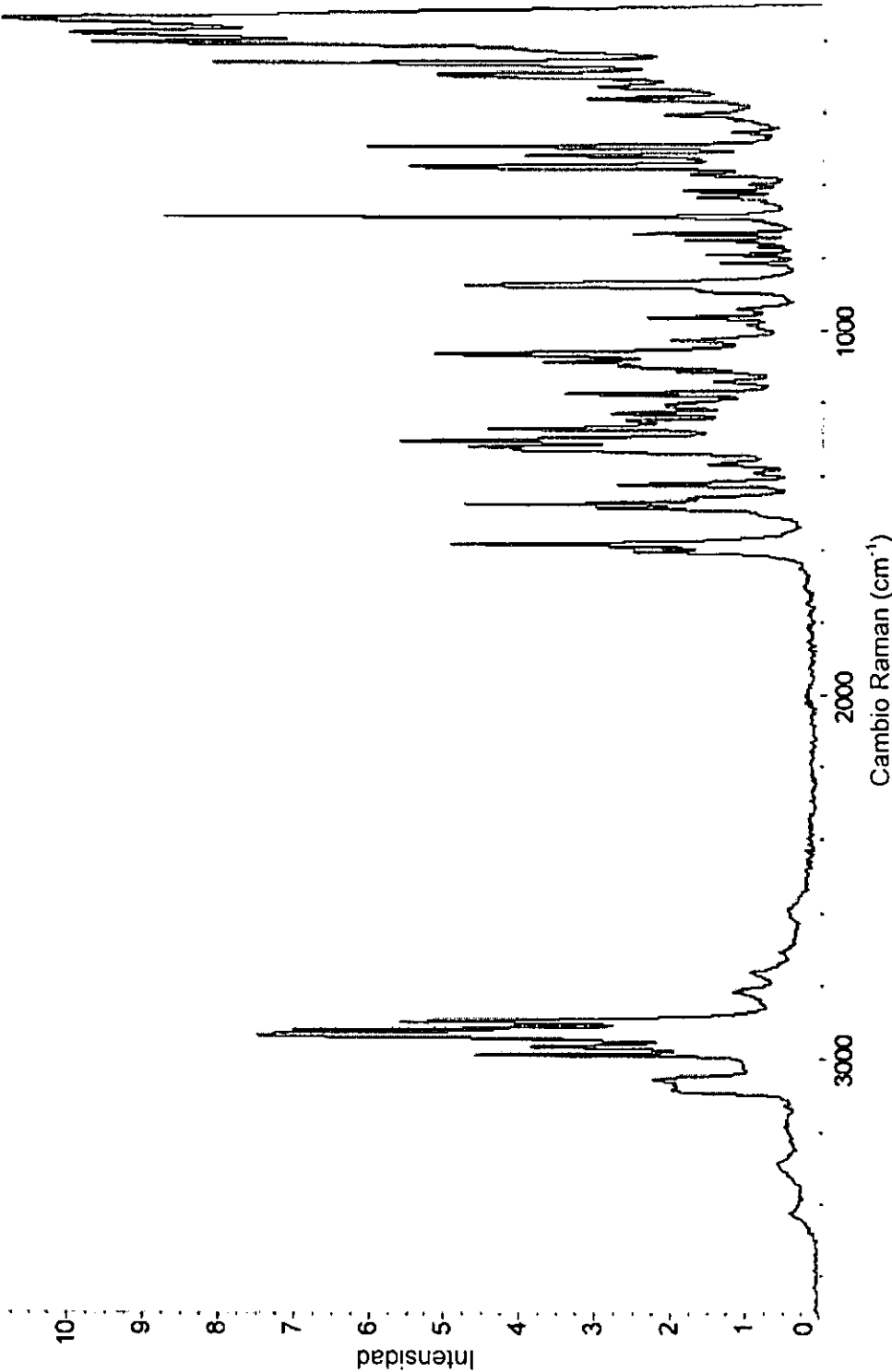


FIG. 18



h4

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	A SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 11-071901- -00000-0000 Fecha: 2011-06-09 17:32:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 114
--	---

PATENTE DE INVENCION ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

☐	Indicación que solicita una patente
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser caso formato de descuento)
Completa	☐
Incompleta	☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art .33 Decisión 486/00, Circular Única**

(1) ☒	Indicación que se solicita una PCT
(23) ☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resume)
(94) ☒	Dibujos de ser estos pertinentes.
(2) ☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa	☒
Incompleta	☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

☐	Indicación que se solicita Diseño Industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que Incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa	☐
Incompleta	☐

ESQUEMA TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación grafica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa	☐
Incompleta	☐

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
GLAXOSMITHKLINE LLC

REFERENCIA	Radicación No.	11 071901
	Solicitud internacional	PCT/US2009/068609
	Fecha inicio fase nacional	17/07/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11 2439

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (e)

11 AGO. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.
adpa11

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
GLAXOSMITHKLINE LLC

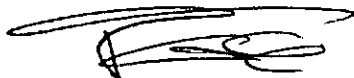
REFERENCIA	Radicación No.	11 071901
	Solicitud internacional	PCT/US2009/068609
	Fecha inicio fase nacional	17/07/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

11 2440

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (e)

11 AGO. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11