



No. 10-086505- -00009-0000

Fecha: 2013-03-22 16:42:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 7



No. 13-057865- -00000-0000

Fecha: 2013-03-22 16:42:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 7



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DIVISIONAL
DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: FORMAS CRISTALINAS DE DIMETOXI-DOCETAXEL Y SUS
PROCEDIMIENTOS DE PREPARACIÓN.

SOLICITANTE: AVENTIS PHARMA S.A.

DIRECCIÓN: 20 Avenue Raymond Aron 92160, Antony, Francia

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 22 de marzo de 2013

P2010/000198A

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-086505-00009-0000

Fecha: 2013-03-22 16:42:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-057865-00000-0000

Fecha: 2013-03-22 16:42:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 7

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo

Carlos A. Parra

Juan Felipe Acosta

Andrés Rincón

Mónica Guevara

Andrés Alvarado

Ella Ponce

Liliana Galindo

María Clara Calderón

Mauricio Ávila

Laura Escobar

José Jairo Dangond

Gina Cáceres

Isabella Herrera

Zaava Ravid

Medellín

María Clara Múnera

Ref.: Expediente N° 10-086.505

Solicitud de Patente de Invención titulada: "FORMAS CRISTALINAS DE
DIMETOXI-DOCETAXEL Y SUS PROCEDIMIENTOS DE PREPARACIÓN"

Solicitante: AVENTIS PHARMA S.A.

Nuestra Ref.: P2010/000198A.

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente:

1. Me permito presentar una **SOLICITUD DIVISIONAL A**, para la solicitud de patente en referencia.

Atentamente,

CARLOS R. OLARTE
C.C. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo: Solicitud Divisional



No. 10-086505-00009-0000

Fecha: 2013-03-22 16:42:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 7



No. 13-057865-00000-0000

Fecha: 2013-03-22 16:42:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 7

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO I
PATENTE
ENTRADA EN FASE

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: AVENTIS PHARMA S.A.

Dirección: 20 Avenue Raymond Aron 92160,
Antony, Francia

Nacionalidad o Domicilio: Francia

Lugar de Constitución: Francia

Teléfono: Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. NIT

C.E. Otro

Cual

Número

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8ª-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@moure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. X NIT

C.E. Otro

Cual

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA.

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA.

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FR2009/000042 Fecha Enero 15, 2008

Publicación Internacional No. WO 2009/115655 A Fecha Septiembre 24, 2009

6

Título (54) FORMAS CRISTALINAS DE DIMETOXI-DOCETAXEL Y SUS
PROCEDIMIENTOS DE PREPARACIÓN.

Clasificación Internacional (51) C07D 305/14.

Prioridad

SI X NO

(33) País de Origen

FR

(32) Fecha

Enero 17, 2008

(31) Número de Solicitud

0800243

9

Comprobante de pago No. 13-

Fecha

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.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Ver expediente No. 10-086.505

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

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.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 49.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

4

LISTA DE INVENTORES

PCT/FR2009/000042

Pascal BILLOT

Sanofi-Aventis, Département Brevets,
174 avenue de France, F-75013
Paris
Nationalidad: Francesa

Marielle DUFRAIGNE

Sanofi-Aventis, Département Brevets,
174 avenue de France, F-75013
Paris
Nationalidad: Francesa

Hagit ELMALEH

Sanofi-Aventis, Département Brevets,
174 avenue de France, F-75013
Paris
Nationalidad: Francesa

Alexandre GUILIANI

Sanofi-Aventis, Département Brevets,
174 avenue de France, F-75013
Paris
Nationalidad: Francesa

Fabrice MANGIN

Sanofi-Aventis, Département Brevets,
174 avenue de France, F-75013
Paris
Nationalidad: Francesa

Patricia RORTAIS

Sanofi-Aventis, Département Brevets,
174 avenue de France, F-75013
Paris
Nationalidad: Francesa

Lionel ZASKE

Sanofi-Aventis, Département Brevets,

174 avenue de France, F-75013

Paris

Nacionalidad: Francesa

6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

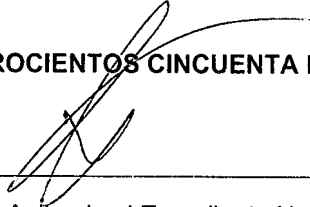
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0025241
		Bogotá D.C., Marzo 13 de 2013 - 14:07:18

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	181981774	13/03/2013	13.832.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	450.000.00
			\$450.000.00

SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-086505- -00009-0000

Fecha: 2013-03-22 16:42:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-057865- -00000-0000

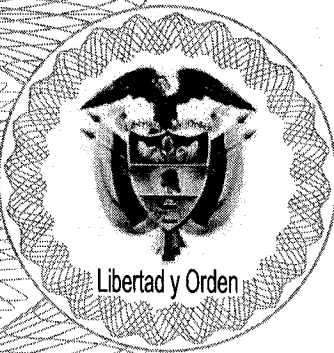
Fecha: 2013-03-22 16:42:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 7

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia: 2020		Fecha: 2023 / 8 / 30 AAAA MM DD	Recorrido:
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:			Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	13-057865	0	7
2	10-86505	9	7
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:
El CD anexo contiene en total 4 archivos:
4 archivos formato pdf los cuales fueron
procesado



REPÚBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
LEGALIZACION

País: **REPUBLICA DE COLOMBIA**
(Country: - Pays:)

El presente documento público
(This public document - Le présent acte public)

Ha sido firmado por: **MOLANO VASQUEZ MARIA LUISA**
(Has been signed by: - A été signé par:)

Actuando en calidad de: **TRADUCTOR OFICIAL**
(Acting in the capacity of: - Agissant en qualité de:)

Lleva el sello/estampilla de: **TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL**
(Bears the seal/stamp of: - Est revêtu du sceau de / timbre de:)

Certificado
(Certified - Attesté)

En: **BOGOTA D.C**
(At: - À:)

El: **1/18/2012 18:00:40 p.m.**
(On: - Le:)

Por: **APOSTILLA Y LEGALIZACIÓN**
(By: The Ministry of Foreign Affairs of Colombia - Par: Ministère des Affaires Étrangères de la Colombie)

No: **LMBS1804144**
(Under Number: - Sous le numéro:)

Nombre del Titular: **84295**
(Name of the holder of document: - Nom du titulaire:)

Tipo de documento: **TRADUCCION APOSTILLA**
(Type of document: - Type du document:)

Número de hojas: **1**
(Number of pages: - Nombre de pages:)

01304100114629801038

Firmado Digitalmente por: (Digitally Signed by:)
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia
AMPARO DE LA CRUZ TAMAYO RODRIGUEZ
Reason: DOCUMENT AUTHENTICITY
BOGOTA - COLOMBIA

La autenticidad de este documento puede ser verificada en el Registro Electrónico que se encuentra en la siguiente página
The authenticity of this document may be verified by accessing the e-Register on the following web site:
L'authenticité de cette document peut être vérifiée en accédant l'e-Registre sur le site web suivant:

www.cancilleria.gov.co/legalizaciones

Traducción Oficial de un documento escrito en francés, debidamente sellado por María Luisa Molano Vasquez, traductora e intérprete oficial según decreto 0332 del 28 abril 1997 del Ministerio de la Justicia de la República de Colombia

Sello: AVENTIS PHARMA S.A
20 Avenue Raimond Aron
92160 Antony – Francia
R.C.S. Nanterre B 304 463 284

Sello: El suscrito abogado Antoine BAILLY
Notario De Paris, certifica la conformidad de la firma de la señora Josiane MERLIER, hecha sobre el presente documento.
Esta certificación no incluye ninguna verificación de la exactitud de los hechos o actos mencionados en el presente documento.

Firma ilegible - Sello: BAILLY POMMERY CAURO
Notarios Asociados de UNF SCP
30, rue de la Boétie * Paris 8

APOSTILLA

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

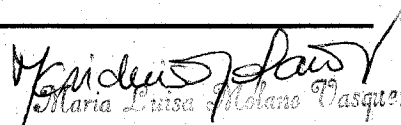
- | | |
|----------------------------------|----------------|
| 1. República Francesa | Colombia |
| El presente acto publico | |
| 2. Ha sido firmado por | Señora BAILLY |
| 3. Actuando en calidad de: | Notaria |
| 4. Lleva el sello /estampilla de | de su Despacho |

CERTIFICADO

- | | |
|--|---|
| 5. En Paris | |
| 6. El 6 de diciembre de 2011 | |
| 7. Por El Procurador General ante Tribunal de Apelación de Paris | |
| 8. Bajo el Numero: | 84295 |
| 9. Sello: Tribunal de Apelación de Paris * Procurador General | |
| 10. Firma. | Firma ilegible
Jean MARTIN.
Abogado General |

La Apostilla confirma solamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla puesto sobre el documento. Esto no significa que el contenido del documento sea correcto o que la República Francesa apruebe su contenido

Esta es una traducción conforme al original, de la que se guarda copia en los archivos del traductor para verificación – Hecho en Bogotá el 16 de enero de 2012.


Maria Luisa Molano Vasquez
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
FRANCES - ESPAÑOL - FRANCES
RESOLUCION 0332 MINJUSTICIA 1997

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

AVENTIS PHARMA S.A.

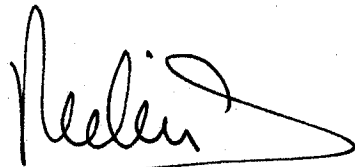
domiciled in

domiciliado en

20 Avenue Raymond Aron 92160, Antony, France

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or Juan Guillermo Moure** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents for Inventions, Utility Models, Layout Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications, collect refunds, desist, settle, conciliate or negotiate. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o Juan Guillermo Moure** poder amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir, transigir, y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.



Signature/Firma: Josiane MERLIER

Date/Fecha: 29 November 2011

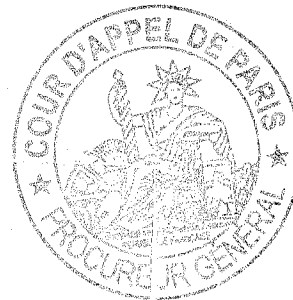
City/Country/Ciudad,País: Antony, FRANCE

AVENTIS PHARMA S.A.

20 avenue Raymond Aron
92160 ANTONY - France
R.C.S. Nanterre B 304 463 284



Je soussigné Me **Antoine BAILLY**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de **Mme Josiane MERLIER**
apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par **Me BAILLY**

3. agissant en qualité de **Notaire**

4. est revêtu du sceau/timbre de **Son étude**

Attesté

5. à Paris

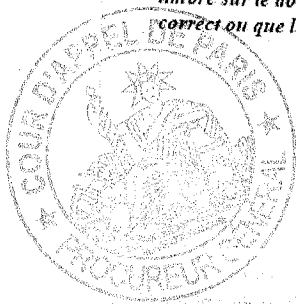
6. le **06 DEC 2011**

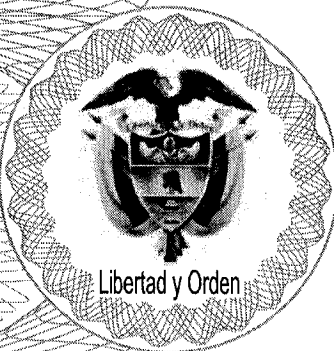
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° **84295**

9. Sceau : **Jean MARTIN**
Avo. at général...

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"





REPÚBLICA DE COLOMBIA

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

LEGALIZACION

País: **REPUBLICA DE COLOMBIA**
(Country: - Pays:)

El presente documento público
(This public document - Le présent acte public)

Ha sido firmado por: **MOLANO VASQUEZ MARIA LUISA**
(Has been signed by: - A été signé par:)

Actuando en calidad de: **TRADUCTOR OFICIAL**
(Acting in the capacity of: - Agissant en qualité de:)

Lleva el sello/estampilla de: **TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL**
(Bears the seal/stamp of: - Est revêtu du sceau de / timbre de:)

Certificado
(Certified - Attesté)

En: **BOGOTA D.C**
(At: - À:)

El: **1/18/2012 18:01:11 p.m.**
(On: - Le:)

Por: **APOSTILLA Y LEGALIZACIÓN**
(By: The Ministry of Foreign Affairs of Colombia - Par: Ministère des Affaires Étrangères de la Colombie)

No: **LMBS1811176**
(Under Number: - Sous le numéro:)

Nombre del Titular: **23372**
(Name of the holder of document: - Nom du titulaire:)

Tipo de documento: **TRADUCCION APOSTILLA**
(Type of document: - Type du document:)

Número de hojas: **5**
(Number of pages: - Nombre de pages:)

01304100114629801038

Firmado Digitalmente por: (Digitally Signed by:)
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia
AMPARO DE LA CRUZ TAMAYO RODRIGUEZ
Reason: DOCUMENT AUTHENTICITY
BOGOTA - COLOMBIA

La autenticidad de este documento puede ser verificada en el Registro Electrónico que se encuentra en la siguiente página
The authenticity of this document may be verified by accessing the e-Register on the following web site:
L'authenticité de cette document peut être vérifiée en accédant l'e-Registre sur le site web suivant:

www.cancilleria.gov.co/legalizaciones

Traducción Oficial de un documento escrito en francés, debidamente sellado por María Luisa Molano Vasquez, traductora e intérprete oficial según decreto 0332 del 28 abril 1997 del Ministerio de la Justicia de la República de Colombia

Secretaria del Tribunal de Comercio de Nanterre

**304 463 284 R.C.S. Nanterre
(1982 B 00155)**

Extracto KBIS

Matricula en el Registro de Comercio y de Sociedades
Extracto del 28 de noviembre de 2011

Sello: Procurador General ante la Corte de Apelación de Versalles

Identificación

Razón social	AVENTIS PHARMA S.A
Numero de identificación	304 463 284 R.C.S. Nanterre
Numero de gestión	1982 B 00155
Fecha de matrícula	El 26 de enero de 1982

Información Relativa a la Persona Jurídica

Forma Jurídica	Sociedad Anónima
Capital	1.311.322.785,96 Euros
Dirección de la Sede Social	20 Avenue Raymond Aron 92160 Antony
Duración de la Sociedad	Hasta el 24 de septiembre del 2073
Fecha de cierre del Ejercicio	el 31 de diciembre
Constitución: Radicado del Acta de Constitución	En la Secretaria de Comercio de París, el 28 de agosto de 1974
Publicación	El Periódico Les Petites Affiches del 16 de agosto de 1974
Transferido de:	Paris
Radicado del Acta:	En la Secretaria de Comercio de Nanterre el 6 de enero de 1982 bajo el numero 162
Publicación en la Secretaria de la Nueva Sede	Les Petits Affiches del 20 de noviembre de 1981


María Luisa Molano Vasquez
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
FRANCOIS - ESPANOL - FRANCOIS
RESOLUCION 0332 MINJUSTICIA 1997

Administración

Presidente Director General y
Administrador

Señor RENARD Jean-Luc
Nacido el 18 de abril de 1961 en St Amand
Montrond 18200.
de nacionalidad francesa
Residente en 68 Boulevard de Courcelles 75017
Paris.

Administrador

Señor LHERNOULD Gilles
Nacido el 9 de octubre de 1955 en Paris 75018.
de nacionalidad francesa
Residente en 68 Rue des Cheneaux 92330
Sceaux

Administrador

SANOFI-AVENTIS AMÉRIQUE DU NORD
(333 534 949 R.C.S. Paris)
174 Avenue de France 75013 Paris.
Forma Jurídica Sociedad en nombre colectivo
Representada por
Señor GILHODES Laurent
Nacido el 10 de mayo de 1968 en Paris 75012.
de nacionalidad francesa
Residente en 3 rue du Moulin Rouge en Vent
78112 Fourqueux

Administrador

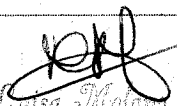
SANOFI
(395 030 844 R.C.S. Paris)
174 Avenue de France 75013 Paris
Representada por
Señor KLARIC Oliver
Nacido el 28 de septiembre de 1961 en
Etterbeek (Bélgica).
de nacionalidad Belga
Residente en 8 rue Théodule Ribot 75017 Paris

Revisor Fiscal Principal

PRICE WATERHOUSECOOPERS AUDIT
(672 006 483 R.C.S. Nantedrre)
63 Rue de Villiers 92200 Neuilly Sur Seine
Forma Jurídica : Sociedad Anónima

Revisor Fiscal Suplente

Señor BORIS Etienne


Maria Luisa Molina Vasquez
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
FRANCES - ESPAÑOL - FRANCES
RESOLUCION 0332 MINJUSTICIA 1997

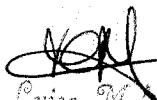
Nacido el 20 de enero de 1956 en Boulogne
Billancourt 92100).
de nacionalidad Francesa
Residente en 63 rue de Villieus 92200 Neuilly
Sur Seine

Información Relativa a la Actividad Comercial

Origen de la Sociedad :	Traslado de la Sede y del Establecimiento Principal
Origen de fondos de la actividad :	Creación de un establecimiento comercial
actividad :	La fabricación, el tratamiento, la transformación, la investigación, la experimentación y la venta de todos los productos químicos especialmente los destinados a la farmacia humana, veterinaria y a la alimentación animal, y acondicionados o no orientados a la venta por peso medico., así como las composiciones, preparaciones, objetos u artículos destinados al uso de la medicina humana y veterinaria. Las actividades relativas a la explotación de especialidades farmacéuticas como farmaco vigilancia, información medica y publicidad seguimiento y retiro eventual de lotes así como las operaciones de almacenamiento correspondientes
Dirección del establecimiento principal :	20 Avenue Raymond Aron 92160 Antony
Fecha de inicio de la actividad	24 de septiembre de 1974
Forma de explotación	Fondos dados en : RHONE POULENC CHIMIE a partir del 1 de enero de 1990

Observaciones

25 de noviembre de 1985, numero 16718	Actualización de estatutos (a G.e Dui 27 junio 1985)
5 de febrero del 2001, numero 63690	Fusión Absorción de la Sociedad Hoechst Marion Roussel (Rcs Natterre b 552081473) a partir del 31 de diciembre de 2000.


Maria Luisa Molano Vasquez
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
FRANCOES - ESPAÑOL - FRANCES
RESOLUCION 0382 MINJUSTICIA 1997

16 de abril del 2002, numero 82584	Fusión Absorción de la Sociedad farmacéutica Sedaph (334 733 235 Rcs Nanterre) a partir del 30 de noviembre de 2001 con efecto retroactivo al 1 de enero del 2001.
31 de diciembre del 2004, numero 22638	Aporte parcial del activo a la Sociedad NOVEXEL – 477 783 989 RCS Nanterre – sise 20 Avenue Raymond Aron 92160 Antony, de una área completa de actividad de investigación y desarrollo en materia de enfermedades infecciosas al 31 de noviembre del 2004
20 de octubre de 2008, numero 29642	Aporte de activos inmobiliarios y de la actividad de gestión del parque tecnológico situado en Romainville 93230 – 201 avenue Gaston Roussel a la sociedad BIOCITECH SAS 487-772-527 RCS Bobigny a partir del 30 de septiembre de 2008.

Establecimientos fuera de la Competencia del Secretario

Secretario de Paris (7501)
Establecimiento Secundario

Secretario de Bobigny (9301)
Establecimiento Secundario

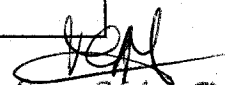
Hecho en Nanterre, el 29 de noviembre de 2001 – en 3 paginas.

El secretario – Firma ilegible

Sello: Tribunal de Comercio de Nanterre – Hauts-de Seine

Fin del documento

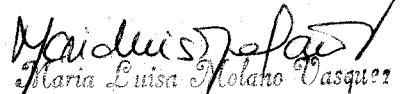
APOSTILLA	
(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)	
1. República Francesa	Colombia
El presente acto publico	
2. Ha sido firmado por	Ninguno


Maria Luisa Molano Vasquez
 TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
 FRANCES - ESPAÑOL - FRANCES
 RESOLUCION 0332 MINJUSTICIA 1997

3. Actuando en calidad de: Secretario
4. Lleva el sello /estampilla de Tribunal de Comercio de Nanterre
- CERTIFICADO**
5. En Versailles
6. El 8 de diciembre de 2011
7. Por El Procurador General ante Tribunal de Apelación de Versailles
8. Bajo el Numero: **23372**
9. Sello: Procurador General ante el Tribunal de Apelación de Versailles *
10. Firma. Firma ilegible
- 3 paginas Amélie CLADIERE.
Sustituto General

La Apostilla confirma solamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla puesto sobre el documento. Esto no significa que el contenido del documento sea correcto o que la República Francesa apruebe su contenido

Esta es una traducción conforme al original, de la que se guarda copia en los archivos del traductor para verificación – Hecho en Bogotá el 16 de enero de 2012.


Maria Luisa Molano Vasquez
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
FRANCOIS - ESPANOL - FRANCOIS
RESOLUCION 0332 MINJUSTICIA 1997



Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS

Extrait au 28 Novembre 2011

IDENTIFICATION

Dénomination sociale : **AVENTIS PHARMA S.A.**
Numéro d'identification : **304 463 284 R.C.S. NANTERRE**
Numéro de gestion : **1982 B 00155**
Date d'immatriculation : **26 Janvier 1982**

RENSEIGNEMENTS RELATIFS À LA PERSONNE

Forme juridique : Société anonyme
Au capital de : 1 311 322 785,96 Euros
Adresse du siège : 20 Avenue Raymond Aron 92160 Antony
Durée de la société : Jusqu'au 24 SEPTEMBRE 2073
Date d'arrêt des comptes : 31 Décembre
Constitution - Dépôt de l'acte constitutif : Au Greffe du Tribunal de Commerce de PARIS le 28 Août 1974
Publication : Les Petites Affiches du 16 Août 1974
Transfert de : PARIS
Dépôt de l'acte : Au Greffe du Tribunal de Commerce de NANTERRE le 06 Janvier 1982 sous le numéro 162
Publication au Greffe du nouveau siège : Journal Les Petites Affiches du 20 Novembre 1981

ADMINISTRATION

Président directeur général et administrateur Monsieur RENARD JEAN-LUC
né(e) le 18/04/1961 à ST AMAND MONTROND 18200
de nationalité Française
demeurant 68 Boulevard De Courcelles 75017 Paris

Administrateur Monsieur LHERNOULD Gilles
né(e) le 09/10/1955 à PARIS 75018
de nationalité Française
demeurant 68 Rue Des Cheneaux 92330 Sceaux

Administrateur SANOFI-AVENTIS AMERIQUE DU NORD
(333 534 949 R.C.S. PARIS)
174 Avenue De France 75013 Paris
Forme juridique Société en nom collectif
représentée par
Monsieur GILHODES Laurent
né(e) le 10/05/1968 à PARIS 75012
de nationalité Française
demeurant au 3 rue du Moulin à Vent 78112 Fourqueux

Administrateur SANOFI
(395 030 844 R.C.S. PARIS)
174 Avenue De France 75013 Paris

Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES

Extrait au 28 Novembre 2011

	<i>représentée par</i> Monsieur KLARIC Olivier <i>né(e) le</i> 28/09/1961 à Etterbeek (BELGIQUE) <i>de nationalité</i> Belge demeurant au 8 rue Théodule Ribot 75017 Paris
<i>Commissaire aux comptes titulaire</i>	PRICEWATERHOUSECOOPERS AUDIT (672 006 483 R.C.S. NANTERRE) 63 Rue De Villiers 92200 Neuilly Sur Seine <i>Forme juridique</i> Société anonyme
<i>Commissaire aux comptes suppléant</i>	Monsieur BORIS Etienne <i>né(e) le</i> 20/02/1956 à BOULOGNE BILLANCOURT 92100 <i>de nationalité</i> Française <i>demeurant</i> 63 Rue De Villiers 92200 Neuilly Sur Seine

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A L'ACTIVITE COMMERCIALE

<i>Origine de la société :</i>	Transfert du siège et de l'établissement principal 22 AV MONTAIGNE 75008 PARIS
<i>Origine du fonds ou de l'activité :</i>	Création d'un fonds de commerce
<i>Activité :</i>	La fabrication, le traitement, la transformation, la recherche, l'expérimentation et la vente soit de tous produits chimiques notamment de ceux destinés à la pharmacie humaine, vétérinaire et à l'alimentation animale, et conditionnés ou non en vue de la vente au poids médicinal, soit de compositions, préparations, objet ou articles destinés à l'usage de la médecine humaine et vétérinaire. Les activités relatives à l'exploitation de spécialités pharmaceutiques savoir notamment pharmacovigilance, information médicale et publicité suivi et retrait éventuel des lots ainsi que les opérations de stockage correspondantes.
<i>Adresse de l'établissement principal :</i>	20 Avenue Raymond Aron 92160 Antony
<i>Commencement d'activité le :</i>	24 Septembre 1974
<i>Mode d'exploitation :</i>	Fonds donné en location gérance à : RHONE POULENC CHIMIE A COMPTER DU 01 JANVIER 1990

OBSERVATIONS

25 Novembre 1985 , numéro 16718	Mise en harmonie des statuts (a.G.e Dui 27 juin 1985) -
05 Février 2001 , numéro 63690	Fusion absorption de la société Hoechst Marion Roussel (Rcs Nanterre b 552081473) à compter du 31/12/2000
16 Avril 2002 , numéro 82584	Fusion absorption de la société d'application pharmaceutique - Sedaph (334 733 235 Rcs Nanterre) à compter du 30 novembre 2001 avec effet rétroactif au 1er janvier 2001 -
31 Décembre 2004 , numéro 22638	Apport partiel d'actif à la société NOVEXEL - 477 783 989 RCS Nanterre - sise 20 avenue Raymond Aron 92160 Antony d'une branche complète d'activité de recherche et développement en

Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS

Extrait au 28 Novembre 2011

matière de maladies infectieuses au 30/11/2004.

20 Octobre 2008 , numéro 29642

Apport des actifs immobiliers et de l'activité de gestion du parc technologique situé à Romainville 93230 - 102 avenue Gaston Roussel à la société BIOCITECH SAS 487-772-527 RCS Bobigny - à compter 30-09-2008

ETABLISSEMENTS HORS LE RESSORT DU GREFFE

Greffe de PARIS (7501)

Etablissement Secondaire

Greffe de BOBIGNY (9301)

Etablissement Secondaire

Extrait délivré à NANTERRE, le 29 novembre 2011 sur 3 page(s)

Le Greffier,



[Signature]

Fin de l'extrait

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. République française **COLONNE**
- Le présent acte public
2. a été signé par **MEANT**
3. agissant en qualité de **GREFFIER**
4. est revêtu du sceau/limbre de **Tribunal de Commerce de Nanterre**
- Attesté
5. à **VERSAILLES**
6. le **8 DEC. 2011**
7. par le Procureur Général près la Cour d'appel de Versailles
8. sous le n° **23572**
10. Signature **Amélie CLADIÈRE**
Substitut Général

10. Signature



L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou du limbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
24 septembre 2009 (24.09.2009)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/115655 A2

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 305/14 (2006.01)

Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2009/000042

(74) Mandataire : **LE PENNEC, Magali**; Aventis Pharma S.A., Département Brevets, 20 avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

(22) Date de dépôt international :
15 janvier 2009 (15.01.2009)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0800243 17 janvier 2008 (17.01.2008) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20 avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **BILLOT, Pascal** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **DUFRAIGNE, Marielle** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **ELMALEH, Hagit** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **GUILIANI, Alexandre** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **MANGIN, Fabrice** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **RORTAIS, Patricia** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **ZASKE, Lionel** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis,

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, 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) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (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, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport (règle 48.2.g))

(54) Title : CRYSTALLINE FORMS OF DIMETHOXY DOCETAXEL AND METHODS FOR PREPARING SAME

(54) Titre : FORMES CRISTALLINES DU DIMETHOXY DOCETAXEL ET LEURS PROCÉDES DE PRÉPARATION

(57) Abstract : The invention relates to anhydrides, solvates and ethanol hetero-solvates and hydrates of dimethoxy docetaxel or (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenyl-propionate of 4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -dimethoxy-9-oxo-tax-11-ene-13 α -yle, and to the preparation thereof.

(57) Abrégé : Anhydres, solvats et hétéro-solvats éthanoliques, hydrates du diméthoxy docétaxel ou (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phényl-propionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle et leur préparation



WO 2009/115655 A2

FORMES CRISTALLINES DU DIMETHOXY DOCETAXEL
ET LEURS PROCEDES DE PREPARATION

La présente invention concerne des formes cristallines du diméthoxy docétaxel ou (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle, et leurs procédés de préparation.

Le (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle présente des propriétés anticancéreuses et antileucémiques remarquables.

Le (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle est préparé selon le procédé qui est décrit plus particulièrement dans la demande internationale PCT WO 96/30355 ou la demande internationale PCT WO 99/25704. Selon le procédé décrit dans ces demandes le produit n'est pas cristallisé et n'est pas caractérisé.

Il a été trouvé que le solvat acétonique du (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle (dénommé forme A) était parfaitement déterminé et caractérisé selon le brevet publié sous le numéro WO2005/028462.

La présente invention concerne de nouvelles formes cristallines à l'exclusion de la forme acétonate seule connue à ce jour.

Selon la présente invention il a été maintenant trouvé que certaines formes anhydres, certains solvats -ou hétéro-solvats- éthanoliques et des formes hydratées sont parfaitement caractérisées d'un point de vue structure physique et chimique.

Selon l'invention, parmi les formes anhydres du (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle cinq formes différentes ont été identifiées, parmi les solvats -ou hétéro-solvats- éthanoliques du (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle quatre formes différentes ont été identifiées et parmi les hydrates du (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-

5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle deux formes différentes ont été identifiées.

Les cinq formes anhydres identifiées ont été obtenues selon les procédés suivants :

- 5 - La forme anhydre B par un procédé qui consiste à chauffer entre 100 et 110°C sous vide ou balayage d'azote la forme acétonique ou forme A obtenue selon le brevet mentionné ci-dessus. Ce traitement est de préférence réalisé pendant au moins 9 heures avant retour à température ambiante sans induire de dégradation chimique. Son point de fusion par ACD est d'environ 150 °C. Le
10 diagramme DRXP de la forme anhydre B présente des raies caractéristiques situées à 7.3, 8.1, 9.8, 10.4, 11.1, 12.7, 13.1, 14.3, 15.4 et 15.9 ± 0.2 degrés 2-Thêta.
- 15 - La forme anhydre C est obtenue par maturation de la forme A solvat à l'acétone, ou de la forme anhydre B, dans l'eau suivie d'un séchage jusqu'à environ 50°C et maintien entre 0 et 5% HR à température ambiante. Son point de fusion par ACD est d'environ 146 °C. Le diagramme DRXP de la forme anhydre C présente des raies caractéristiques situées à 4.3, 6.8, 7.4, 8.7, 10.1, 11.1, 11.9, 12.3, 12.6 et 13.1 ± 0.2 degrés 2-Thêta. C'est parmi les différentes
20 formes anhydres la moins stable de toutes les formes décrites dans la présente invention. Elle évolue en présence d'une humidité relative supérieure à 5% vers une forme hydratée.
- 25 - La forme anhydre D est obtenue selon un premier procédé par cristallisation de la forme A dans une huile (notamment le Miglyol) suivie d'un rinçage avec un alcane, par exemple l'heptane, le deuxième procédé de préparation consiste à laisser cristalliser pendant environ 48 heures une solution du (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle dans un mélange de polysorbate 80 pH 3.5, d'éthanol et d'eau (de préférence un mélange 25/25/50). Son point de fusion par ACD est d'environ
30 175 °C (*cf.* Figure 1) et s'avère le plus élevé de toutes les formes anhydres isolées. Le diagramme DRXP de la forme anhydre D (*cf.* Figure 2) présente des raies caractéristiques situées à 3.9, 7.7, 7.8, 7.9, 8.6, 9.7, 10.6, 10.8, 11.1 et 12.3 ± 0.2 degrés 2-Thêta. Le spectre IRTF de la forme anhydre D présente des bandes caractéristiques situées à 979, 1072, 1096, 1249, 1488, 1716, 1747,

$3436 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ (cf. Figure 3). C'est la forme anhydre la plus stable parmi toutes les formes décrites dans la présente invention.

- 5 - La forme anhydre E est obtenue à température ambiante par maturation de la forme acétonique ou forme A dans l'éthanol de façon à former intermédiairement une forme éthanolique qui est ensuite désolvatée sous balayage d'azote ou par chauffage à environ 100°C pendant 2 heures. Son point de fusion par ACD est d'environ 157°C . Le diagramme DRXP de la forme anhydre E présente des raies caractéristiques situées à 7.1, 8.1, 8.9, 10.2, 10.8, 12.5, 12.7, 13.2, 13.4 et 13.9 ± 0.2 degrés 2-Thêta.
- 10 - La forme anhydre F est obtenue par désolvatation de l'hétéro-solvat éthanol/eau à 120°C sous atmosphère d'azote pendant 24 heures puis maintien sous ambiance sèche à 0% HR à température ambiante. Son point de fusion par ACD est d'environ 148°C . Le diagramme DRXP de la forme anhydre F présente des raies caractéristiques situées à 4.4, 7.2, 8.2, 8.8, 9.6, 10.2, 10.9, 11.2, 12.1 et 12.3 ± 0.2 degrés 2-Thêta.
- 15

Les formes cristallines identifiées sous forme de solvat ou d'hétéro-solvat à l'éthanol sont au nombre de quatre :

- 20 - La forme éthanolate B est obtenue à température ambiante par maintien de la forme anhydre B sous ambiance saturée en vapeurs d'éthanol. Le diagramme DRXP de la forme éthanolate B présente des raies caractéristiques situées à 7.3, 7.8, 8.8, 10.2, 12.6, 12.9, 13.4, 14.2, 14.7 et 15.1 ± 0.2 degrés 2-Thêta.
- La forme éthanolate D est obtenue à température ambiante par maintien de la forme anhydre D sous ambiance saturée en vapeurs d'éthanol. Le diagramme DRXP de la forme éthanolate D (cf. Figure 4) présente des raies caractéristiques situées à 3.8, 7.5, 7.7, 8.4, 9.4, 10.3, 10.5, 11.1, 11.5 et 11.9 ± 0.2 degrés 2-Thêta.
- 25
- La forme éthanolate E est obtenue à température ambiante par maturation de la forme acétonate A dans l'éthanol. Le diagramme DRXP de la forme éthanolate E (cf. Figure 5) présente des raies caractéristiques situées à 7.1, 8.1, 8.8, 10.2, 10.7, 12.5, 13.2, 13.4, 13.9 et 14.2 ± 0.2 degrés 2-Thêta.
- 30
- La forme F hétéro-solvat éthanol/eau est obtenue par maintien de la forme B dans une quantité minimale d'éthanol au reflux, refroidissement lent et isolement à température et humidité relative ambiantes. Le diagramme DRXP

de la forme F hétéro-solvat éthanol/eau présente des raies caractéristiques situées à 4.4, 7.2, 8.2, 8.3, 8.8, 9.6, 10.3, 10.9, 11.2 et 12.2 ± 0.2 degrés 2-Thêta.

5 Les formes cristallines identifiées sous forme d'hydrate sont au nombre de deux :

- Les formes C ohydratées sont obtenues à température ambiante par maintien de la forme anhydre C dans une atmosphère contenant au moins 10% d'humidité relative. Le diagramme DRXP de la forme monohydrate C présente des raies
10 caractéristiques situées à 4.3, 6.8, 7.4, 8.6, 10.1, 11.1, 11.9, 12.2, 12.6 et 13.3 ± 0.2 degrés 2-Thêta.

- La forme C dihydrate est obtenue à température ambiante par maintien de la forme anhydre C dans une atmosphère contenant au moins 60% d'humidité relative. Le diagramme DRXP de la forme C dihydrate présente des raies
15 caractéristiques situées à 4.2, 6.9, 7.5, 8.4, 9.9, 10.9, 11.7, 12.3, 12.6 et 13.2 ± 0.2 degrés 2-Thêta.

D'autres solvats, non éthanoliqes, de la forme B ont été préparés comme notamment ceux obtenus avec les solvants suivants : dichlorométhane, diisopropylether, n-propanol, isopropanol, toluène, méthylisobutyl cétone,
20 tétrahydrofuranne, diméthylformamide, acétate d'éthyle...

La présente invention sera plus complètement décrite à l'aide des exemples suivants qui ne doivent pas être considérés comme limitatifs de l'invention.

Conditions expérimentales d'analyse :

25 Analyse Calorimétrique Différentielle (ACD) :

Les mesures ont été effectuées sur un analyseur thermique DSC2010 T.A. Instruments. L'échantillon est soumis à une programmation de température de 25°C à 225°C avec une vitesse de chauffe de 5°C/min. Le produit est placé dans une capsule
30 en aluminium sertie et la quantité de produit analysé est comprise entre 2 et 5 mg. Un balayage constant d'azote de 55 mL/min est utilisé au niveau de l'enceinte du four.

Diffraction des Rayons X par la poudre (DRXP) :

Les analyses ont été réalisées sur un diffractomètre Panalytical X'Pert Pro présentant
5 un montage en réflexion à géométrie focalisante de type Bragg-Brentano (θ - 2θ). Le
produit analysé est déposé en couche mince sur un monocristal de silicium. Un tube à
anticathode de cuivre (45kV/40mA) fournit un rayonnement incident $\text{Cu } K\alpha_1$ ($\lambda =$
1,5406 Å). Le faisceau est collimaté à l'aide de fentes de Sollers qui améliorent le
parallélisme et de fentes variables qui limitent la diffusion. Un détecteur X'Celerator
10 complète le dispositif. Les caractéristiques d'enregistrement des diagrammes sont les
suivantes : balayage de 2 à 30 degrés en 2θ , temps de comptage de 100 à 500
secondes par pas avec un pas de 0.017° .

15 Spectrométrie Infra-Rouge à Transformée de Fourier (IRTF) :

Les échantillons solides ont été analysés à l'aide d'un Spectromètre Nicolet de type
Nexus. L'analyse est faite par réflexion totale atténuée (ATR) à l'aide d'un accessoire
Smart Orbit de la société Thermo (accessoire ATR mono-réflexion à cristal diamant).
20 Le domaine spectral balayé est compris entre 4000 et 400 cm^{-1} avec une résolution de
 2 cm^{-1} et un nombre de scan accumulé de 20.

Exemple 1

On fait deux essais de dissolution d'environ 550 mg de (2R,3S)-3-ter-
25 butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-
5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle dans 14 g de
Miglyol 812 Neutraloil Sasol. On met sous agitation magnétique à 500 tours par
minute pendant 24 heures à température ambiante.

Après une semaine les échantillons sont filtrés sous vide et rincés à l'heptane.
30 Chaque échantillon est analysé par DRXP pour confirmation de la forme obtenue.
Après filtration on obtient entre 300 et 350 mg de forme anhydre D.

Exemple 2

On dissout environ 3g de (2R,3S)-3-ter-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle dans un mélange 50 mL éthanol + 50 mL

5 Polysorbate 80 pH 3.5. 100 mL d'eau sont ajoutés au précédent mélange et l'ensemble est homogénéisé. Après 48 heures de stockage à température ambiante des cristaux de forme anhydre D sont apparus. La quantité de produit cristallisé récupérée par filtration est d'environ 2,45g.

Une étude de stabilité comparative a été effectuée entre la forme A solvat à

10 l'acétone et la forme anhydre D. La comparaison des analyses DRXP réalisées sur les formes A et D dès fabrication et après maintien un mois à 40°C conduit aux résultats suivants :

- Forme A : désolvatation partielle conduisant à l'obtention d'un mélange des formes A solvat acétone et B anhydre.
- 15 - Forme D : aucune évolution détectée après un mois de maintien à 40°C.

REVENDEICATIONS

1 – Formes cristallines du (2R,3S)-3-ter-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle à l'exception de la forme acétonate.

5 2 – Formes selon la revendication 1 caractérisées en ce que ce sont des formes anhydres du (2R,3S)-3-ter-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle.

10 3 – Forme anhydre B du (2R,3S)-3-ter-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle selon la revendication 2 caractérisée par un diagramme DRXP présentant des raies caractéristiques situées à 7.3, 8.1, 9.8, 10.4, 11.1, 12.7, 13.1, 14.3, 15.4 et 15.9 ± 0.2 degrés 2-Thêta .

15 4 – Forme anhydre C du (2R,3S)-3-ter-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle selon la revendication 2 caractérisée par un diagramme DRXP présentant des raies caractéristiques situées à 4.3, 6.8, 7.4, 8.7, 10.1, 11.1, 11.9, 12.3, 12.6 et 13.1 ± 0.2 degrés 2-Thêta.

20 5 – Forme anhydre D du (2R,3S)-3-ter-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle selon la revendication 2 caractérisée par un diagramme DRXP présentant des raies caractéristiques situées à 3.9, 7.7, 7.8, 7.9, 8.6, 9.7, 10.6, 10.8, 11.1 et 12.3 ± 0.2 degrés 2-Thêta.

25 6 – Forme anhydre E du (2R,3S)-3-ter-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle selon la revendication 2 caractérisée par un diagramme DRXP présentant des raies caractéristiques situées à 7.1, 8.1, 8.9, 10.2, 10.8, 12.5, 12.7, 13.2, 13.4 et 13.9 ± 0.2 degrés 2-Thêta.

30 7 – Forme anhydre F du (2R,3S)-3-ter-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle selon la revendication 2 caractérisée par un

diagramme DRXP présentant des raies caractéristiques situées à 4.4, 7.2, 8.2, 8.8, 9.6, 10.2, 10.9, 11.2, 12.1 et 12.3 ± 0.2 degrés 2-Thêta.

8 – Formes selon la revendication 1 caractérisées en ce que ce sont des formes solvats ou hétéro-solvats éthanoliques du (2R,3S)-3-ter-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle.

9 – Forme éthanolate B du (2R,3S)-3-ter-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle selon la revendication 8 caractérisée par un diagramme DRXP présentant des raies caractéristiques situées à 7.3, 7.8, 8.8, 10.2, 12.6, 12.9, 13.4, 14.2, 14.7 et 15.1 ± 0.2 degrés 2-Thêta.

10 – Forme éthanolate D du (2R,3S)-3-ter-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle selon la revendication 8 caractérisée par un diagramme DRXP présentant des raies caractéristiques situées à 3.8, 7.5, 7.7, 8.4, 9.4, 10.3, 10.5, 11.1, 11.5 et 11.9 ± 0.2 degrés 2-Thêta.

11 – Forme éthanolate E du (2R,3S)-3-ter-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle selon la revendication 8 caractérisée par un diagramme DRXP présentant des raies caractéristiques situées à 7.1, 8.1, 8.8, 10.2, 10.7, 12.5, 13.2, 13.4, 13.9 et 14.2 ± 0.2 degrés 2-Thêta.

12 – Forme F hétéro-solvat éthanol/eau du (2R,3S)-3-ter-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle selon la revendication 8 caractérisée par un diagramme DRXP présentant des raies caractéristiques situées à 4.4, 7.2, 8.2, 8.3, 8.8, 9.6, 10.3, 10.9, 11.2 et 12.2 ± 0.2 degrés 2-Thêta.

13 – Formes selon la revendication 1 caractérisées en ce que ce sont des formes hydrates du (2R,3S)-3-ter-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle.

14 – Forme C monohydrate du (2R,3S)-3-ter-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-

7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle selon la revendication 13 caractérisée par un diagramme DRXP présentant des raies caractéristiques situées à 4.3, 6.8, 7.4, 8.6, 10.1, 11.1, 11.9, 12.2, 12.6 et 13.3 $\pm$ 0.2 degrés 2-Thêta.

- 5 15 – Forme C dihydrate du (2R,3S)-3-ter-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle selon la revendication 13 caractérisée par un diagramme DRXP présentant des raies caractéristiques situées à 4.2, 6.9, 7.5, 8.4, 9.9, 10.9, 11.7, 12.3, 12.6 et 13.2 $\pm$ 0.2 degrés 2-Thêta.
- 10 16 – Procédé de préparation de la forme anhydre B selon la revendication 3 qui consiste à chauffer entre 100 et 110°C sous vide ou balayage d'azote la forme A solvat à l'acétone, de préférence pendant au moins 9 heures puis retour à température ambiante.
- 15 17 – Procédé de préparation de la forme anhydre C selon la revendication 4 par maturation de la forme A solvat à l'acétone ou de la forme anhydre B dans l'eau suivie d'un séchage jusqu'à environ 50°C puis maintien à température ambiante à une humidité relative inférieure à 5%.
- 20 18 – Procédé de préparation de la forme anhydre D selon la revendication 5 par maturation à température ambiante de la forme A solvat à l'acétone dans l'éthanol et séchage sous azote ou sous vide.
- 19 – Procédé de préparation de la forme anhydre D selon la revendication 5 par cristallisation à température ambiante de la forme A solvat à l'acétone dans une huile suivie d'un rinçage avec un alcane.
- 25 20 – Procédé de préparation de la forme anhydre D selon la revendication 5 par cristallisation pendant environ 48 heures à température ambiante d'une solution du (2R,3S)-3-ter-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle dans un mélange de polysorbate 80 pH 3.5, d'éthanol et d'eau (de préférence un mélange 25/25/50).
- 30 21 – Procédé de préparation de la forme anhydre E selon la revendication 6 par maturation de la forme A solvat à l'acétone dans l'éthanol de façon à former

intermédiairement une forme éthanolique qui est ensuite désolvatée sous balayage d'azote ou par chauffage à environ 100°C pendant 2 heures puis retour à température ambiante.

- 22 – Procédé de préparation de la forme anhydre F selon la revendication 7
- 5 par désolvatation de l'hétéro-solvat éthanol/eau à 120°C sous atmosphère d'azote pendant 24 heures puis maintien à une humidité relative de 0% à température ambiante.

FIGURE 1 – ACD forme anhydre D

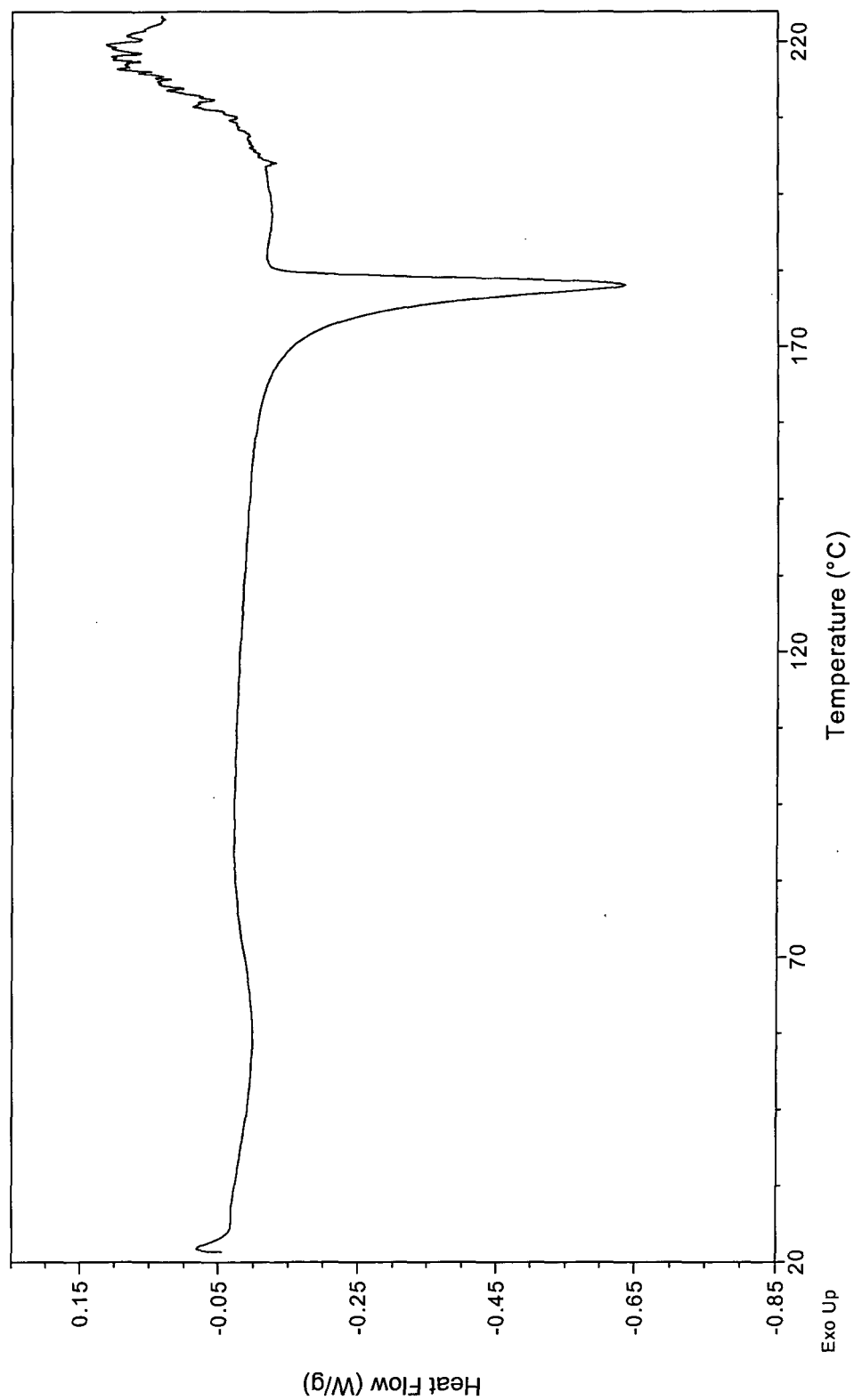


FIGURE 2 – DRXP forme anhydre D

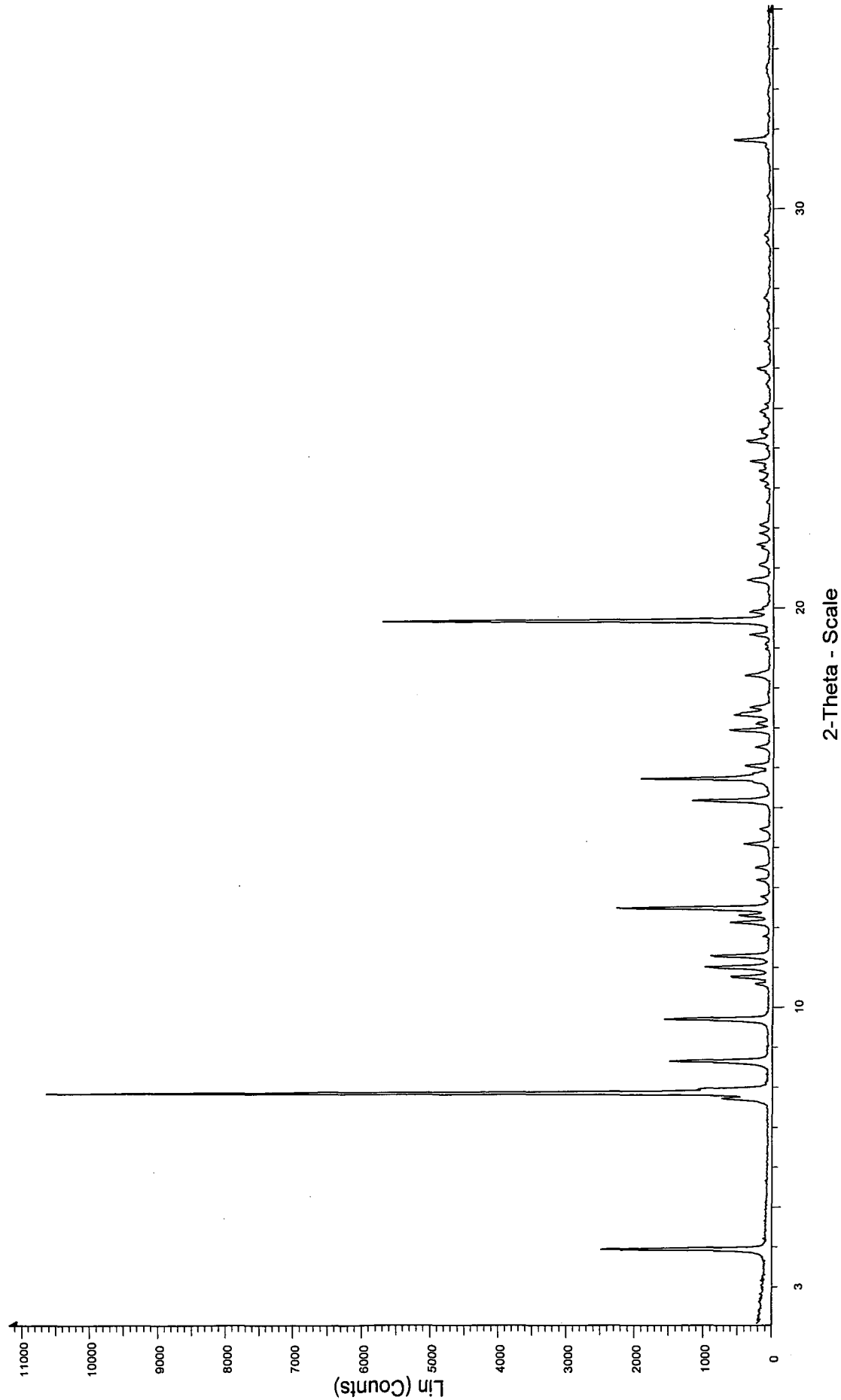


FIGURE 3 – Spectre IRTF forme anhydre D

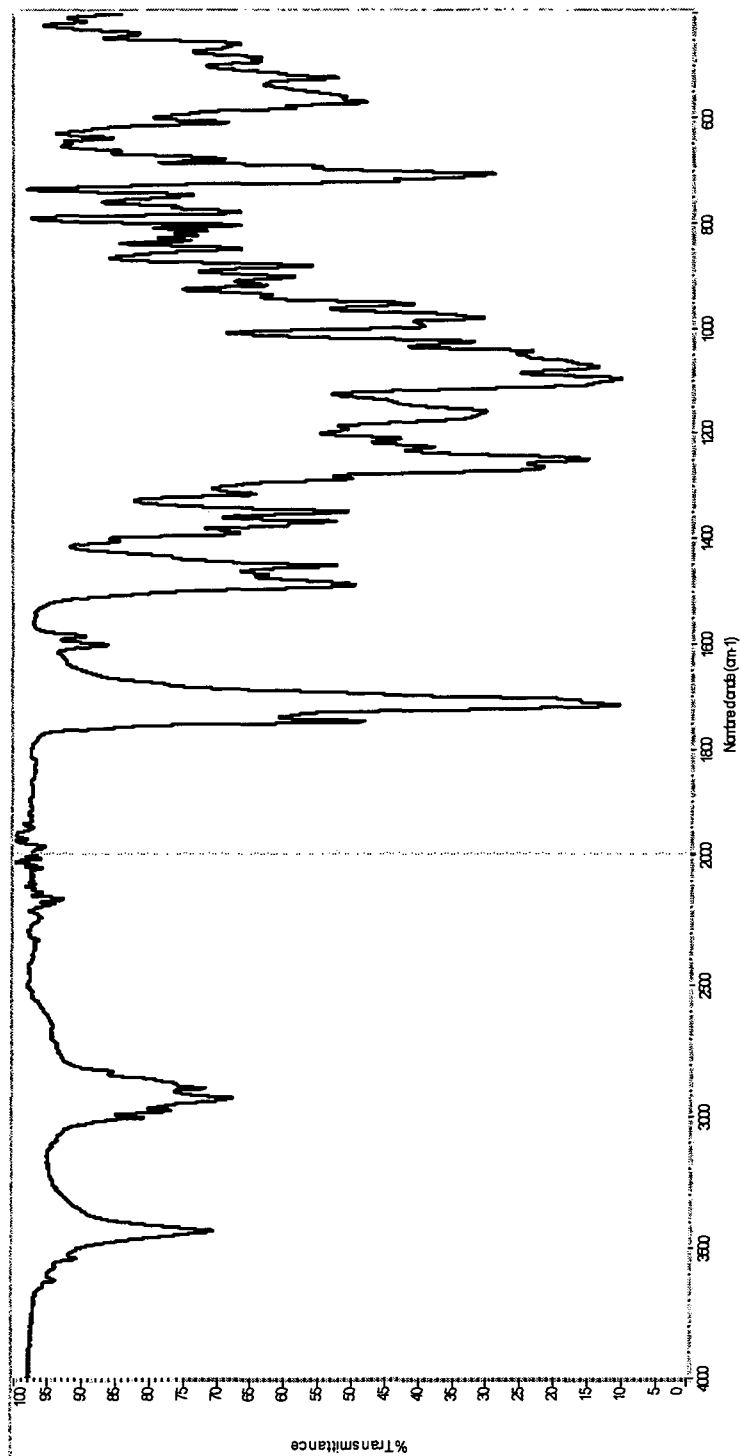


FIGURE 4 – DRXP forme éthanolate D

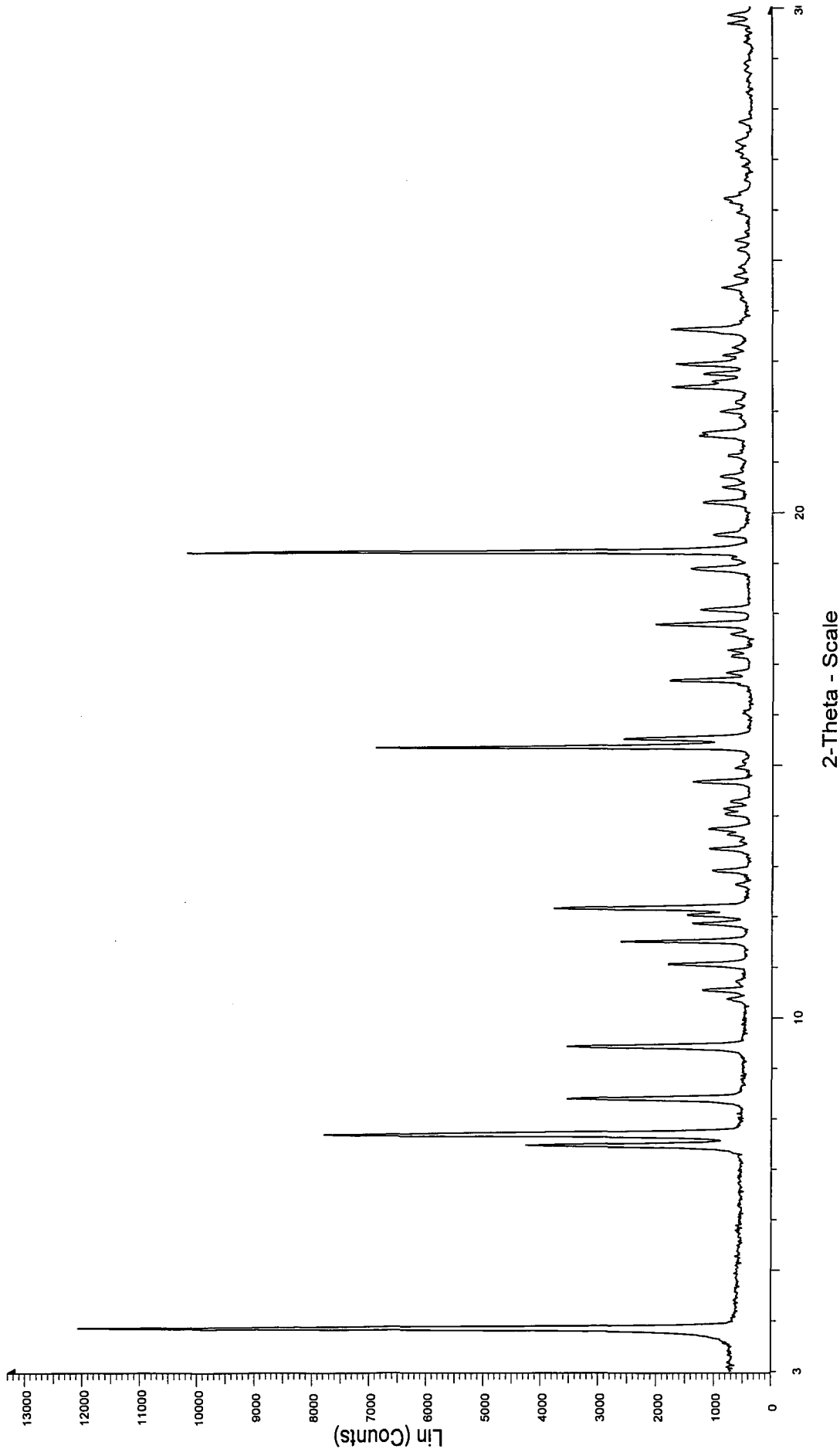
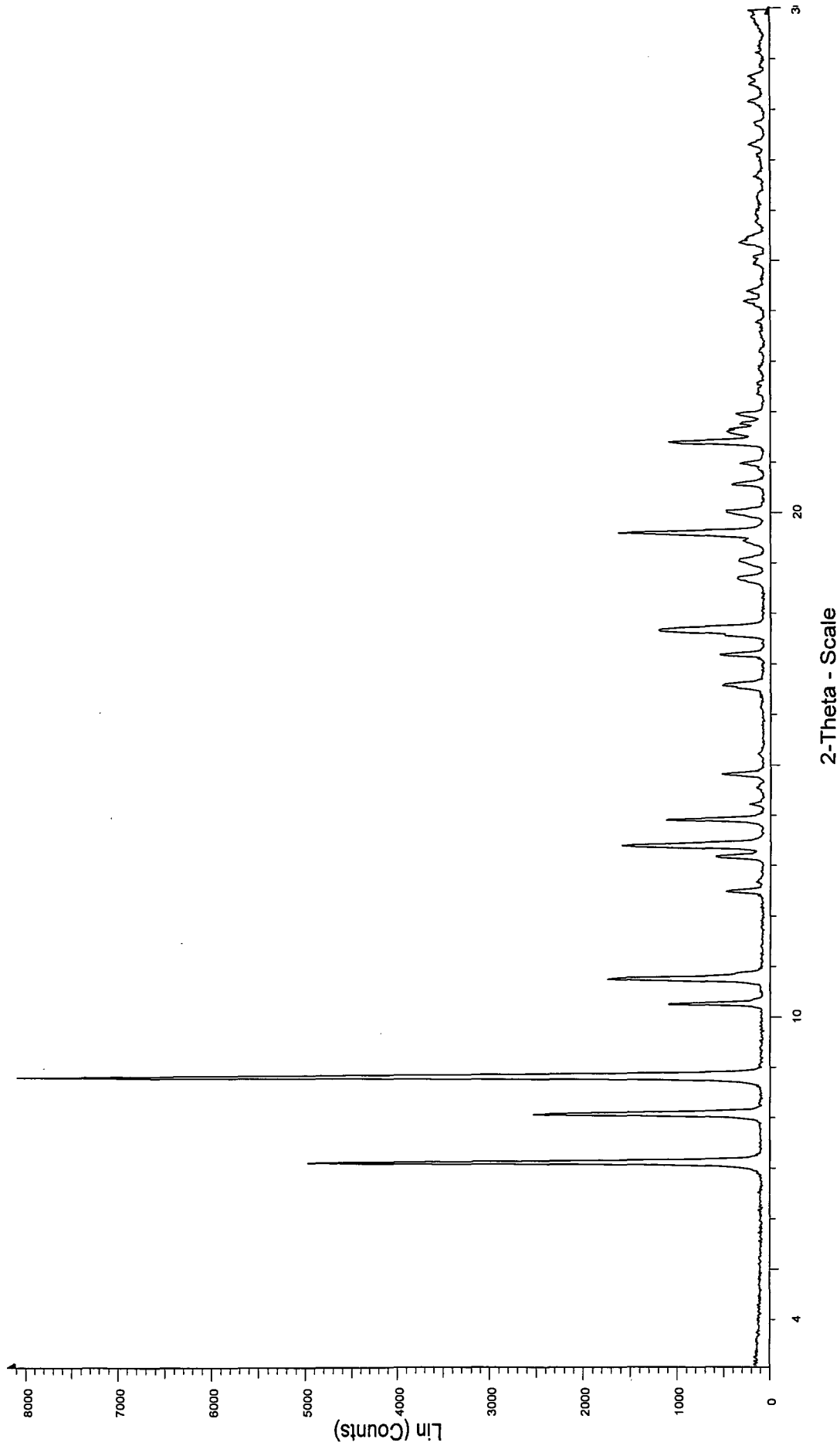


FIGURE 5 – DRXP forme éthanolate E



**FORMAS CRISTALINAS DEL DIMETOXI-DOCETAXEL Y SUS
PROCEDIMIENTOS DE PREPARACION**

La presente invención se refiere a formas cristalinas de dimetoxi-docetaxel o
5 (2R,3S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2 α -
benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo, y a sus
procedimientos de preparación.

El (2R,3S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de
4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxo-tax-11-en-
10 13 α -ilo presenta propiedades anticancerosas y antileucémicas notables.

El (2R,3S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de
4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxo-tax-11-en-
13 α -ilo se prepara de acuerdo con el procedimiento que se describe más
particularmente en la solicitud internacional PCT WO 96/30355 o en la solicitud
15 internacional PCT WO 99/25704. Según el procedimiento descrito en esas
solicitudes, el producto no está cristalizado ni caracterizado.

Se ha encontrado que el solvato acetónico de (2R,3S)-3-*terc*-
butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-
epoxi-1-hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo (llamado forma A) estaba
20 perfectamente determinado y caracterizado según la patente publicada bajo el número
WO2005/028462.

La presente invención se refiere a nuevas formas cristalinas con excepción de
la forma acetato solo conocida hasta la fecha.

De acuerdo con la presente invención se ha encontrado ahora que algunas
25 formas anhidras, algunos solvatos -o heterosolvatos- etanólicos y formas hidratadas
están perfectamente caracterizados desde un punto de vista de su estructura física y
química.

De acuerdo con la invención, entre las formas anhidras de (2R,3S)-3-*terc*-
butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-
30 epoxi-1-hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo se han identificado cinco
formas diferentes, entre los solvatos -o heterosolvatos- etanólicos de (2R,3S)-3-*terc*-
butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-
epoxi-1-hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo se han identificado cuatro

formas diferentes, y entre los hidratos de (2R,3S)-3-**terc**-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo se han identificado dos formas diferentes.

5 Las cinco formas anhidras identificadas se han obtenido de acuerdo con los procedimientos siguientes:

- 10 - La forma anhidra B por un procedimiento que consiste en calentar entre 100 y 110°C a vacío o bajo barrido de nitrógeno la forma acetónica o forma A obtenida de acuerdo con la patente mencionada anteriormente. Ese tratamiento se realiza preferentemente durante al menos 9 horas antes de volver a la temperatura ambiente sin inducir degradación química. Su punto de fusión por ACD es aproximadamente 150°C. El diagrama DRXP de la forma anhidra B presenta líneas características situadas a 7,3, 8,1, 9,8, 10,4, 11,1, 12,7, 13,1, 14,3, 15,4 y $15,9 \pm 0,2$ grados 2-Theta.
- 15 - La forma anhidra C se obtiene por maduración (transformación lenta) de la forma A solvato de acetona, o de la forma anhidra B, en agua seguido por secado hasta 50°C aproximadamente y mantenimiento entre 0 y 5% de HR a temperatura ambiente. Su punto de fusión por ACD es aproximadamente 146°C. El diagrama DRXP de la forma anhidra C presenta líneas características situadas a 4,3, 6,8, 7,4, 8,7, 10,1, 11,1, 11,9, 12,3, 12,6 y $13,1 \pm 0,2$ grados 2-Theta. Es, entre las diferentes formas anhidras, la menos estable de todas las formas descritas en la presente invención. Evoluciona en presencia de una humedad relativa superior a 5% hacia una forma hidratada.
- 20 - La forma anhidra D se obtiene según un primer procedimiento por cristalización de la forma A en un aceite (especialmente Mygliol) seguido de un lavado con un alcano, por ejemplo heptano, el segundo procedimiento de preparación consiste en dejar cristalizar durante 48 horas aproximadamente una disolución de (2R,3S)-3-**terc**-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo en una mezcla de polisorbato 80 pH 3,5, de etanol y de agua (de preferencia una mezcla 25/25/50). Su punto de fusión por ACD es aproximadamente 175°C (cf. Figura 1) y resulta ser el más elevado de todas las formas anhidras aisladas. El diagrama DRXP de la forma anhidra D (cf. Figura 2) presenta líneas características situadas a 3,9, 7,7, 7,8, 7,9, 8,6, 9,7, 10,6, 10,8, 11,1 et $12,3 \pm 0,2$ grados 2-Theta. El espectro IRTF de la forma anhidra D presenta bandas características situadas a 979, 1072, 1096,
- 25
- 30
- 35

1249, 1488, 1716, 1747, $3436 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ (cf. Figura 3). Es la forma anhidra más estable entre todas las formas descritas en la presente invención.

- 5 - La forma anhidra E se obtiene a temperatura ambiente por maduración de la forma acetónica o forma A en etanol de manera que se produce una forma intermedia etanólica que se desolvata después bajo barrido de nitrógeno o por calentamiento a aproximadamente 100°C durante 2 horas. Su punto de fusión por ACD es aproximadamente 157°C . El diagrama DRXP de la forma anhidra E presenta líneas características situadas a 7,1, 8,1, 8,9, 10,2, 10,8, 12,5, 12,7, 13,2, 13,4 y $13,9 \pm 0,2$ grados 2-Theta.
- 10 - La forma anhidra F se obtiene por desolvatación del heterosolvato etanol/agua a 120°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 24 horas, después mantenimiento en ambiente seco a 0% de HR a temperatura ambiente. Su punto de fusión por ACD es aproximadamente 148°C . El diagrama DRXP de la forma anhidra F presenta líneas características situadas a 4,4, 7,2, 8,2, 8,8, 9,6, 10,2, 10,9, 11,2, 15 12,1 y $12,3 \pm 0,2$ grados 2-Theta.

Las formas cristalinas identificadas en forma de solvato o de hetero-solvato de etanol son cuatro:

- 20 - La forma etanolato B se obtiene a temperatura ambiente por mantenimiento de la forma anhidra B en atmósfera saturada de vapores de etanol. El diagrama DRXP de la forma etanolato B presenta líneas características situadas a 7,3, 7,8, 8,8, 10,2, 12,6, 12,9, 13,4, 14,2, 14,7 y $15,1 \pm 0,2$ grados 2-Theta.
- La forma etanolato D se obtiene a temperatura ambiente manteniendo la forma anhidra D en atmósfera saturada de vapores de etanol. El diagrama DRXP de la forma etanolato D (cf. Figura 4) presenta líneas características situadas a 25 3,8, 7,5, 7,7, 8,4, 9,4, 10,3, 10,5, 11,1, 11,5 y $11,9 \pm 0,2$ grados 2-Theta.
- La forma etanolato E se obtiene a temperatura ambiente por maduración de la forma acetónica A en etanol. El diagrama DRXP de la forma etanolato E (cf. Figura 5) presenta líneas características situadas a 30 7,1, 8,1, 8,8, 10,2, 10,7, 12,5, 13,2, 13,4, 13,9 y $14,2 \pm 0,2$ grados 2-Theta.
- La forma F hetero-solvato etanol/agua se obtiene manteniendo la forma B en una cantidad mínima de etanol a reflujo y enfriamiento lento a temperatura y humedad relativa ambientes. El diagrama DRXP de la forma F hetero-solvato

etanol/agua presenta líneas características situadas a 4,4, 7,2, 8,2, 8,3, 8,8, 9,6, 10,3, 10,9, 11,2 y $12,2 \pm 0,2$ grados 2-Theta.

Las formas cristalinas identificadas en forma de hidrato son dos:

- 5 - Las formas C monohidratos se obtienen a temperatura ambiente manteniendo la forma anhidra C en una atmósfera que contiene al menos 10% de humedad relativa. El diagrama DRXP de la forma monohidrato presenta líneas características situadas a 4,3, 6,8, 7,4, 8,6, 10,1, 11,1, 11,9, 12,2, 12,6 y $13,3 \pm 0,2$ grados 2-Theta.
- 10 - La forma C dihidrato se obtiene a temperatura ambiente manteniendo la forma anhidra C en una atmósfera que contiene al menos 60% de humedad relativa. El diagrama DRXP de la forma C dihidrato presenta líneas características situadas a 4,2, 6,9, 7,5, 8,4, 9,9, 10,9, 11,7, 12,3, 12,6 y $13,2 \pm 0,2$ grados 2-Theta.

- 15 Se han preparado otros solvatos, no etanólicos, de la forma B como particularmente los obtenidos con los disolventes siguientes: diclorometano, éter diisopropílico, n-propanol, isopropanol, tolueno, metilisobutilcetona, tetrahidrofurano, dimetilformamida, acetato de etilo ...

La presente invención se describirá de manera más completa por medio de los ejemplos siguientes, que no deben considerarse como limitativos de la invención.

- 20 Condiciones experimentales de análisis:

Análisis Calorimétrico Diferencial (ACD):

- 25 Las medidas se han realizado en un analizador térmico DSC2010 T.A. Instruments. La muestra se somete a una programación de temperatura de 25°C a 225°C con una velocidad de calentamiento de 5°C/min. El producto se coloca en una cápsula de aluminio engastada y la cantidad de producto analizado está comprendida entre 2 y 5 mg. A nivel del recinto del horno se utiliza un barrido constante de nitrógeno de 55 mL/min.

Difracción de rayos X por muestras en polvo (DRXP):

- Los análisis se han realizado en un difractómetro Panalytical X'Pert Pro que presenta un montaje en reflexión con geometría de enfoque de tipo Bragg-Brentano (θ - 2θ). El
- 5 producto analizado se deposita en capa delgada sobre un monocristal de silicio. Un tubo con anticátodo de cobre (45kV/40mA) proporciona una radiación incidente de $\text{Cu K}\alpha_1$ ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$). El haz se colima por medio de rendijas de Sollers que mejoran el paralelismo y rendijas variables que limitan la difusión. Un detector X'Celerator completa el dispositivo. Las características de registro de los diagramas
- 10 son las siguientes: barrido de 2 a 30 grados de 2θ , tiempo de recuento de 100 a 500 segundos por paso con un paso de $0,017^\circ$.

Espectroscopía Infrarroja de Transformada de Fourier (IRTF):

- 15 Las muestras sólidas se han analizado mediante un espectrómetro Nicolet de tipo Nexus. El análisis se realiza por reflexión total atenuada (ATR) mediante un accesorio Smart Orbit de la sociedad Thermo (accesorio ATR mono-reflexión con cristal de diamante). La región espectral barrida está comprendida entre 4000 y 400 cm^{-1} con una resolución de 2 cm^{-1} y 20 barridos acumulados.

20

Ejemplo 1

- Se hacen dos pruebas de disolución de aproximadamente 550 mg de (2R,3S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo en 14 g de Miglyol
- 25 812 Neutraloil Sasol. Se pone en agitación magnética a 500 vueltas por minuto durante 24 horas a temperatura ambiente.

Después de una semana las muestras se filtran a vacío y se lavan con heptano. Cada muestra se analiza por DRXP para confirmación de la forma obtenida. Después de filtrar se obtienen entre 300 y 350 mg de forma anhidra D.

Ejemplo 2

- Se disuelven aproximadamente 3 g de (2R,3S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo en una mezcla de 50 mL de etanol + 50 mL de Polisorbato 80 a pH 3,5. Se añaden 100 mL de agua a la mezcla anterior y el conjunto se homogeneiza. Después de 48 horas de almacenamiento a temperatura ambiente aparecen cristales de la forma anhidra D. La cantidad de producto cristalizado recuperada por filtración es aproximadamente 2,45 g.

- Se ha realizado un estudio de estabilidad comparativa entre la forma A solvato de acetona y la forma anhidra D. La comparación de los análisis DRXP realizados sobre las formas A y D desde la producción y tras mantenimiento un mes a 40°C conduce a los resultados siguientes:

- Forma A: desolvatación parcial conducente a la obtención de una mezcla de las formas A solvato de acetona y B anhidra.
- 15 - Forma D: ninguna evolución detectada después de un mes de mantenimiento a 40°C.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Solicitud Divisional)

1. Formas cristalinas de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxotax-11-en-13 α -ilo, caracterizadas porque son formas solvato etanólico, heterosolvato o hidrato.
2. Formas cristalinas de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxotax-11-en-13 α -ilo, caracterizadas porque son formas solvato etanólico o heterosolvato.
3. Forma etanolato B de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxotax-11-en-13 α -ilo según la Reivindicación 2, caracterizada por un diagrama DRX que presenta líneas características localizadas en 7.3, 7.8, 8.8, 10.2, 12.6, 12.9, 13.4, 14.2, 14.7 y 15.1 ± 0.2 grados 2-Theta.
4. Forma etanolato D de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxotax-11-en-13 α -ilo según la Reivindicación 2, caracterizada por un diagrama DRX que presenta líneas características localizadas en 3.8, 7.5, 7.7, 8.4, 9.4, 10.3, 10.5, 11.1, 11.5 y 11.9 ± 0.2 grados 2-Theta.
5. Forma etanolato E de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxotax-11-en-13 α -ilo según la Reivindicación 2, caracterizada por un diagrama DRX que presenta líneas características localizadas en 7.1, 8.1, 8.8, 10.2, 10.7, 12.5, 13.2, 13.4, 13.9 y 14.2 ± 0.2 grados 2-Theta.
6. Forma F heterosolvato etanol/agua de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxotax-11-en-13 α -ilo según la Reivindicación 2, caracterizada por un diagrama DRX que presenta líneas características localizadas en 4.4, 7.2, 8.2, 8.3, 8.8, 9.6, 10.3, 10.9, 11.2 y 12.2 ± 0.2 grados 2-Theta.

7. Formas cristalinas de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxotax-11-en-13 α -ilo, caracterizadas porque éstas son formas hidratos.

8. Forma C monohidrato de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxotax-11-en-13 α -ilo según la Reivindicación 7, caracterizada por un diagrama DRX que presenta líneas características situadas a 4.3, 6.8, 7.4, 8.6, 10.1, 11.1, 11.9, 12.2, 12.6 y 13.3 $\pm$ 0.2 grados 2-Theta.

9. Forma C dihidrato de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxotax-11-en-13 α -ilo según la Reivindicación 7, caracterizada por un diagrama DRX que presenta líneas características situadas a 4.2, 6.9, 7.5, 8.4, 9.9, 10.9, 11.7, 12.3, 12.6 y 13.2 $\pm$ 0.2 grados 2-Theta.
