

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

07-29765

54. TITULO

FORMAS CRISTALINAS DE UN INHIBIDOR DEL FACTOR XA, PIRAZOLO

-(3,4-c)-PIRIDINA

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/A37 // A61P7/02

71. SOLICITANTE

BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY

DOMICILIO

PRINCETON, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

26/03/2007

FN. 28-04-2007

Publicado

SS

AS: 103.491



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

GOBIERNO DE COLOMBIA
Ministerio de Industria y Comercio
Rad: 07-028785-00000-0000
Fec: 2007-09-26 15:54:26 Imp: 2020 NUEVE CIENTOS
Pag: 11 PATENTE
Ene: 3/8 FASE NACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Fotos: 234

FORMULARIO ÚNICO 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: **BRISTOL - MYERS SQUIBB
COMPANY**Dirección: P.O. Box 4000, Route 206 and Province
Line Road, Princeton, NJ 08543-4000, Estados Unidos
de América

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos

Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono: Fax

E-mail

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**

Dirección: Cra. 7 No. 71-21, Torre B, Piso 4

Teléfono: 744-2200 Fax: 742-2200

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 80 410.337 TP 57492

4

INVENTOR (ES)
(72)Nombre: Margaret M. GLEESON, Gary MCGEORGE, Bang-Chi CHEN, Huijing ZHANG, Mary F.
MALLEY, John D. DIMARCO, Denette K. MURPHY, Xiaotian S. YIN, Steven R. FABIAN, Jasmine M.
GUPTADirección: 121 Lorraine Drive, Berkeley Heights, New Jersey 07922 (US); 1 Coral Court, Franklin
Park, New Jersey 08823 (US); 28 Marion Drive, Plainsboro, New Jersey 08536 (US); 9 Hudnut, Lane,
Belle Mead, New Jersey 08502 (US); 50 Marion Place, Lawrenceville, New Jersey 08848 (US); 16 Neal
Drive, East Brunswick, New Jersey 08816 (US); 29-H Chicopee Drive, Princeton, New Jersey 08540
(US); 18 Paddock Drive, Plainsboro, New Jersey 08536 (US); 15 Periwinkle Drive, Barnegat, New
Jersey 08005 (US); 4203 Twin Oaks Court, Monmouth Junction, New Jersey 08852 (US) (Respectivam.)
Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América (Respectivamente)

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/034512Fecha 27-09-2005Publicación Internacional No. WO 2006/036927 A1Fecha 06-04-20066 Título (54): FORMAS CRISTALINAS DE UN INHIBIDOR DEL FACTOR XA, PIRAZOLO-[3,4-c]-PIRIDINA7 Clasificación Internacional (51) A61K31/439 // A61P31/02

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐(33) País de
Origen

US

US

(32) Fecha

28-09-2004

28-09-2005

(31) Número de Solicitud

60/613.656

11/235.519

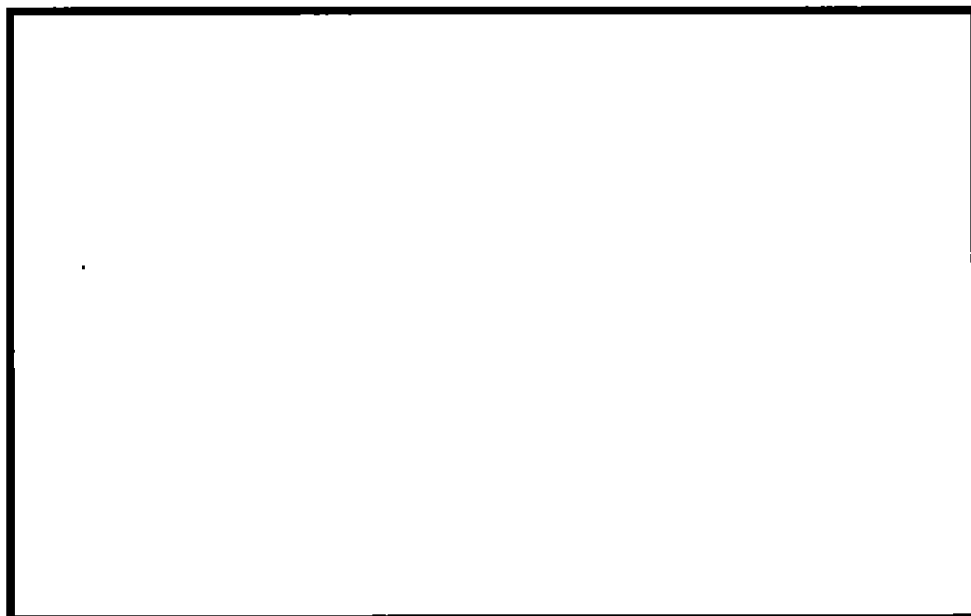
9 Comprobante de pago No. 07-18.601Fecha 28-03-2007

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

2020-F06 (01-11-15)

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$482.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia Autenticada
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Declaraciones Publicadas bajo la Regla PCT 4.17.
- ☒ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar 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 12x12.
- ☐ 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.
- ☒ Otros: Extracto para Publicación y Tarjeta de Archivo Temático
Documentos PCT
Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:

C.C. 80.410.337 de Usaquén T.P. 57492 del C.S.J.

A= 103.481

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RBD: 07-028/85-00000-0000
FEC 2007-03-26 15:00:26 USP. 2020 NUEVE CIENTOS
18.11 PATENTE
LIR: 378 PASADUJUALI
ACT 411 PRESENTACION FOMOS 234

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 18,601
FECHA : MARZO 5 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	950-00110-6	59310738	05/03/2007	36,236,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	\$ 482,000.00

SOM: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Retiro fotos 4, 5 y 6

- Toyotas

- Extructo

X 4

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

PCT

(43) International Publication Date
6 April 2006 (06.04.2006)(10) International Publication Number
WO 2006/036927 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 571/04 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2005/034512

(22) International Filing Date:

27 September 2005 (27.09.2005)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/613,656 28 September 2004 (28.09.2004) US
11/235,519 26 September 2005 (26.09.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GLEESON, Margaret M. [US/US]; 121 Lorraine Drive, Berkeley Heights, New Jersey 07922 (US). MCGEORGE, Gary [GB/US];

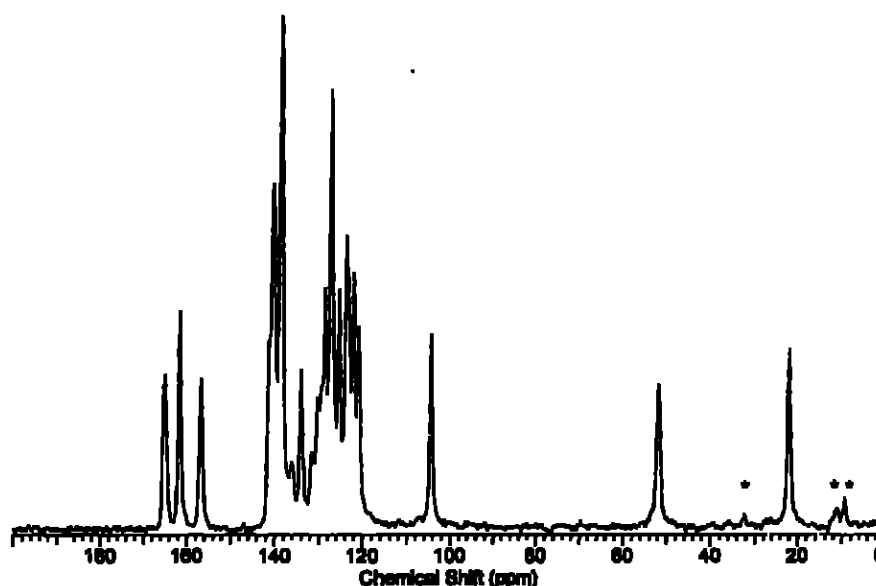
1 Coral Court, Franklin Park, New Jersey 08823 (US). CHEN, Bang-Chi [US/US]; 28 Marlon Drive, Plainsboro, New Jersey 08536 (US). ZHANG, Huiqing [CN/US]; 9 Hudson Lane, Belle Mead, New Jersey 08502 (US). MAILEY, Mary F. [US/US]; 50 Marlon Place, Lawrenceville, New Jersey 08648 (US). DIMARCO, John D. [US/US]; 16 Neal Drive, East Brunswick, New Jersey 08816 (US). MURPHY, Deanna K. [US/US]; 29-H Chicopee Drive, Princeton, New Jersey 08540 (US). YIN, Xiaotian S. [CA/US]; 18 Paddock Drive, Plainsboro, New Jersey 08536 (US). FABIAN, Steven E. [US/US]; 15 Parwinckle Drive, Barnegat, New Jersey 08005 (US). GUPTA, Jasmine M. [IN/US]; 4203 Twin Oaks Court, Monmouth Junction, New Jersey 08852 (US).

(74) Agents: SUN, Jing G. et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, New Jersey 08543-4000 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO,

[Continued on next page]

(54) Title: CRYSTALLINE FORMS OF A PYRAZOLO '3, 4-C' PYRIDINE FACTOR XA INHIBITOR



* indicates spinning sidebands (artifacts)

(57) Abstract: The instant invention provides crystalline forms of 1-(3-chlorophenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)pyridinyl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide and its solvates thereof; processes for the production of such crystalline forms; pharmaceutical compositions comprising such crystalline forms; and methods of treating thromboembolic disorders with such crystalline forms or such pharmaceutical compositions.

WO 2006/036927 A1

8 5



NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, 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, SI, 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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

CRYSTALLINE FORMS OF A PYRAZOLO[3,4-C]PYRIDINE FACTOR Xa INHIBITOR

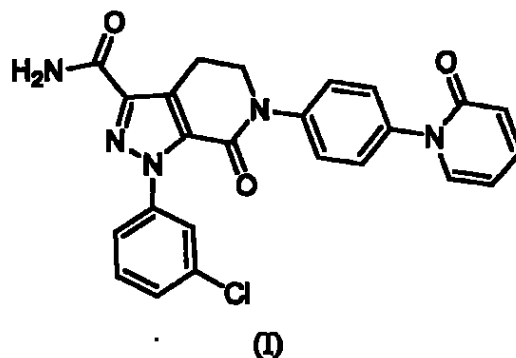
FIELD OF THE INVENTION

[0001] The present invention relates to crystalline forms of 1-(3-chlorophenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)pyridinyl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide and its solvates thereof; processes for the production thereof; pharmaceutical compositions thereof; and methods of treating thromboembolic disorders, therewith.

10 BACKGROUND OF THE INVENTION

[0002] Activated factor Xa, whose major practical role is the generation of thrombin by the limited proteolysis of prothrombin, holds a central position that links the intrinsic and extrinsic activation mechanisms in the final common pathway of blood coagulation. The generation of thrombin, the final serine protease in the pathway to generate a fibrin clot, from its precursor is amplified by formation of prothrombinase complex (factor Xa, factor V, Ca^{2+} and phospholipid). Since it is calculated that one molecule of factor Xa can generate 138 molecules of thrombin (Elodi, S., Varadi, K.: Optimization of conditions for the catalytic effect of the factor IXa-factor VIII Complex: Probable role of the complex in the amplification of blood coagulation. *Thromb. Res.* 1979, 15, 617-629), inhibition of factor Xa may be more efficient than inactivation of thrombin in interrupting the blood coagulation system.

[0003] U.S. Patent Application Publication No. 2003/0191115, which is herein incorporated by reference, discloses 1-(3-chlorophenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)pyridinyl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide (hereinafter referred to as "Compound (I)"): 25



(I)

Compound (I) is a highly potent and selective inhibitor of coagulation Factor Xa and thus is useful in preventing or treating thromboembolic disorders.

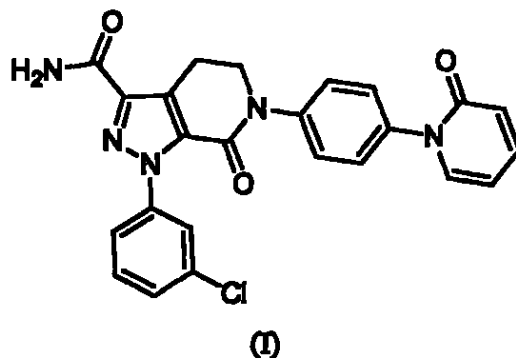
- 5 [0004] Treatment or prevention of the foregoing disorders may be accomplished by administering a therapeutically effective amount of Compound (I) to a human or animal subject in need of such treatment or prevention. The treatment with Compound (I) may be accomplished by its use as a single compound, as a pharmaceutical composition ingredient, or in combination with other therapeutic
- 10 agents. Compound (I) may be administered by oral administration, continuous intravenous infusion, bolus intravenous administration or any other suitable route such that it preferably achieves the desired effect of preventing the Factor Xa induced formation of thrombin from prothrombin.

- [0005] Crystalline forms of Compound (I) have not been known to exist
- 15 previously. There exists a need for crystalline forms which may exhibit desirable and beneficial chemical and physical properties. There also exists a need for reliable and reproducible methods for the manufacture, purification, and formulation of Compound (I) to permit its feasible commercialization. The present invention is directed to these, as well as other important aspects.

20

SUMMARY OF THE INVENTION

[0006] The present invention provides crystalline forms of Compound (I):



5 processes for the production of such forms; pharmaceutical compositions comprising such forms; and methods of treating thromboembolic disorders with such crystalline forms, or such pharmaceutical compositions. Embodiments of these crystalline forms include those characterized herein as Forms N-3, N-1 and N-2, 5SBU-4 and Phases P-1 and P-3. The names used herein to characterize a specific form, e.g. "N-3" etc.,
10 should not be considered limiting with respect to any other substance possessing similar or identical physical and chemical characteristics, but rather it should be understood that these designations are mere identifiers that should be interpreted according to the characterization information also presented herein.

[0007] These and other aspects of the invention will become more apparent
15 from the following detailed description.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[0008] The invention is illustrated by reference to the accompanying drawings described below.

20 [0009] Figure 1 shows C-13 CP-MAS SSNMR spectrum of Form N-3 of crystalline 1-(3-chlorophenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)pyridinyl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide.

[0010] Figure 2 shows the observed (room temperature) powder X-ray diffraction patterns (CuK α λ =1.5418 Å) of Form N-3 of crystalline 1-(3-chlorophenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)pyridinyl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide.
25

- 1/2 9
- [0011] Figure 3 shows calculated (22°C) and experimental (room temperature) powder X-ray diffraction patterns (CuK α λ =1.5418 Å) of Form N-1 of crystalline 1-(3-chlorophenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)pyridinyl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide.
- 5 [0012] Figure 4 shows calculated (22°C) and experimental (room temperature) powder X-ray diffraction patterns (CuK α λ =1.5418 Å) of Form N-2 of crystalline 1-(3-chlorophenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)pyridinyl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide.
- [0013] Figure 5 shows observed (room temperature) powder X-ray diffraction
- 10 pattern (CuK α λ =1.5418 Å) of Phase P-1 of crystalline 1-(3-chlorophenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)pyridinyl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide.
- [0014] Figure 6 shows calculated (22°C) and experimental (room temperature) powder X-ray diffraction patterns (CuK α λ =1.5418 Å) of Form .5SBu-4 of crystalline
- 15 1-(3-chlorophenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)pyridinyl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide.
- [0015] Figure 7 shows differential scanning calorimetry thermogram of Form N-3 of crystalline 1-(3-chlorophenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)pyridinyl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide.
- 20 [0016] Figure 8 shows differential scanning calorimetry thermogram of Form N-1 of crystalline 1-(3-chlorophenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)pyridinyl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide.
- [0017] Figure 9 shows differential scanning calorimetry thermogram of Form N-2 of crystalline 1-(3-chlorophenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)pyridinyl)phenyl]-
- 25 4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide.
- [0018] Figure 10 shows differential scanning calorimetry thermogram of Phase P-1 of crystalline 1-(3-chlorophenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)pyridinyl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide.
- 30 [0019] Figure 11 shows differential scanning calorimetry thermogram of Form .5SBu-4 of crystalline 1-(3-chlorophenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)pyridinyl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide.

10
[0020] Figure 12 shows thermogravimetric analysis thermogram of Form N-3 of crystalline 1-(3-chlorophenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)pyridinyl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide.

5 [0021] Figure 13 shows thermogravimetric analysis thermogram of Form N-1 of crystalline 1-(3-chlorophenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)pyridinyl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide.

[0022] Figure 14 shows thermogravimetric analysis thermogram of Form N-2 of crystalline 1-(3-chlorophenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)pyridinyl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide.

10 [0023] Figure 15 shows thermogravimetric analysis thermogram of Phase P-1 of crystalline 1-(3-chlorophenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)pyridinyl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide.

[0024] Figure 16 shows thermogravimetric analysis thermogram of Form .5SBu-4 of crystalline 1-(3-chlorophenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)pyridinyl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide.

15 [0025] Figure 17 shows observed (room temperature) powder X-ray diffraction pattern (CuK α λ =1.5418 Å) of Phase P-3 of crystalline 1-(3-chlorophenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)pyridinyl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide.

20

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0026] The present invention provides, at least in part, crystalline forms of Compound (I) as a novel material, in particular in pharmaceutically acceptable form. The term "pharmaceutically acceptable", as used herein, refers to those compounds, materials, compositions, and/or dosage forms which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for contact with the tissues of human beings and animals without excessive toxicity, irritation, allergic response, or other problem complications commensurate with a reasonable benefit/risk ratio. In certain preferred embodiments, Compound (I) is in substantially pure form. The term "substantially pure", as used herein, means a compound having a purity greater than about 90% including greater than 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, and 99 weight %, and also including equal to about 100 weight % of Compound (I), based on the weight of the

25
30

H 77

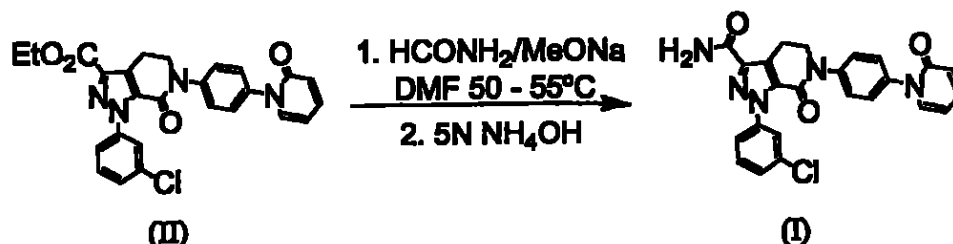
compound. The remaining material comprises other form(s) of the compound, and/or reaction impurities and/or processing impurities arising from its preparation. For example, a crystalline form of Compound (I) may be deemed substantially pure in that it has a purity greater than 90 weight %, as measured by means that are at this time
5 known and generally accepted in the art, where the remaining less than 10 weight % of material comprises other form(s) of Compound (I) and/or reaction impurities and/or processing impurities.

[0027] As used herein "polymorph" refers to crystalline forms having the same chemical composition but different spatial arrangements of the molecules, atoms, and/or ions forming the crystal.
10

[0028] As used herein "solvate" refers to a crystalline form of a molecule, atom, and/or ions that further comprises molecules of a solvent or solvents incorporated into the crystalline structure. The solvent molecules in the solvate may be present in a regular arrangement and/or a non-ordered arrangement. The solvate
15 may comprise either a stoichiometric or nonstoichiometric amount of the solvent molecules. For example, a solvate with a nonstoichiometric amount of solvent molecules may result from partial loss of solvent from the solvate.

[0029] As used herein "amorphous" refers to a solid form of a molecule, atom, and/or ions that is not crystalline. An amorphous solid does not display a definitive
20 X-ray diffraction pattern.

[0030] Compound (I) may be prepared using methods well known to the skilled artisan of organic synthesis, as well as methods taught in commonly assigned Application Publication No. 2003/0191115, U.S. Provisional Applications 60/613,754, 60/637,623, 60/613,943, and 60/613,982 and concurrently filed
25 applications (10066-NP, 10067-NP and 10381-NP), the disclosures of which are hereby incorporated herein by reference, in their entireties.



[0031] Compound (I) is formed from the ethyl ester (II) using formamide and sodium methoxide in DMF at 50°C to 55°C. Ammonium hydroxide is slowly added at 50 to 55°C. The slurry is cooled to 20 to 25° over at least one hour and held at 20 to 25°C for at least one hour. The slurry is then filtered and washed twice with water (WPUR) and once with acetone. The resulting product is then dried under vacuum at 50°C with a nitrogen bleed to form P-1.

[0032] Samples of the crystalline forms may be provided with substantially pure phase homogeneity, indicating the presence of a dominant amount of a single polymorph and optionally minor amounts of one or more other polymorphs. The presence of more than one polymorph in a sample may be determined by techniques such as powder x-ray diffraction (XRPD) or solid state nuclear magnetic resonance spectroscopy (SSNMR). For example, the presence of extra peaks in the comparison of an experimentally measured XRPD pattern with a simulated XRPD pattern may indicate more than one polymorph in the sample. The simulated XRPD may be calculated from single crystal x-ray data. see Smith, D.K., "A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns," Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196, April 1963. Preferably, the crystalline form has substantially pure phase homogeneity as indicated by less than 10%, preferably less than 5 %, and more preferably less than 2 % of the total peak area in the experimentally measured XRPD pattern arising from the extra peaks that are absent from the simulated XRPD pattern. Most preferred is a crystalline form having substantially pure phase homogeneity with less than 1% of the total peak area in the experimentally measured XRPD pattern arising from the extra peaks that are absent from the simulated XRPD pattern.

[0033] Procedures for the preparation of crystalline forms are known in the art. The crystalline forms may be prepared by a variety of methods, including for example, crystallization or recrystallization from a suitable solvent, sublimation,

growth from a melt, solid state transformation from another phase, crystallization from a supercritical fluid, and jet spraying. Techniques for crystallization or recrystallization of crystalline forms from a solvent mixture include, for example, evaporation of the solvent, decreasing the temperature of the solvent mixture, crystal seeding a supersaturated solvent mixture of the molecule and/or salt, freeze drying the solvent mixture, and addition of antisolvents (countersolvents) to the solvent mixture. High throughput crystallization techniques may be employed to prepare crystalline forms including polymorpha.

[0034] Crystals of drugs, including polymorpha, methods of preparation, and characterization of drug crystals are discussed in *Solid-State Chemistry of Drugs*, S.R. Byrn, R.R. Pfeiffer, and J.G. Stowell, 2nd Edition, SSCI, West Lafayette, Indiana, 1999.

[0035] For crystallization techniques that employ solvent, the choice of solvent or solvents is typically dependent upon one or more factors, such as solubility of the compound, crystallization technique, and vapor pressure of the solvent. Combinations of solvents may be employed, for example, the compound may be solubilized into a first solvent to afford a solution, followed by the addition of an antisolvent to decrease the solubility of the compound in the solution and to afford the formation of crystals. An antisolvent is a solvent in which the compound has low solubility. Suitable solvents for preparing crystals include polar and nonpolar solvents.

[0036] In one method to prepare crystals, Compound (I) is suspended and/or stirred in a suitable solvent to afford a slurry, which may be heated to promote dissolution. The term "slurry", as used herein, means a saturated solution of Compound (I), which may also contain an additional amount of Compound (I) to afford a heterogeneous mixture of Compound (I) and a solvent at a given temperature. Suitable solvents in this regard include, for example, polar aprotic solvents, polar protic solvents, and nonpolar solvents, and mixtures of two or more of these.

[0037] Suitable polar aprotic solvents include, for example, acetone, methyl ethyl ketone (MEK), 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone (DMPU), 1,3-dimethyl-2-imidazolidinone (DMI), N-methylpyrrolidinone (NMP), N-methylacetamide, N-methylformamide, acetonitrile (ACN), dimethylsulfoxide

14

(DMSO), propionitrile, ethyl formate, methyl acetate, ethyl acetate, isopropyl acetate (IpOAc), butyl acetate (BuOAc), t-butyl acetate, hexachloroacetone, dioxane, sulfolane, N,N-dimethylpropionamide, nitromethane, nitrobenzene and hexamethylphosphoramide.

- 5 [0038] Suitable polar protic solvents include, for example, alcohols and glycols, such as methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, isopropanol (IPA), 1-butanol (1-BuOH), 2-butanol (2-BuOH), i-butyl alcohol, t-butyl alcohol, 2-nitroethanol, 2-fluoroethanol, 2,2,2-trifluoroethanol, ethylene glycol, 2-methoxyethanol, 2-ethoxyethanol, diethylene glycol, 1-, 2-, or 3-pentanol,
- 10 neo-pentyl alcohol, t-pentyl alcohol, diethylene glycol monomethyl ether, cyclohexanol, benzyl alcohol, phenol and glycerol.
- [0039] Suitable nonpolar solvents include, for example, methyl tertiary butyl ether (MTBE), hexane and heptane.
- [0040] Preferred solvents include, for example, acetone, ACN, DMSO, DMF,
- 15 NMP, MEK, 2-BuOH, IPA, IpOAc, MTBE, and BuOAc.
- [0041] Other solvents suitable for the preparation of slurries of Compound (I), in addition to those exemplified above, would be apparent to one skilled in the art, based on the present disclosure.
- [0042] Seed crystals may be added to any crystallization mixture to promote
- 20 crystallization. As will be clear to the skilled artisan, seeding is used as a means of controlling growth of a particular polymorph or as a means of controlling the particle size distribution of the crystalline product. Accordingly, calculation of the amount of seeds needed depends on the size of the seed available and the desired size of an average product particle as described, for example, in "Programmed cooling of batch
- 25 crystallizers," J. W. Mullin and J. Nyvlt, *Chemical Engineering Science*, 1971, 26, 369-377. In general, seeds of small size are needed to effectively control the growth of crystals in the batch. Seeds of small size may be generated by sieving, milling, or micronizing of larger crystals, or by micro-crystallization of solutions. Care should
- 30 be taken that milling or micronizing of crystals does not result in any change in crystallinity from the desired crystal form (i.e. change to amorphous or to another polymorph).

18 15

[0043] A cooled mixture may be filtered under vacuum, and the isolated solids may be washed with a suitable solvent, such as cold recrystallization solvent, and dried under a nitrogen purge to afford the desired crystalline form. The isolated solids may be analyzed by a suitable spectroscopic or analytical technique, such as SSNMR, DSC, XRPD, or the like, to assure formation of the preferred crystalline form of the product. The resulting crystalline form is typically produced in an amount of greater than about 70 weight % isolated yield, but preferably greater than 90 weight % based on the weight of Compound (I) originally employed in the crystallization procedure. The product may be comilled or passed through a mesh screen to delump the product, if necessary.

[0044] Crystalline forms may be prepared directly from the reaction medium of the final process step for preparing Compound (I). This may be achieved, for example, by employing in the final process step a solvent or mixture of solvents from which Compound (I) may be crystallized. Alternatively, crystalline forms may be obtained by distillation or solvent addition techniques. Suitable solvents for this purpose include any of those solvents described herein, including protic polar solvents such as alcohols, and aprotic polar solvents such as ketones.

[0045] By way of general guidance, the reaction mixture may be filtered to remove any undesired impurities, inorganic salts, and the like, followed by washing with reaction or crystallization solvent. The resulting solution may be concentrated to remove excess solvent or gaseous constituents. If distillation is employed, the ultimate amount of distillate collected may vary, depending on process factors including, for example, vessel size, stirring capability, and the like, by way of general guidance, the reaction solution may be distilled to about {fraction (1/10)} the original volume before solvent replacement is carried out. The reaction may be sampled and assayed to determine the extent of the reaction and the wt % product in accordance with standard process techniques. If desired, additional reaction solvent may be added or removed to optimize reaction concentration. Preferably, the final concentration is adjusted to about 50 wt % at which point a slurry typically results.

[0046] It may be preferable to add solvents directly to the reaction vessel without distilling the reaction mixture. Preferred solvents for this purpose are those which may ultimately participate in the crystalline lattice as discussed above in

connection with solvent exchange. Although the final concentration may vary depending on desired purity, recovery and the like, the final concentration of Compound (I) in solution is preferably about 4% to about 7%. The reaction mixture may be stirred following solvent addition and simultaneously warmed. By way of illustration, the reaction mixture may be stirred for about 1 hour while warming to about 70° C. The reaction is preferably filtered hot and washed with either the reaction solvent, the solvent added or a combination thereof. Seed crystals may be added to any crystallization solution to initiate crystallization.

[0047] The various forms described herein may be distinguishable from one another through the use of various analytical techniques known to one of ordinary skill in the art. Such techniques include, but are not limited to, solid state nuclear magnetic resonance (SSNMR) spectroscopy, X-ray powder diffraction (XRPD), differential scanning calorimetry (DSC), and/or thermogravimetric analysis (TGA).

[0048] Compound (I) may be present in the novel crystalline forms as the neat form, solvate and/or hydrate. A wide variety of solvents may be employed in the preparation of the solvates of Compound (I). Preferred solvents include, for example, polar solvents, including polar protic and polar aprotic solvents. In preferred form, the solvent employed in the preparation include, for example, DMF or acetone, preferably acetone. The ratio of Compound (I) to solvent in the solvates may vary and depends, for example, on the particular solvent selected and the methods for preparing the solvates.

[0049] Three neat crystalline forms, N-3 (also known as P-2), N-1 and N-2 (also known as P-4), a desolvated phase, P-1, and a hemi sec-BuOH solvate Form .5SBu-4 have been identified.

[0050] Form N-3 is a neat, crystalline and nonhygroscopic form. In one aspect of the present invention, Form N-3 of Compound (I) may be characterized by C-13 SSNMR spectrum shown in Figure 1.

[0051] In a different aspect, Form N-3 may be characterized by a powder X-ray diffraction pattern substantially in accordance with that shown in Figure 2.

[0052] In a different aspect, Form N-3 may be characterized by a powder X-ray diffraction pattern comprising the following 2 θ values (CuK α λ = 1.5418 Å): 8.6 $\pm$ 0.2, 11.4 $\pm$ 0.2, 12.3 $\pm$ 0.2 and 15.6 $\pm$ 0.2, at about 22°C.

[0053] In a different aspect, Form N-3 may be characterized by a differential scanning calorimetry thermogram (Figure 7), having a peak onset at about 245-253°C.

[0054] SSNMR and XRPD indexing studies have proven that Form N-3 is a single phase. No significant weight loss was observed up to about 250°C in TGA analysis. Form N-3 form has been shown to be physically stable by accelerated stability studies under the conditions of 40°C/75%RH/Open/4 Weeks and 50°C/Closed/4 Weeks. Form N-3 is non-hygroscopic as indicated by moisture sorption and desorption studies in which 0.4% moisture sorption was observed up to 95% RH at 25°C and no hysteresis was observed. Form N-3 has the tendency to form small primary particles (<10 µm) of the shape of needles or rods. Form N-3 is thermodynamically more stable than polymorphs N-1 and N-2 at 25°C to 60°C.

[0055] Form N-1 is a neat crystalline form crystallized from heptane/2-butanol at about 60°C. In one aspect of the present invention, Form N-1 of Compound (I) may be characterized by unit cell parameters substantially equal to the following:

Cell dimensions: $a = 44.272(1) \text{ \AA}$
 $b = 14.3594(4) \text{ \AA}$
 $c = 20.9164(6) \text{ \AA}$
 $\beta = 109.36(1)$

Space group C2/c

Molecules/asymmetric unit 3

wherein the crystalline form is at about +22°C.

[0056] In a different aspect, Form N-1 may be characterized by fractional atomic coordinates substantially as listed in Table 3.

[0057] In a different aspect, Form N-1 may be characterized by fractional atomic coordinates substantially as listed in Table 3a.

[0058] In a different aspect, Form N-1 may be characterized by a powder X-ray diffraction pattern substantially in accordance with that shown in Figure 3.

[0059] In a different aspect, Form N-1 may be characterized by a powder X-ray diffraction pattern comprising the following 2θ values (CuKα λ= 1.5418 Å): 4.3 ± 0.2, 10.1 ± 0.2, 14.3 ± 0.2 and 17.1 ± 0.2, at about 22°C.

[0060] Form N-1 is physically unstable as indicated by the significant change in XRPD patterns of the stability samples stressed under the conditions of 40°C/75%RH/Open/4 Weeks and 50°C/Closed/4 Weeks. Form N-1 undergoes a solid-state transition at about 90°C as evidenced by hot-stage microscopy studies and
 5 converts to Form N-2 at about 90°C which is confirmed by single crystal XRPD studies. Thermal analysis by DSC (Figure 8) and TGA show a small exotherm at about 113°C, which is attributed to the solid-state transition to Form N-2, followed by a melting endotherm at about 255 to about 259°C similar to the melting range for Form N-2.

10 [0061] Form N-2 is a neat crystalline form and its single crystals can be obtained from a partial melt of Form N-1 or Form N-3 at about 250°C. The bulk powder of N-2 can be prepared by heating P-1 solid at about 230°C. In one aspect of the present invention, Form N-2 of Compound (I) may be characterized by unit cell parameters substantially equal to the following:

15 Cell dimensions: $a = 26.004(1) \text{ \AA}$
 $b = 4.063(1) \text{ \AA}$
 $c = 22.653(1) \text{ \AA}$
 $\beta = 115.95(1)$

Space group Pc

20 Molecules/asymmetric unit 2

wherein the crystalline form is at about +22°C.

[0062] In a different aspect, Form N-2 may be characterized by fractional atomic coordinates substantially as listed in Table 4.

[0063] In a different aspect, Form N-2 may be characterized by a powder X-ray diffraction pattern substantially in accordance with that shown in Figure 4.
 25

[0064] In a different aspect, Form N-2 may be characterized by a powder X-ray diffraction pattern comprising the following 2θ values ($\text{CuK}\alpha \lambda = 1.5418 \text{ \AA}$): 8.8 ± 0.2 , 11.4 ± 0.2 , 13.9 ± 0.2 , 15.7 ± 0.2 and 22.4 ± 0.2 , at about 22°C.

[0065] In a different aspect, Form N-2 may be characterized by a differential scanning calorimetry thermogram (Figure 9), having a peak onset at about 254-258°C.
 30

[0066] A stability study indicated that Form N-2 was physically stable and no significant physical changes were observed for the Form N-2 samples stored under the

stressed conditions of 40°C/75%RH/Open for 5 Weeks and 50°C/Closed for 4 Weeks. A moisture sorption and desorption study indicated that Form N-2 is nonhygroscopic and no significant moisture adsorption (~1.2% moisture adsorption at 90% RH at 25°C) was observed in this study. It has also been shown that N-2 is
5 thermodynamically less stable than polymorph N-3 and converts to N-3 in slurry at 25 and 60°C.

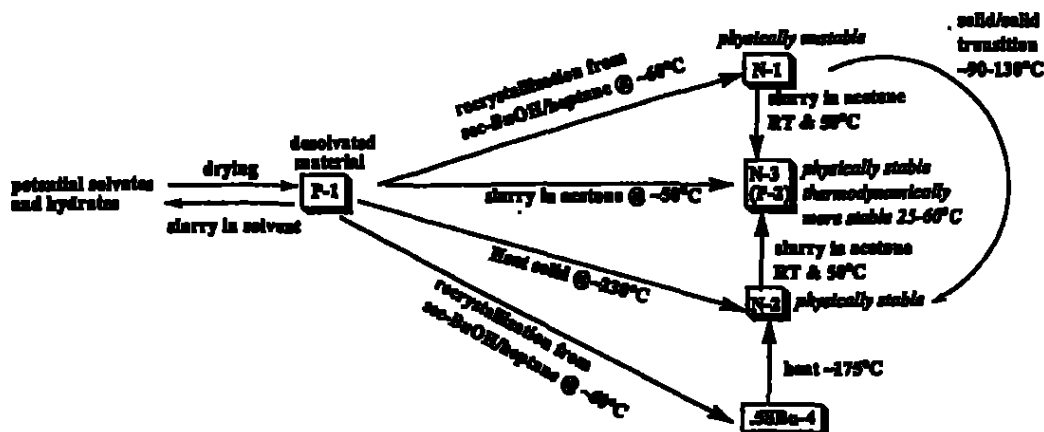
[0067] P-1 is a desolvated phase obtained by drying the initial material (potential solvates) crystallized from the reaction mixture. P-1 has never been observed in slurry, and therefore there is no evidence to support assignment of P-1 as
10 a single and neat phase that is crystallized directly from the reaction mixture. SSNMR studies suggest that P-1 may not be a single phase material. P-1 converts to Form N-3 in solvents (e.g., acetone) and to a number of potential solvates in slurry in different solvent systems. P-1 can also convert to Form N-2 upon heating at 230°C in solid state. P-1 is physically unstable as indicated by accelerated stability studies in
15 which significant physical change has been observed by XRPD assay (Figure 5) for the samples stressed for 3 weeks under the condition of 40°C/75%RH/Open. DSC thermal analysis (Figure 10) shows that P-1 melts at ~223°C, recrystallizes to Form N-2 at ~225°C, which subsequently melts between 255-259°C. A moisture sorption and desorption study of the P-1 material showed ~16% weight gain on adsorption to
20 90% RH, indicating P-1 is hygroscopic.

[0068] In one aspect, P-1 may be characterized by a powder X-ray diffraction pattern substantially in accordance with that shown in Figure 5.

[0069] In a different aspect, P-1 may be characterized by a powder X-ray diffraction pattern comprising the following 2θ values (CuK α λ = 1.5418 Å): 5.5 ±
25 0.2, 11.1 ± 0.2, 15.4 ± 0.2, 16.8 ± 0.2, at about 22°C.

[0070] Scheme 1 illustrates the conversion of different crystalline forms of Compound (I) under certain conditions.

Scheme 1



- [0071] P-1 converts to Form N-3, the thermodynamically more stable neat form readily in slurry in different solvents (e.g., acetone, ACN, DMSO/MTBE) at about 50°C. A Good Laboratory Practice batch (~550 g) of Form N-3 has been manufactured successfully by converting P-1 material using a slurry method in acetone at about 50°C. Acetone slurries of Form P-1 spiked at about 50°C with 1% water still yield Form N-3, but the slurries spiked with 5% and 10% water result in P-3 (solvated) material. P-1 also converts to Form N-2, a physically stable neat form upon heating at about 230°C in solid state. Form N-2, in turn, converts to Form N-3 readily in slurry in acetone at RT or about 50°C. The hemi sec BuOH solvate, form .5SBU-4, converts to form N-2 upon heating. Recrystallization of P-1 at dilute concentration in sec-butanol / heptane (1:2) at about 60°C provides Form N-1, an unstable neat form which also converts to N-3 readily in slurry in acetone. Form N-1 also undergoes a solid state transition to Form N-2 upon heating at about 90 to 130°C. In addition, P-1 converts to potential solvate / hydrate forms by slurrying in different solvent systems, e.g., MeOH / EtOAc, DMF / H₂O, DMSO / H₂O, NMP / H₂O at room temperature or at about 50°C. The fact that P-1, Form N-1 and Form N-2 all convert to Form N-3 in slurry confirms that Form N-3 is the thermodynamically more stable polymorph at room temperature to 60°C and a preferred form.

[0072] In a different aspect, Form .5SBu-4 of Compound (I) may be characterized by unit cell parameters substantially equal to the following:

Cell dimensions: $a = 10.688(1) \text{ \AA}$
 $b = 15.006(2) \text{ \AA}$
 $c = 16.041(2) \text{ \AA}$
 $\alpha = 85.51(1)$
 $\beta = 83.15(1)$
 $\gamma = 74.13(1)$

Space group P-1

10 Molecules/asymmetric unit 2

wherein the crystalline form is at about +22°C.

[0073] In a different aspect, Form .5SBu-4 may be characterized by fractional atomic coordinates substantially as listed in Table 5.

[0074] In a different aspect, Form .5SBu-4 may be characterized by fractional
 15 atomic coordinates substantially as listed in Table 5a.

[0075] In a different aspect, Form .5SBu-4 may be characterized by a powder X-ray diffraction pattern substantially in accordance with that shown in Figure 6.

[0076] In a different aspect, Form .5SBu-4 may be characterized by a powder X-ray diffraction pattern comprising the following 2θ values ($\text{CuK}\alpha \lambda = 1.5418 \text{ \AA}$):
 20 6.1 ± 0.2 , 8.1 ± 0.2 , 12.9 ± 0.2 , 13.4 ± 0.2 and 18.5 ± 0.2 , at about 22°C.

[0077] In a different aspect, Form .5SBu-4 may be characterized by a differential scanning calorimetry thermogram (Figure 11) having a peak at about 150-200°C.

[0078] In a different aspect, Form .5SBu-4 may be characterized by a thermal
 25 gravimetric analysis curve (Figure 16) having a weight loss of about 7.5 % at about 200°C.

[0079] P-3 represents a family of solvated phases with similar powder patterns and therefore similar crystal structures. P-3 crystallized from various solvents (e.g. ETOH, ME OH, ETOAC) convert to P-1 upon isolation and drying at elevated
 30 temperatures. In such cases, P-3 has only been observed in the slurry. P-3 crystallized from other solvents (e.g DMF/water, NMP/water) remains P-3 after isolation and drying.

24 22

[0080] In one aspect, P-3 may be characterized by a powder X-ray diffraction pattern substantially in accordance with that shown in Figure 17.

[0081] In a different aspect, P-3 may be characterized by a powder X-ray diffraction pattern comprising the following 2 θ values (CuK α λ = 1.5418 Å): 4.9 $\pm$ 0.8, 5.6 $\pm$ 0.8, 9.8 $\pm$ 0.8, 15.4 $\pm$ 0.8, 17.0 $\pm$ 0.8 and 23 $\pm$ 0.8, at about 22°C.

[0082] The crystalline forms of Compound (I) described herein may be formulated into pharmaceutical compositions and/or employed in therapeutic and/or prophylactic methods. These methods include, but are not limited to, the administration of the crystalline compound (I), alone or in combination with one or more other pharmaceutically active agents, including agents that may be useful in the treatment of the disorders mentioned herein.

[0083] "Therapeutically effective amount" is intended to include an amount of the crystalline forms of Compound (I) that is effective when administered alone or in combination to inhibit factor Xa. If Compound (I) is used in combination with another medication, the combination of compounds described herein may result in a synergistic combination. Synergy, as described for example by Chou and Talalay, *Adv. Enzyme Regul.* 1984, 22, 27-55, occurs when the effect of the compounds when administered in combination is greater than the additive effect of the compounds when administered alone as a single agent. In general, a synergistic effect is most clearly demonstrated at suboptimal concentrations of the compounds. Synergy can be in terms of lower cytotoxicity, increased antithrombotic effect, or some other beneficial effect of the combination compared with the individual components.

[0084] As used herein, "treating" or "treatment" cover the treatment of a disease-state in a mammal, particularly in a human, and include: (a) preventing the disease-state from occurring in a mammal, in particular, when such mammal is predisposed to the disease-state but has not yet been diagnosed as having it; (b) inhibiting the disease-state, i.e., arresting its development; and/or (c) relieving the disease-state, i.e., causing regression of the disease state.

[0085] The crystalline forms of Compound (I) and pharmaceutical compositions thereof may be useful in inhibiting Factor Xa. Accordingly, the present invention provides methods for the treatment and/or prevention of thromboembolic disorders in mammals (i.e., factor Xa-associated disorders). In general, a

24 23

thromboembolic disorder is a circulatory disease caused by blood clots (i.e., diseases involving fibrin formation, platelet activation, and/or platelet aggregation). The term "thromboembolic disorders" as used herein includes arterial cardiovascular thromboembolic disorders, venous cardiovascular thromboembolic disorders, and thromboembolic disorders in the chambers of the heart. The term "thromboembolic disorders" as used herein also includes specific disorders selected from, but not limited to, unstable angina or other acute coronary syndromes, atrial fibrillation, first or recurrent myocardial infarction, ischemic sudden death, transient ischemic attack, stroke, atherosclerosis, peripheral occlusive arterial disease, venous thrombosis, deep vein thrombosis, thrombophlebitis, arterial embolism, coronary arterial thrombosis, cerebral arterial thrombosis, cerebral embolism, kidney embolism, pulmonary embolism, and thrombosis resulting from (a) prosthetic valves or other implants, (b) indwelling catheters, (c) stents, (d) cardiopulmonary bypass, (e) hemodialysis, or (f) other procedures in which blood is exposed to an artificial surface that promotes thrombosis. It is noted that thrombosis includes occlusion (e.g. after a bypass) and reocclusion (e.g., during or after percutaneous transluminal coronary angioplasty). The thromboembolic disorders may result from conditions including but not limited to atherosclerosis, surgery or surgical complications, prolonged immobilization, arterial fibrillation, congenital thrombophilia, cancer, diabetes, effects of medications or hormones, and complications of pregnancy. The anticoagulant effect of compounds of the present invention is believed to be due to inhibition of factor Xa or thrombin.

[0086] The methods preferably comprise administering to a patient a pharmaceutically effective amount of the novel crystals of the present invention, preferably in combination with one or more pharmaceutically acceptable carriers and/or excipients. The relative proportions of active ingredient and carrier and/or excipient may be determined, for example, by the solubility and chemical nature of the materials, chosen route of administration and standard pharmaceutical practice.

[0087] The crystalline forms of Compound (I) may be administered to a patient in such oral dosage forms as tablets, capsules (each of which includes sustained release or timed release formulations), pills, powders, granules, elixirs, tinctures, suspensions, syrups, and emulsions. They may also be administered in intravenous (bolus or infusion), intraperitoneal, subcutaneous, or intramuscular form,

all using dosage forms well known to those of ordinary skill in the pharmaceutical arts. They may be administered alone, but generally will be administered with a pharmaceutical carrier selected on the basis of the chosen route of administration and standard pharmaceutical practice.

- 5 [0088] The dosage regimen for the crystalline forms of Compound (I) will, of course, vary depending upon known factors, such as the pharmacodynamic characteristics of the particular agent and its mode and route of administration; the species, age, sex, health, medical condition, and weight of the recipient; the nature and extent of the symptoms; the kind of concurrent treatment; the frequency of
- 10 treatment; the route of administration, the renal and hepatic function of the patient, and the effect desired. A physician or veterinarian can determine and prescribe the effective amount of the drug required to prevent, counter, or arrest the progress of the thromboembolic disorder. Several unit dosage forms may be administered at about the same time. The dosage of the crystalline form of Compound (I) that will be most
- 15 suitable for prophylaxis or treatment may vary with the form of administration, the particular crystalline form of the compound chosen and the physiological characteristics of the particular patient under treatment. Broadly, small dosages may be used initially and, if necessary, increased by small increments until the desired effect under the circumstances is reached.
- 20 [0089] By way of general guidance, in the adult, suitable doses may range from about 0.001 to about 1000 mg/Kg body weight, and all combinations and subcombinations of ranges and specific doses therein. Preferred doses may be from about 0.01 to about 100 mg/kg body weight per day by inhalation, preferably 0.1 to 70, more preferably 0.5 to 20 mg/Kg body weight per day by oral administration, and
- 25 from about 0.01 to about 50, preferably 0.01 to 10 mg/Kg body weight per day by intravenous administration. In each particular case, the doses may be determined in accordance with the factors distinctive to the subject to be treated, such as age, weight, general state of health and other characteristics which can influence the efficacy of the medicinal product. The crystalline forms of Compound (I) may be
- 30 administered in a single daily dose, or the total daily dosage may be administered in divided doses of two, three, or four times daily.

72/29

[0090] For oral administration in solid form such as a tablet or capsule, the crystalline forms of Compound (I) can be combined with a non-toxic, pharmaceutically acceptable inert carrier, such as lactose, starch, sucrose, glucose, methylcellulose, magnesium stearate, dicalcium phosphate, calcium sulfate, mannitol, sorbitol and the like.

[0091] Preferably, in addition to the active ingredient, solid dosage forms may contain a number of additional ingredients referred to herein as "excipients". These excipients include among others diluents, binders, lubricants, glidants and disintegrants. Coloring agents may also be incorporated. "Diluents", as used herein, are agents which impart bulk to the formulation to make a tablet a practical size for compression. Examples of diluents are lactose and cellulose. "Binders", as used herein, are agents used to impart cohesive qualities to the powdered material to help ensure the tablet will remain intact after compression, as well as improving the free-flowing qualities of the powder. Examples of typical binders are lactose, starch and various sugars. "Lubricants", as used herein, have several functions including preventing the adhesion of the tablets to the compression equipment and improving the flow of the granulation prior to compression or encapsulation. Lubricants are in most cases hydrophobic materials. Excessive use of lubricants is undesired, however, as it may result in a formulation with reduced disintegration and/or delayed dissolution of the drug substance. "Glidants", as used herein, refer to substances which may improve the flow characteristics of the granulation material. Examples of glidants include talc and colloidal silicon dioxide. "Disintegrants", as used herein, are substances or a mixture of substances added to a formulation to facilitate the breakup or disintegration of the solid dosage form after administration. Materials that may serve as disintegrants include starches, clays, celluloses, algin, gums and cross-linked polymers. A group of disintegrants referred to as "super-disintegrants" generally are used at a low level in the solid dosage form, typically 1% to 10% by weight relative to the total weight of the dosage unit. Croscarmellose, crospovidone and sodium starch glycolate represent examples of a cross-linked cellulose, a cross-linked polymer and a cross-linked starch, respectively. Sodium starch glycolate swells seven- to twelve-fold in less than 30 seconds effectively disintegrating the granulations that contain it.

[0092] The disintegrant preferably used in the present invention is selected from the group comprising modified starches, croscarmallose sodium, carboxymethylcellulose calcium and crospovidone. A more preferred disintegrant in the present invention is a modified starch such as sodium starch glycolate.

5 [0093] Preferred carriers include capsules or compressed tablets which contain the solid pharmaceutical dosage forms described herein. Preferred capsule or compressed tablet forms generally comprise a therapeutically effective amount of the crystalline forms of Compound (I) and one or more disintegrants in an amount greater than about 10% by weight relative to the total weight of the contents of the capsule or the total weight of the tablet.

10 [0094] Preferred capsule formulations may contain the crystalline forms of Compound (I) in an amount from about 5 to about 1000 mg per capsule. Preferred compressed tablet formulations contain the crystalline forms of Compound (I) in an amount from about 5 mg to about 800 mg per tablet. More preferred formulations contain about 50 to about 200 mg per capsule or compressed tablet. Preferably, the capsule or compressed tablet pharmaceutical dosage form comprises a therapeutically effective amount of Form N-1 of Compound (I); a surfactant; a disintegrant; a binder; a lubricant; and optionally additional pharmaceutically acceptable excipients such as diluents, glidants and the like; wherein the disintegrant is selected from modified starches; croscarmallose sodium, carboxymethylcellulose calcium and crospovidone.

15 [0095] For oral administration in liquid form, the crystalline forms of Compound (I) can be combined with any oral, non-toxic pharmaceutically acceptable inert carrier such as ethanol, glycerol, water and the like. The liquid composition may contain a sweetening agent which to make the compositions more palatable. The sweetening agent can be selected from a sugar such as sucrose, mannitol, sorbitol, xylitol, lactose, etc. or a sugar substitute such as cyclamate, saccharin, aspartame, etc. If sugar substitutes are selected as the sweetening agent the amount employed in the compositions of the invention will be substantially less than if sugars are employed. Taking this into account, the amount of sweetening agent may range from about 0.1 to about 50% by weight, and all combinations and subcombinations of ranges and specific amounts therein. Preferred amounts range from about 0.5 to about 30% by weight.

27

[0096] The more preferred sweetening agents are the sugars and particularly sucrose. The particle size of the powdered sucrose used has been found to have a significant influence in the physical appearance of the finished composition and its ultimate acceptance for taste. The preferred particle size of the sucrose component
5 when used is in the range of from 200 to less than 325 mesh US Standard Screen, and all combinations and subcombinations of ranges and specific particle sizes therein.

[0097] Sterile injectable solutions may be prepared by incorporating the crystalline forms of Compound (I) in the required amounts, in the appropriate solvent, with various of the other ingredients enumerated herein, as required, followed by
10 filtered sterilization. Generally, dispersions may be prepared by incorporating the sterilized active ingredient into a sterile vehicle which contains the dispersion medium and any other required ingredients. In the case of sterile powders for the preparation of sterile injectable solutions, the preferred methods of preparation may include vacuum drying and the freeze drying technique which may yield a powder of the
15 active ingredient, plus any additional desired ingredient from the previously sterile-filtered solution thereof.

[0098] As would be apparent to a person of ordinary skill in the art, once armed with the teachings of the present disclosure, when dissolved, Compound (I) loses its crystalline structure, and is therefore considered to be a solution of
20 Compound (I). All forms of the present invention, however, may be used for the preparation of liquid formulations in which Compound (I) may be, for example, dissolved or suspended. In addition, the crystalline forms of Compound (I) may be incorporated into solid formulations.

[0099] The liquid compositions may also contain other components routinely
25 utilized in formulating pharmaceutical compositions. One example of such components is lecithin. Its use in compositions of the invention as an emulsifying agent in the range of from 0.05 to 1% by weight, and all combinations and subcombinations of ranges and specific amounts therein. More preferably, emulsifying agents may be employed in an amount of from about 0.1 to about 0.5%
30 by weight. Other examples of components that may be used are antimicrobial preservatives, such as benzoic acid or parabens; suspending agents, such as colloidal silicon dioxide; antioxidants; topical oral anesthetics; flavoring agents; and colorants.

31 28

[00100] The selection of such optional components and their level of use in the compositions of the invention is within the level of skill in the art and will be even better appreciated from the working examples provided hereinafter.

[00101] The crystalline forms of Compound (I) may also be coupled with
5 soluble polymers as targetable drug carriers. Such polymers can include
polyvinylpyrrolidone pyran copolymer, polyhydroxypropylmethacrylamide-phenol,
polyhydroxyethyl- aspartamidephenol or polyethylene oxide-polylysine substituted
with palmitoyl residues. Furthermore, the crystalline Compound (I) may be coupled
to a class of biodegradable polymers useful in achieving controlled release of a drug,
10 for example, polylactic acid, polyglycolic acid, copolymers of polylactic and
polyglycolic acid, polycaprolactone, polyhydroxy butyric acid,
polyorthoesters, polyacetals, polydihydropyrans, polycyanoacrylates and crosslinked
or amphipathic block copolymers of hydrogels.

[00102] Gelatin capsules of the crystalline forms of Compound (I) may contain
15 the crystalline Compound (I) and the liquid or solid compositions described herein.
Gelatin capsules may also contain powdered carriers such as lactose, starch, cellulose
derivatives, magnesium stearate, stearic acid and the like. Similar diluents can be
used to make compressed tablets. Both tablets and capsules can be manufactured as
sustained release products to provide for continuous release of medication over a
20 period of hours. Tablets can be sugar coated or film coated to mask any unpleasant
taste and to protect the tablet from the atmosphere or enteric coated for selective
disintegration in the gastrointestinal track.

[00103] In general, water, a suitable oil, saline, aqueous dextrose (glucose), and
related sugar solutions and glycols, such as propylene glycol or polyethylene glycols
25 are suitable carriers for parenteral solutions. Solutions for parenteral solutions are
prepared by dissolving the crystalline Compound (I) in the carrier and, if necessary,
adding buffering substances. Anti-oxidizing agents such as sodium bisulfite, sodium
sulfite, or ascorbic acid either alone or combined, are suitable stabilizing agents.
Citric acid and its salts and sodium EDTA may also be employed. Parenteral
30 solutions may also contain preservatives, such as benzalkonium chloride, methyl- or
propyl-paraben and chlorobutanol.

33 29

[00104] Suitable pharmaceutical carriers are described in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., the disclosures of which are hereby incorporated herein by reference, in their entireties. Useful pharmaceutical dosage-forms for administration of the compounds of this invention can be illustrated as follows:

Capsules

[00105] A large number of unit capsules can be prepared by filling standard two-piece hard gelatin capsules each with 100 mg of powdered active ingredient (i.e., Factor Xa inhibitor), 150 mg of lactose, 50 mg of cellulose, and 6 mg magnesium stearate.

Soft Gelatin Capsules

[00106] A mixture of active ingredient in a digestible oil such as soybean oil, cottonseed oil or olive oil can be prepared and injected by means of a positive displacement pump into gelatin to form soft gelatin capsules containing 100 mg of the active ingredient. The capsules should then be washed and dried.

Tablets

[00107] A large number of tablets can be prepared by conventional procedures so that the dosage unit is 100 mg of active ingredient, 0.2 mg of colloidal silicon dioxide, 5 mg of magnesium stearate, 275 mg of microcrystalline cellulose, 11 mg of starch and 98.8 mg of lactose. Appropriate coatings may be applied to increase palatability or delay absorption.

Suspension

[00108] An aqueous suspension can be prepared for oral administration so that each 5 mL contain 25 mg of finely divided active ingredient, 200 mg of sodium carboxymethyl cellulose, 5 mg of sodium benzoate, 1.0 g of sorbitol solution, U.S.P., and 0.025 mg of vanillin.

37 30

Injectable

[00109] A parenteral composition suitable for administration by injection can be prepared by stirring 1.5% by weight of active ingredient in 10% by volume propylene glycol and water. The solution is sterilized by commonly used techniques.

5

Nasal Spray

[00110] An aqueous solution is prepared such that each 1 mL contains 10 mg of active ingredient, 1.8 mg methylparaben, 0.2 mg propylparaben and 10 mg methylcellulose. The solution is dispensed into 1 mL vials.

10

Lung Inhaler

[00111] A homogeneous mixture of the active ingredient in polysorbate 80 is prepared such that the final concentration of the active ingredient will be 10 mg per container and the final concentration of polysorbate 80 in the container will be 1% by weight. The mixture is dispensed into each can, the valves are crimped onto the can and the required amount of dichlorotetrafluoroethane is added under pressure.

15

[00112] The preferred crystalline form of Compound (I) may serve as component (a) of this invention and can independently be in any dosage form, such as those described above, and can also be administered in various combinations, as described above. In the following description component (b) is to be understood to represent one or more agents as described herein suitable for combination therapy.

20

[00113] Thus, the crystalline forms of Compound (I) may be used alone or in combination with other diagnostic, anticoagulant, antiplatelet, fibrinolytic, antithrombotic, and/or profibrinolytic agents. For example, adjunctive administration of Factor Xa inhibitors with standard heparin, low molecular weight heparin, direct thrombin inhibitors (i.e. hirudin), aspirin, fibrinogen receptor antagonists, streptokinase, urokinase and/or tissue plasminogen activator may result in improved antithrombotic or thrombolytic efficacy or efficiency. The crystals described herein may be administered to treat thrombotic complications in a variety of animals, such as primates, including humans, sheep, horses, cattle, pigs, dogs, rats and mice. Inhibition of Factor Xa may be useful not only in the anticoagulant therapy of individuals having thrombotic conditions, but also when inhibition of blood coagulation may be required,

25

30

74 37

such as to prevent coagulation of stored whole blood and to prevent coagulation in other biological samples for testing or storage. Thus, any Factor Xa inhibitor, including the crystalline forms of Compound (I) as described herein, can be added to or contacted with any medium containing or suspected of containing Factor Xa and in
5 which it may be desired to inhibit blood coagulation.

[00114] The crystalline forms of Compound (I) may be used in combination with any antihypertensive agent or cholesterol or lipid regulating agent, or concurrently in the treatment of restenosis, atherosclerosis or high blood pressure. Some examples of agents that may be useful in combination with a novel form of
10 Compound (I) according to the present invention in the treatment of high blood pressure include, for example, compounds of the following classes: beta-blockers, ACE inhibitors, calcium channel antagonists and alpha-receptor antagonists. Some examples of agents that may be useful in combination with a compound according to the invention in the treatment of elevated cholesterol levels or dysregulated lipid levels
15 include compounds known to be HMGCoA reductase inhibitors, or compounds of the fibrate class.

[00115] Accordingly, components (a) and (b) of the present invention may be formulated together, in a single dosage unit (that is, combined together in one capsule, tablet, powder, or liquid, etc.) as a combination product. When component (a) and (b)
20 are not formulated together in a single dosage unit, the component (a) may be administered at the same time as component (b) or in any order; for example component (a) of this invention may be administered first, followed by administration of component (b), or they may be administered in the reverse order. If component (b) contains more than one agent, these agents may be administered together or in any
25 order. When not administered at the same time, preferably the administration of component (a) and (b) occurs less than about one hour apart. Preferably, the route of administration of component (a) and (b) is oral. Although it may be preferable that component (a) and component (b) both be administered by the same route (that is, for example, both orally) or dosage form, if desired, they may each be administered by
30 different routes (that is, for example, one component of the combination product may be administered orally, and another component may be administered intravenously) or dosage forms.

27 32

[00116] Pharmaceutical kits which may be useful for the treatment of various disorders, and which comprise a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition comprising a novel form of Compound (I) in one or more sterile containers, are also within the ambit of the present invention. The kits may further
5 comprise conventional pharmaceutical kit components which will be readily apparent to those skilled in the art, once armed with the present disclosure. Sterilization of the container may be carried out using conventional sterilization methodology well known to those skilled in the art.

[00117] The present invention is further described in the following examples.
10 All of the examples are actual examples. These examples are not to be construed as limiting the scope of the appended claims.

EXAMPLES

Example 1

15 Preparation of P-1 from ethyl 1-(3-chlorophenyl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopyridin-1(2H)-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxylate
[00118] 0.690 Kg of ethyl 1-(3-chlorophenyl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopyridin-1(2H)-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxylate was charged to a 20 L reactor at room temperature. 6.514 Kg of DMF and 1.565 Kg of formamide
20 were charged to the 20 L reactor at room temperature. The batch was then heated to 50 to 55°C and held at 50 to 55 °C for at least 10 minutes. 0.320 Kg of sodium methoxide 25% in methanol was then added while keeping the batch temperature at 50 to 55°C. After the sodium methoxide addition was completed, the batch was kept at 50 to 55°C for at least 15 minutes. An in process control sample was taken to confirm
25 the completion of the reaction. After the reaction was completed, 10% ammonium hydroxide was charged over at least one hour while keeping the batch at 50 to 55°C. The batch was then cooled to 20 to 25°C over at least one hour and held at 20 to 25°C for at least one hour. The slurry was then filtered and washed with 6.90 Kg of Water USP Bulk followed by a second wash of 6.90 Kg of Water USP Bulk. Finally, the
30 cake was washed with 5.458 Kg of acetone and the cake suctioned for at least one hour. The wet solids were then dried under vacuum at 50°C with a nitrogen bleed until a LOD of < 2.0% is obtained.

36 33

Example 2

Preparation of Form N-1

[00119] To a one liter Erlenmeyer flask, added 2.2 g of Example 1 and then
5 added 250 mL sec-butanol. The mixture was heated to dissolve (~ 80°C) and then
filtered through a 600 mL coarse fritted funnel. 1000 mL sec-butanol was added and
heated to dissolve any film on flask walls. 530 mL n-heptane was added portionwise
over 15 minutes. The solution was seeded with Form N-1 from an earlier batch. It
was aged for 24 hours, unstirred, on a hot plate between 40 and 50°C, then cooled
10 gradually and aged at 20-25°C for at least 24 hours.

Example 3

Preparation of Form N-2

[00120] 635.2 mg of Example 1 was weighed out into a crucible. The crucible
15 was placed in a furnace at 230°C, held at 230°C for 2 hours or until no P-1 form was
observed via XRPD and DSC. Form N-2 was then cooled to room temperature.
624.7 mg of N-2 form was collected.

Example-4

Preparation of Form N-3

[00121] 0.615 Kg of Example 1 was charged to a 20 L reactor at room
temperature. 9.730 Kg of acetone was then charged to the 20 L reactor at room
temperature. The slurry was heated to 50 to 55°C. Once the batch reached 50 to
55°C, 10.0 grams of Form N-3 (from an earlier batch) in 150.0 grams of acetone were
25 charged to the reactor. The reactor was monitored by Raman to observe the form
conversion of P-1 to Form N-3. The batch was stirred between 50 and 55°C until
conversion was completed and verified via XRPD. The batch was then cooled to 20
to 25°C over at least one hour and held at 20 to 25°C for at least one hour. The slurry
was then filtered and washed with 6.50 Kg of acetone and the cake suctioned for at
30 least one hour. The wet solids were dried under vacuum at 50°C with a nitrogen bleed
until a loss on drying of < 0.5% was obtained.

Example 5

Preparation of Form .5SBu-4

[00122] Upon prolonged standing, crystals of Form .5SBu-4 crystallized from the mother liquors of N-1. The approximate solvent composition of the mother
5 liquors was 30% n-heptane, 70% sec-butanol.

[00123] All solid-state C-13 NMR (SSNMR) measurements were made with a Bruker DSX-400, 400 MHz NMR spectrometer. High resolution spectra were obtained using high-power proton decoupling and the TPPM pulse sequence and ramp
10 amplitude cross-polarization (RAMP-CP) with magic-angle spinning (MAS) at approximately 12 kHz (A.E. Bennett et al, *J. Chem. Phys.*, 1995, 103, 6951), (G. Metz, X. Wu and S.O. Smith, *J. Magn. Reson. A*, 1994, 110, 219-227). Approximately 70 mg of sample, packed into a canister-design zirconia rotor was used for each experiment. Chemical shifts (δ) were referenced to external adamantane with the high
15 frequency resonance being set to 38.56 ppm (W.L. Earl and D.L. VanderHart, *J. Magn. Reson.*, 1982, 48, 35-54).

[00124] One of ordinary skill in the art will appreciate that an X-ray diffraction pattern may be obtained with a measurement error that is dependent upon the measurement conditions employed. In particular, it is generally known that intensities
20 in a X-ray diffraction pattern may fluctuate depending upon measurement conditions employed. It should be further understood that relative intensities may also vary depending upon experimental conditions and, accordingly, the exact order of intensity should not be taken into account. Additionally, a measurement error of diffraction angle for a conventional X-ray diffraction pattern is typically about 5% or less, and
25 such degree of measurement error should be taken into account as pertaining to the aforementioned diffraction angles. Consequently, it is to be understood that the crystal forms of the instant invention are not limited to the crystal forms that provide X-ray diffraction patterns completely identical to the X-ray diffraction patterns depicted in the accompanying Figures disclosed herein. Any crystal forms that
30 provide X-ray diffraction patterns substantially identical to those disclosed in the accompanying Figures fall within the scope of the present invention. The ability to ascertain substantial identities of X-ray diffraction patterns is within the purview of one of ordinary skill in the art.

- [00125] X-ray powder diffraction (PXRD) data were obtained using a Bruker C2 GADDS (General Area Detector Diffraction System). The radiation was Cu K α (40 KV, 50mA). The sample-detector distance was 15 cm. Powder samples were placed in sealed glass capillaries of 1mm or less in diameter; the capillary was rotated during data collection. Data were collected for $3 \leq 2\theta \leq 35^\circ$ with a sample exposure time of at least 2000 seconds. The resulting two-dimensional diffraction arcs were integrated to create a traditional 1-dimensional PXRD pattern with a step size of 0.02 degrees 2θ in the range of 3 to 35 degrees 2θ . Alternatively, about 200 mg were pack by the backloading method into a Philips powder X-ray diffraction (PXRD) sample holder. The sample was transferred to a Philips MPD unit (45 KV, 40 mA, Cu K α). Data were collected at room temperature in the 2 to 32 2-theta range (continuous scanning mode, scanning rate 0.03 degrees/sec., auto divergence and anti scatter slits, receiving slit: 0.2 mm, sample spinner : ON).
- [00126] Single crystal X-ray data were collected on a Bruker-Nonius CAD4 serial diffractometer (Bruker Axs, Inc., Madison WI). Unit cell parameters were obtained through least-squares analysis of the experimental diffractometer settings of 25 high-angle reflections. Intensities were measured using Cu K α radiation ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) at a constant temperature with the θ - 2θ variable scan technique and were corrected only for Lorentz-polarization factors. Background counts were collected at the extremes of the scan for half of the time of the scan. Alternately, single crystal data were collected on a Bruker-Nonius Kappa CCD 2000 system using Cu K α radiation ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$). Indexing and processing of the measured intensity data were carried out with the HKL2000 software package in the Collect program suite R. Hooft, Nonius B.V. (1998). When indicated, crystals were cooled in the cold stream of an Oxford cryogenic system during data collection.
- [00127] The structures were solved by direct methods and refined on the basis of observed reflections using either the SDP software package SDP, Structure Determination Package, Bruker-Nonius, Bohemia, N.Y.) with minor local modifications or the crystallographic package, MAXUS (maXus solution and refinement software suit: S. Mackay, C.J. Gilmore, C. Edwards, M. Tremayne, N. Stewart, and K. Shankland. maXus is a computer program for the solution and refinement of crystal structures from diffraction data.

39

36

- [00128] The derived atomic parameters (coordinates and temperature factors) were refined through full matrix least-squares. The function minimized in the refinements was $\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2$. R is defined as $\sum ||F| - |F|| / \sum |F_o|$ while $R_w = [\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2 / \sum_w |F_o|^2]^{1/2}$ where w is an appropriate weighting function based on errors in the observed intensities. Difference maps were examined at all stages of refinement. Hydrogen atoms were introduced in idealized positions with isotropic temperature factors, but no hydrogen parameters were varied.
- [00129] Differential scanning calorimetry (DSC) experiments were performed in a TA Instruments™ model Q1000. The sample (about 2–6 mg) was weighed in an aluminum pan and recorded accurately recorded to a hundredth of a milligram, and transferred to the DSC. The instrument was purged with nitrogen gas at 50mL/min. Data were collected between room temperature and 300°C at 10°C/min heating rate. The plot was made with the endothermic peaks pointing down.
- [00130] Thermal gravimetric analysis (TGA) experiments were performed in a TA Instruments™ model Q500. The sample (about 10–30 mg) was placed in a platinum pan previously tared. The weight of the sample was measured accurately and recorded to a thousand of a milligram by the instrument. The furnace was purged with nitrogen gas at 100mL/min. Data were collected between room temperature and 300°C at 10°C/min heating rate.
- [00131] Various crystalline forms of Compound (I) and its solvates were prepared and are tabulated in Table 1. The unit cell data and other properties for these examples are tabulated in Tables 2a and 2b. The unit cell parameters were obtained from single crystal X-ray crystallographic analysis. A detailed account of unit cells can be found in Chapter 3 of Stout & Jensen, "X-Ray Structure Determination: A Practical Guide", (MacMillan, 1968).

Table 1

Form	Description
N-3	Neat crystal
N-1	Neat crystal
N-2	Neat crystal
P-1	desolvated phase
.SSBu-4	hemi sec-BuOH solvate crystal

Table 2a. Unit Cell Parameters

Form	T (°C)	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°
N-1	+22	44.272(1)	14.3594(4)	20.9164(6)		109.36(1)	
N-1	-50	44.041(5)	14.280(8)	20.794(2)		109.07(1)	
N-2	+22	26.004(1)	4.063(1)	22.653(1)		115.95(1)	
.SSBu-4	-50	10.665(1)	14.923(2)	15.909(2)	85.85 (1)	83.00(1)	74.90(1)
.SSBu-4	+22	10.688(1)	15.006(2)	16.041(2)	85.51 (1)	83.15(1)	74.13(1)

5 Table 2b. Unit Cell Parameters (continued)

Form	V(Å ³)	Z'	SG	R	Solvent Sites for Z'
N-1	12545.2(6)	3	C2/c	.047	None
N-1	12360(10)	3	C2/c	.065	None
N-2	2152.1(5)	2	Pc	.050	None
.SSBu-4	2424.3(6)	2	P-1	.07	.5 sec-BuOH

Notes for Tables:

T is the temperature for the crystallographic data.

Z' is the number of molecules of Compound (I) in each asymmetric unit

SG is the crystallographic space group.

10 R is the R-factor (measure of the quality of the refinement).

4 38

[00132] The fractional atomic coordinates for the various crystalline forms are tabulated in Tables 3 to 5a.

Table 3. Positional Parameters and Isotropic Equivalent Temperature Factor

5 Form N-1 at room temperature

Atom	x	y	z	B (iso)
CL1	0.0854	0.3279	0.5025	6.6
O8	0.1369	0.2940	0.3265	5.7
O26	0.3055	0.4347	0.3733	7.6
N1	0.0700	0.3407	0.2490	4.2
N2	0.0441	0.3635	0.1945	4.3
N7	0.1526	0.4022	0.2632	4.3
O17	0.0393	0.5210	0.0633	6.2
N18	0.0054	0.4037	0.0646	5.1
N25	0.2810	0.3263	0.4189	4.3
C3	0.0555	0.4160	0.1548	4.0
C4	0.0885	0.4286	0.1832	4.1
C5	0.1135	0.4767	0.1612	4.8
C6	0.1436	0.4891	0.2229	5.0
C8	0.1305	0.3550	0.2834	4.2
C9	0.0973	0.3793	0.2427	4.0
C10	0.0646	0.2943	0.3043	3.9
C11	0.0786	0.3264	0.3695	4.2
C12	0.0701	0.2844	0.4205	4.5
C13	0.0486	0.2119	0.4083	4.9
C14	0.0349	0.1799	0.3424	5.2
C15	0.0426	0.2211	0.2900	4.9
C16	0.0328	0.4513	0.0900	4.4
C19	0.1859	0.3851	0.2987	4.0
C20	0.1979	0.2956	0.3002	4.5
C21	0.2298	0.2776	0.3376	4.4
C22	0.2492	0.3487	0.3726	4.0
C23	0.2378	0.4384	0.3690	5.0
C24	0.2059	0.4565	0.3317	4.9
C26	0.3075	0.3768	0.4173	5.4
C27	0.3369	0.3517	0.4703	6.8
C28	0.3386	0.2854	0.5163	6.5
C29	0.3111	0.2351	0.5143	5.9
C30	0.2830	0.2569	0.4655	5.0
CL2	0.0820	-0.3293	0.4983	5.6
O48	0.1355	-0.3140	0.3362	5.7
O66	0.2699	-0.3890	0.4679	5.4
N41	0.0678	-0.3119	0.2446	3.9
N42	0.0415	-0.2967	0.1896	4.0

42 39

Atom	x	y	z	B (iso)
N47	0.1490	-0.2393	0.2530	4.0
O57	0.0328	-0.1413	0.0553	5.5
N58	0.0024	-0.2675	0.0563	4.8
N65	0.2810	-0.2819	0.3985	4.1
C43	0.0514	-0.2437	0.1479	3.7
C44	0.0840	-0.2242	0.1750	3.8
C45	0.1075	-0.1719	0.1510	4.4
C46	0.1402	-0.2180	0.1797	5.1
C48	0.1277	-0.2767	0.2807	3.9
C49	0.0942	-0.2695	0.2364	3.7
C50	0.0632	-0.3603	0.3003	3.6
C51	0.0760	-0.3267	0.3655	3.8
C52	0.0682	-0.3731	0.4159	4.1
C53	0.0488	-0.4500	0.4036	4.5
C54	0.0363	-0.4829	0.3377	4.9
C55	0.0434	-0.4378	0.2853	4.5
C56	0.0281	-0.2135	0.0824	3.9
C59	0.1828	-0.2493	0.2902	3.9
C60	0.2025	-0.2930	0.2597	4.8
C61	0.2347	-0.3036	0.2960	4.7
C62	0.2469	-0.2708	0.3613	4.0
C63	0.2272	-0.2262	0.3915	4.3
C64	0.1952	-0.2145	0.3556	4.2
C66	0.2903	-0.3442	0.4519	4.3
C67	0.3243	-0.3533	0.4856	5.0
C68	0.3451	-0.3025	0.4660	5.7
C69	0.3339	-0.2385	0.4108	5.7
C70	0.3025	-0.2306	0.3785	4.8
CL3	0.0889	0.0000	0.5092	6.0
O88	0.1407	-0.0225	0.3482	5.4
O106	0.3093	0.0778	0.3670	6.8
N81	0.0745	0.0071	0.2558	3.8
N82	0.0492	0.0309	0.2008	4.0
N87	0.1585	0.0543	0.2712	3.8
O97	0.0450	0.1918	0.0730	5.6
N98	0.0128	0.0693	0.0685	4.9
N105	0.2874	-0.0044	0.4344	3.8
C83	0.0615	0.0814	0.1617	3.5
C84	0.0947	0.0910	0.1910	3.7
C85	0.1206	0.1368	0.1711	4.2
C86	0.1513	0.0796	0.1990	4.1
C88	0.1351	0.0211	0.2952	4.0
C89	0.1026	0.0417	0.2506	3.6
C90	0.0674	-0.0351	0.3110	3.7
C91	0.0819	-0.0031	0.3766	3.9
C92	0.0720	-0.0411	0.4269	4.1

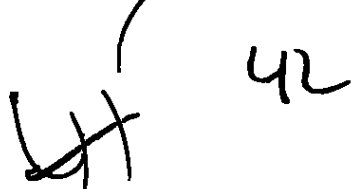
Atom	x	y	z	B (iso)
C93	0.0484	-0.1078	0.4139	4.4
C94	0.0343	-0.1389	0.3483	4.8
C95	0.0436	-0.1024	0.2961	4.4
C96	0.0392	0.1190	0.0970	3.8
C99	0.1915	0.0400	0.3116	3.8
C100	0.2015	0.0604	0.3808	4.1
C101	0.2330	0.0463	0.4200	4.0
C102	0.2550	0.0132	0.3905	3.7
C103	0.2453	-0.0042	0.3218	4.2
C104	0.2136	0.0082	0.2822	4.1
C106	0.3133	0.0332	0.4193	4.7
C107	0.3442	0.0142	0.4691	5.3
C108	0.3473	-0.0361	0.5254	5.6
C109	0.3206	-0.0733	0.5376	5.3
C110	0.2911	-0.0561	0.4924	4.5
H181	0.0009	0.3424	0.0914	6.2
H182	-0.0127	0.4250	0.0183	6.2
H581	-0.0006	-0.3306	0.0827	5.8
H981	0.0089	0.0044	0.0918	6.0
H982	-0.0051	0.0926	0.0224	6.0
H582	-0.0183	-0.2244	0.0512	4.0

Approximate error in x,y,z are .001, .0003, .0003

**Table 3a. Positional Parameters and Isotropic Equivalent Temperature Factors
Form N-1 at -50°C**

Atom	x	y	z	B(iso)
CL1	0.0851	0.3260	0.5044	4.0
CL2	0.0817	-0.3307	0.5005	3.2
CL3	0.0891	-0.0024	0.5115	3.5
O8	0.1369	0.2946	0.3262	3.4
O17	0.0391	0.5245	0.0641	3.8
O26	0.3062	0.4358	0.3737	4.5
O48	0.1358	-0.3101	0.3386	3.4
O57	0.0325	-0.1389	0.0558	2.9
O66	0.2703	-0.3905	0.4672	2.6
O88	0.1411	-0.0227	0.3496	3.1
O97	0.0445	0.1954	0.0743	3.1
O106	0.3102	0.0784	0.3673	3.9
N1	0.0699	0.3417	0.2499	2.1
N2	0.0439	0.3625	0.1965	2.2
N7	0.1530	0.4054	0.2642	2.0
N18	0.0058	0.4031	0.0650	2.7
N25	0.2811	0.3269	0.4187	1.9
N41	0.0679	-0.3103	0.2455	1.7

Atom	x	y	z	B(Å ²)
N42	0.0412	-0.2974	0.1902	2.0
N47	0.1491	-0.2363	0.2535	2.2
N58	0.0026	-0.2687	0.0567	2.2
N65	0.2811	-0.2810	0.3982	1.9
N81	0.0746	0.0071	0.2559	1.9
N82	0.0492	0.0309	0.2011	1.9
N87	0.1591	0.0572	0.2731	2.0
N98	0.0134	0.0689	0.0686	2.2
N105	0.2880	-0.0050	0.4354	1.8
C3	0.0554	0.4170	0.1559	1.8
C4	0.0884	0.4303	0.1848	1.7
C5	0.1133	0.4814	0.1613	2.8
C6	0.1437	0.4917	0.2251	2.8
C8	0.1304	0.3569	0.2835	2.8
C9	0.0973	0.3828	0.2453	1.8
C10	0.0641	0.2943	0.3053	1.9
C11	0.0788	0.3267	0.3714	1.9
C12	0.0696	0.2834	0.4217	2.7
C13	0.0483	0.2077	0.4091	2.4
C14	0.0345	0.1785	0.3427	2.5
C15	0.0424	0.2219	0.2911	2.5
C16	0.0326	0.4535	0.0908	2.5
C19	0.1865	0.3867	0.2996	1.5
C20	0.1976	0.2972	0.3008	2.1
C21	0.2298	0.2772	0.3380	2.1
C22	0.2493	0.3499	0.3717	1.5
C23	0.2385	0.4399	0.3684	1.9
C24	0.2062	0.4578	0.3308	2.3
C26	0.3079	0.3766	0.4184	2.8
C27	0.3374	0.3518	0.4716	3.9
C28	0.3381	0.2827	0.5167	3.6
C29	0.3107	0.2344	0.5139	3.4
C30	0.2831	0.2554	0.4648	2.6
C43	0.0510	-0.2413	0.1485	1.8
C44	0.0843	-0.2235	0.1755	1.9
C45	0.1076	-0.1677	0.1526	2.2
C46	0.1403	-0.2146	0.1796	2.2
C48	0.1271	-0.2768	0.2823	2.1
C49	0.0942	-0.2664	0.2371	1.9
C50	0.0627	-0.3610	0.2999	1.5
C51	0.0759	-0.3260	0.3671	1.9
C52	0.0681	-0.3729	0.4171	2.0
C53	0.0486	-0.4512	0.4051	2.4
C54	0.0353	-0.4836	0.3369	2.8
C55	0.0429	-0.4372	0.2856	2.2
C56	0.0278	-0.2133	0.0823	2.0



Atom	x	y	z	B(iso)
C59	0.1828	-0.2461	0.2904	2.3
C60	0.2031	-0.2907	0.2584	2.4
C61	0.2353	-0.3010	0.2953	2.5
C62	0.2472	-0.2714	0.3609	2.0
C63	0.2275	-0.2235	0.3926	2.2
C64	0.1953	-0.2127	0.3576	2.2
C66	0.2902	-0.3425	0.4522	2.0
C67	0.3247	-0.3515	0.4852	2.8
C68	0.3456	-0.2976	0.4645	3.6
C69	0.3346	-0.2354	0.4107	3.0
C70	0.3026	-0.2284	0.3783	2.7
C83	0.0614	0.0843	0.1622	1.7
C84	0.0948	0.0918	0.1913	1.5
C85	0.1211	0.1407	0.1724	1.7
C86	0.1515	0.0801	0.1994	1.9
C88	0.1355	0.0203	0.2952	2.1
C89	0.1026	0.0446	0.2510	2.0
C90	0.0672	-0.0352	0.3123	1.7
C91	0.0819	-0.0037	0.3779	2.0
C92	0.0721	-0.0424	0.4293	2.2
C93	0.0483	-0.1104	0.4158	2.2
C94	0.0343	-0.1394	0.3490	2.6
C95	0.0435	-0.1017	0.2964	2.4
C96	0.0389	0.1192	0.0962	1.7
C99	0.1917	0.0425	0.3124	1.9
C100	0.2019	0.0609	0.3818	2.0
C101	0.2328	0.0471	0.4213	2.0
C102	0.2558	0.0118	0.3925	2.0
C103	0.2461	-0.0033	0.3211	2.2
C104	0.2138	0.0110	0.2819	2.0
C106	0.3142	0.0339	0.4202	2.7
C107	0.3447	0.0163	0.4698	2.6
C108	0.3478	-0.0346	0.5267	3.2
C109	0.3204	-0.0739	0.5392	2.9
C110	0.2912	-0.0565	0.4933	2.3
H181	0.0016	0.3415	0.0920	3.6
H182	-0.0121	0.4224	0.0173	3.6
H581	0.0001	-0.3330	0.0820	3.2
H582	-0.0165	-0.2479	0.0107	3.2
H981	0.0105	0.0036	0.0919	3.0
H982	-0.0050	0.0909	0.0217	3.0

**Table 4. Positional Parameters and Isotropic Equivalent Temperature Factor
Form N-2 at room temperature**

Atom	x	y	z	B (iso)
CL1	-0.135841	-0.286717	-0.094687	7.0
CL2	0.308306	0.289608	0.925413	7.3
O8	-0.180684	-0.553617	0.077453	5.6
O17	0.009131	-0.027751	0.367246	5.6
O26	-0.444446	-0.547937	-0.064208	7.7
O48	0.353429	0.546521	0.752078	6.2
O57	0.162822	0.050250	0.460989	9.0
O66	0.620053	-0.050755	0.722031	7.0
N1	-0.056121	-0.389894	0.158118	5.1
N2	-0.003828	-0.346977	0.210536	5.6
N7	-0.199990	-0.296448	0.159041	4.2
N18	0.079497	-0.250428	0.339830	7.8
N25	-0.440023	-0.256272	0.027668	3.6
N41	0.227176	0.375554	0.673430	4.3
N42	0.178579	0.312867	0.617060	4.7
N47	0.368032	0.271293	0.672441	5.7
N58	0.093937	0.208036	0.491185	4.5
N65	0.613256	0.221664	0.809980	5.3
C3	-0.018504	-0.250763	0.260794	3.7
C4	-0.077398	-0.251166	0.240606	4.9
C5	-0.117716	-0.185048	0.272564	5.3
C6	-0.177927	-0.108086	0.220878	5.0
C8	-0.164648	-0.405370	0.128666	5.0
C9	-0.103337	-0.332311	0.169699	4.4
C10	-0.050597	-0.465026	0.100091	4.8
C11	-0.090182	-0.340321	0.038024	4.0
C12	-0.085777	-0.413661	-0.019688	3.6
C13	-0.036756	-0.597854	-0.014695	6.3
C14	0.005774	-0.710337	0.047541	6.4
C15	-0.002972	-0.649451	0.100182	4.4
C16	0.029106	-0.176073	0.330744	5.0
C19	-0.259381	-0.293483	0.118954	5.0
C20	-0.291078	-0.441986	0.152128	5.0
C21	-0.351216	-0.432197	0.119188	5.0
C22	-0.375655	-0.290739	0.060616	4.7
C23	-0.347355	-0.118093	0.024767	6.0
C24	-0.285645	-0.157393	0.058200	4.8
C26	-0.468973	-0.365812	-0.035584	4.4
C27	-0.530692	-0.331465	-0.068999	5.6
C28	-0.557164	-0.193666	-0.038159	5.9
C29	-0.525554	-0.069547	0.026983	6.0
C30	-0.463141	-0.078130	0.065993	5.0
C43	0.194036	0.242736	0.571113	5.3

Atom	x	y	z	B (iso)
C44	0.252850	0.240736	0.594478	3.6
C45	0.289189	0.202874	0.559973	5.0
C46	0.346467	0.064822	0.610082	6.1
C48	0.333197	0.391199	0.698071	5.0
C49	0.271483	0.320215	0.655702	4.3
C50	0.223989	0.457358	0.733977	4.5
C51	0.267853	0.357528	0.795195	5.7
C52	0.254582	0.439889	0.848257	6.5
C53	0.208703	0.616242	0.845896	6.0
C54	0.170704	0.711142	0.786299	5.1
C55	0.175781	0.634200	0.725267	5.8
C56	0.151595	0.145768	0.505108	5.6
C59	0.433366	0.282037	0.707701	4.7
C60	0.460060	0.114791	0.769749	5.3
C61	0.516566	0.119382	0.799476	4.7
C62	0.552226	0.226618	0.773971	4.6
C63	0.524787	0.407839	0.711379	5.2
C64	0.465724	0.421596	0.680006	5.2
C66	0.646462	0.096428	0.780012	4.4
C67	0.704829	0.071429	0.811131	7.4
C68	0.731420	0.182248	0.874211	7.8
C69	0.695375	0.333003	0.902910	6.6
C70	0.638527	0.369656	0.874228	6.3
H181	0.082900	-0.372500	0.303200	7.0
H182	0.111100	-0.138100	0.382200	7.0
H581	0.076700	0.301300	0.528100	7.0
H582	0.054500	0.179300	0.440700	7.1

Average errors for x,y,z are .0004, .003, .0007

Table 5. Positional Parameters, Occupancy Factors and Isotropic Equivalent Temperature Factors Form .58BU-4 at +22°C

Atom	x	Y	z	Occupancy	B(iso)
CL1	0.1371	0.9122	0.4673	1.00	13.1
O8	0.2755	0.6426	0.2992	1.00	3.8
O16	0.7953	0.3504	0.4288	1.00	4.8
O25	-0.0135	0.3813	0.0604	1.00	7.9
N1	0.5081	0.6259	0.3895	1.00	3.1
N2	0.6264	0.5904	0.4172	1.00	3.4
N7	0.3167	0.4851	0.3124	1.00	3.2
N17	0.8526	0.4699	0.4759	1.00	4.3
N24	-0.1272	0.4851	0.1561	1.00	4.0
C3	0.6514	0.4987	0.4137	1.00	3.2
C4	0.5484	0.4739	0.3825	1.00	3.2
C5	0.5253	0.3857	0.3604	1.00	3.9



Atom	x	y	z	Occupancy	B(100)
C6	0.3788	0.3997	0.3610	1.00	3.9
C8	0.3404	0.5681	0.3248	1.00	2.9
C9	0.4587	0.5566	0.3677	1.00	3.0
C10	0.4548	0.7246	0.3829	1.00	3.4
C11	0.3352	0.7648	0.4239	1.00	4.6
C12	0.2882	0.8591	0.4159	1.00	6.2
C13	0.3579	0.9145	0.3681	1.00	6.2
C14	0.4782	0.8716	0.3291	1.00	5.9
C15	0.5281	0.7779	0.3359	1.00	4.7
C16	0.7734	0.4335	0.4401	1.00	3.5
C18	0.2058	0.4850	0.2712	1.00	3.2
C19	0.1868	0.5280	0.1927	1.00	3.7
C20	0.0788	0.5271	0.1536	1.00	4.1
C21	-0.0094	0.4814	0.1945	1.00	3.6
C22	0.0100	0.4349	0.2705	1.00	3.8
C23	0.1173	0.4375	0.3108	1.00	3.6
C25	-0.1188	0.4305	0.0882	1.00	5.2
C26	-0.2431	0.4384	0.0563	1.00	6.0
C27	-0.3536	0.4922	0.0905	1.00	6.0
C28	-0.3560	0.5454	0.1597	1.00	6.4
C29	-0.2422	0.5408	0.1911	1.00	5.4
CL2	1.0582	-0.2150	0.0516	1.00	8.1
O38	0.5757	0.0366	0.2274	1.00	5.3
O55	0.1058	0.3485	0.5156	1.00	4.3
N31	0.6557	0.0578	0.0452	1.00	4.4
N32	0.6900	0.0994	-0.0274	1.00	4.5
N37	0.4225	0.1756	0.2133	1.00	4.5
N54	0.1964	0.1965	0.5492	1.00	4.0
C33	0.6252	0.1883	-0.0224	1.00	4.0
C34	0.5455	0.2045	0.0546	1.00	4.0
C35	0.4501	0.2869	0.0930	1.00	5.0
C36	0.3519	0.2490	0.1536	1.00	5.1
C38	0.5237	0.1039	0.1848	1.00	4.2
C39	0.5682	0.1202	0.0951	1.00	4.0
C40	0.7080	-0.0398	0.0592	1.00	4.5
C41	0.8415	-0.0755	0.0483	1.00	5.3
C42	0.8919	-0.1718	0.0596	1.00	5.4
C43	0.8116	-0.2274	0.0792	1.00	5.6
C44	0.6784	-0.1904	0.0911	1.00	6.2
C45	0.6261	-0.0970	0.0824	1.00	5.4
C46	0.6411	0.2569	-0.0930	1.00	4.4
N47	0.6871	0.2217	-0.1669	1.00	5.8
O46	0.6104	0.3398	-0.0793	1.00	5.3
C48	0.3672	0.1729	0.2994	1.00	4.1
C49	0.2323	0.1933	0.3152	1.00	4.5
C50	0.1764	0.1995	0.3991	1.00	4.4

Atom	x	y	z	Occupancy	B(ISO)
C51	0.2559	0.1844	0.4634	1.00	4.0
C52	0.3899	0.1614	0.4470	1.00	4.3
C53	0.4466	0.1555	0.3645	1.00	4.2
C55	0.1196	0.2838	0.5695	1.00	3.9
C56	0.0615	0.2901	0.6542	1.00	5.9
C57	0.0837	0.2185	0.7101	1.00	6.6
C58	0.1672	0.1336	0.6875	1.00	6.8
C59	0.2212	0.1237	0.6071	1.00	5.6
C95	0.0821	0.0157	0.2131	0.75	11.5
C96	-0.0335	0.0847	0.2368	0.75	15.1
C97	-0.1987	0.2308	0.2132	0.75	12.0
C98	-0.0723	0.1657	0.1871	0.75	10.1
O99	0.0405	0.2033	0.1647	0.75	8.2
H171	0.8317	0.5455	0.4861	1.00	3.6
H172	0.9450	0.4274	0.4975	1.00	3.6
H991	0.0073	0.2694	0.1264	0.75	4.8

Average errors for x,y,z are .003, .002, .003

Table 5a. Positional Parameters, Occupancy Factors and Isotropic Equivalent Temperature Factors Form 5SBU-4 at -50°C

Atom	x	y	z	Occupancy	B(ISO)
CL1	0.1406	0.9124	0.4721	1.00	9.4
O8	0.2748	0.6424	0.3017	1.00	2.7
O16	0.7956	0.3499	0.4261	1.00	3.3
O25	-0.0179	0.3812	0.0592	1.00	5.0
N1	0.5092	0.6259	0.3912	1.00	2.2
N2	0.6289	0.5904	0.4183	1.00	2.4
N7	0.3167	0.4839	0.3127	1.00	2.2
N17	0.8538	0.4703	0.4764	1.00	3.1
N24	-0.1302	0.4862	0.1560	1.00	2.8
C3	0.6526	0.4984	0.4132	1.00	2.3
C4	0.5485	0.4732	0.3822	1.00	2.2
C5	0.5249	0.3847	0.3593	1.00	2.8
C6	0.3783	0.3980	0.3605	1.00	2.7
C8	0.3402	0.5676	0.3259	1.00	2.1
C9	0.4586	0.5562	0.3692	1.00	2.1
C10	0.4574	0.7242	0.3846	1.00	2.4
C11	0.3378	0.7650	0.4274	1.00	3.3
C12	0.2920	0.8595	0.4193	1.00	4.3
C13	0.3608	0.9152	0.3707	1.00	4.4
C14	0.4820	0.8721	0.3292	1.00	4.2
C15	0.5320	0.7774	0.3359	1.00	3.3
C16	0.7746	0.4327	0.4387	1.00	2.5
C18	0.2050	0.4838	0.2709	1.00	2.2

Atom	x	Y	z	Occupancy	B(1so)
C19	0.1868	0.5294	0.1926	1.00	2.6
C20	0.0770	0.5294	0.1537	1.00	2.8
C21	-0.0112	0.4816	0.1937	1.00	2.5
C22	0.0078	0.4334	0.2696	1.00	2.7
C23	0.1167	0.4351	0.3101	1.00	2.5
C25	-0.1236	0.4322	0.0870	1.00	3.5
C26	-0.2481	0.4409	0.0553	1.00	4.0
C27	-0.3594	0.4963	0.0909	1.00	4.2
C28	-0.3595	0.5502	0.1609	1.00	4.4
C29	-0.2441	0.5430	0.1913	1.00	3.7
CL2	1.0621	-0.2129	0.0488	1.00	5.4
O38	0.5796	0.0366	0.2275	1.00	3.8
O55	0.1046	0.3481	0.5157	1.00	3.0
N31	0.6567	0.0563	0.0426	1.00	3.2
N32	0.6908	0.0978	-0.0315	1.00	3.2
N37	0.4237	0.1742	0.2130	1.00	3.2
N54	0.1932	0.1960	0.5510	1.00	2.9
C33	0.6263	0.1874	-0.0265	1.00	3.0
C34	0.5474	0.2033	0.0516	1.00	2.9
C35	0.4518	0.2854	0.0917	1.00	3.7
C36	0.3541	0.2471	0.1534	1.00	3.7
C38	0.5262	0.1033	0.1838	1.00	3.0
C39	0.5701	0.1187	0.0933	1.00	3.0
C40	0.7092	-0.0410	0.0571	1.00	3.2
C41	0.8434	-0.0755	0.0460	1.00	3.8
C42	0.8949	-0.1718	0.0575	1.00	3.6
C43	0.8148	-0.2290	0.0783	1.00	4.0
C44	0.6807	-0.1939	0.0909	1.00	4.0
C45	0.6266	-0.0986	0.0806	1.00	3.7
C46	0.6427	0.2551	-0.0968	1.00	3.0
N47	0.6896	0.2198	-0.1718	1.00	4.2
O46	0.6114	0.3388	-0.0834	1.00	3.6
C48	0.3670	0.1710	0.2992	1.00	2.9
C49	0.2323	0.1906	0.3163	1.00	3.3
C50	0.1751	0.1965	0.3994	1.00	3.1
C51	0.2544	0.1826	0.4641	1.00	2.8
C52	0.3887	0.1602	0.4478	1.00	3.1
C53	0.4464	0.1540	0.3655	1.00	3.0
C55	0.1169	0.2843	0.5709	1.00	2.7
C56	0.0582	0.2927	0.6567	1.00	4.2
C57	0.0788	0.2217	0.7136	1.00	4.7
C58	0.1617	0.1346	0.6913	1.00	4.9
C59	0.2169	0.1233	0.6093	1.00	4.1
C95	0.0817	0.0159	0.2147	0.75	6.9
C96	-0.0333	0.0867	0.2456	0.75	7.5
C97	-0.1991	0.2339	0.2145	0.75	6.4

5X 48

Atom	x	Y	z	Occupancy	B(Å ²)
C98	-0.0721	0.1654	0.1872	0.75	6.3
O99	0.0385	0.2070	0.1650	0.75	4.7
H171	0.8317	0.5455	0.4861	1.00	3.6
H471	0.7048	0.2650	-0.2282	1.00	4.9
H172	0.9450	0.4274	0.4975	0.75	3.6
H472	0.7127	0.1451	-0.1820	1.00	4.9
H991	0.0073	0.2694	0.1264	0.75	4.8

Average errors for x,y,z are .003, .002, .003

[00133] Numerous modifications and variations of the present invention are possible in light of the above teachings. It is therefore to be understood that within
5 the scope of the appended claims, the invention may be practiced otherwise than as specifically described herein.

JZ 49

What is claimed is:

1. Form N-3 of crystalline 1-(3-chlorophenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)pyridinyl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide, which is characterized by SSNMR substantially in accordance with that shown in Figure 1.
2. Form N-3 according to claim 1, in substantially pure form.
- 10 3. Form N-3 according to claim 1, wherein substantially pure is greater than 90 percent pure.
4. Form N-3 according to claim 1, which is characterized by a powder X-ray diffraction pattern substantially in accordance with that shown in Figure 2.
- 15 5. Form N-3 according to claim 1 having a powder X-ray diffraction pattern comprising the following 2 θ values (CuK α λ = 1.5418 Å): 8.6 ± 0.2 , 11.4 ± 0.2 , 12.3 ± 0.2 and 15.6 ± 0.2 , at about 22°C.
- 20 6. Form N-3 according to claim 1, which is characterized by a differential scanning calorimetry thermogram having a peak onset at about 245-253 °C.
7. Form N-1 of crystalline 1-(3-chlorophenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)pyridinyl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide, which is characterized by unit cell parameters substantially equal to the following:
- 25

Cell dimensions: $a = 44.272(1) \text{ \AA}$
 $b = 14.3594(4) \text{ \AA}$
 $c = 20.9164(6) \text{ \AA}$
 $\beta = 109.36(1)$

5 Space group $C2/c$

Molecules/asymmetric unit 3

wherein the crystalline form is at about +22°C.

8. Form N-1 according to claim 7, which is characterized by fractional
10 atomic coordinates substantially as listed in Table 3.

9. Form N-1 according to claim 7, which is characterized by a powder X-ray diffraction pattern substantially in accordance with that shown in Figure 3.

15 10. Form N-1 according to claim 7 having a powder X-ray diffraction pattern comprising the following 2 θ values (CuK α $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$): 4.3 ± 0.2 , 10.1 ± 0.2 , 14.3 ± 0.2 and 17.1 ± 0.2 , at about 22°C.

20 11. Form N-2 of crystalline 1-(3-chlorophenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)pyridinyl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide, which is characterized by unit cell parameters substantially equal to the following:

Cell dimensions: $a = 26.004(1) \text{ \AA}$
 $b = 4.063(1) \text{ \AA}$
25 $c = 22.653(1) \text{ \AA}$
 $\beta = 115.95(1)$

Space group Pc

Molecules/asymmetric unit 2

wherein the crystalline form is at about +22°C.

30

12. Form N-2 according to claim 11, which is characterized by fractional atomic coordinates substantially as listed in Table 4.

- 24 57
13. Form N-2 according to claim 11, which is characterized by a powder X-ray diffraction pattern substantially in accordance with that shown in Figure 4.
- 5 14. Form N-2 according to claim 11 having a powder X-ray diffraction pattern comprising the following 2θ values ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$): 8.8 ± 0.2 , 11.4 ± 0.2 , 13.9 ± 0.2 , 15.7 ± 0.2 and 22.4 ± 0.2 , at about 22°C .
- 10 15. Form N-2 according to claim 11, which is characterized by a differential scanning calorimetry thermogram having a peak onset at about $254\text{--}258^\circ\text{C}$.
- 15 16. P-1 form of crystalline 1-(3-chlorophenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)pyridinyl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide, which is characterized by an X-ray powder diffraction pattern substantially in accordance with that shown in Figure 5.
- 20 17. P-1 form according to claim 16 having a powder X-ray diffraction pattern comprising the following 2θ values ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$): 5.5 ± 0.2 , 11.1 ± 0.2 , 15.4 ± 0.2 , 16.8 ± 0.2 , at about 22°C .
- 25 18. P-1 form according to claim 16, which is characterized by a differential scanning calorimetry thermogram having an endothermic peak at about 217°C to about 223°C , and an exotherm peak at about 222°C to 225°C followed by an endotherm peak at 255°C to about 259°C .
- 30 19. Form .5SBu-4 of crystalline 1-(3-chlorophenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)pyridinyl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide, which is characterized by unit cell parameters substantially equal to the following:

Cell dimensions: $a = 10.688(1) \text{ \AA}$
 $b = 15.006(2) \text{ \AA}$
 $c = 16.041(2) \text{ \AA}$
 $\alpha = 85.51(1)$
 $\beta = 83.15(1)$
 $\gamma = 74.13(1)$

Space group P-1

Molecules/asymmetric unit 2

wherein the crystalline form is at about +22°C.

20. Form .5SBu-4 according to claim 19, which is characterized by fractional atomic coordinates substantially as listed in Table 5.

21. Form .5SBu-4 according to claim 19, which is characterized by a powder X-ray diffraction pattern substantially in accordance with that shown in Figure 6.

22. Form .5SBu-4 according to claim 19, having a powder X-ray diffraction pattern comprising the following 2 θ values (CuK α $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$): 6.1 ± 0.2 , 8.1 ± 0.2 , 12.9 ± 0.2 , 13.4 ± 0.2 and 18.5 ± 0.2 , at about 22°C.

23. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of the compound of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

24. A method for treating a thromboembolic disorder, comprising: administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of the compound of claim 1.

25. A method according to claim 24, wherein the thromboembolic disorder is selected from the group consisting of arterial cardiovascular thromboembolic disorders, venous cardiovascular thromboembolic disorders, and thromboembolic disorders in the chambers of the heart.

27 53

26. A method according to claim 24, wherein the thromboembolic disorder is selected from unstable angina, an acute coronary syndrome, atrial fibrillation, first myocardial infarction, recurrent myocardial infarction, ischemic sudden death,
5 transient ischemic attack, stroke, atherosclerosis, peripheral occlusive arterial disease, venous thrombosis, deep vein thrombosis, thrombophlebitis, arterial embolism, coronary arterial thrombosis, cerebral arterial thrombosis, cerebral embolism, kidney embolism, pulmonary embolism, and thrombosis resulting from (a) prosthetic valves or other implants, (b) indwelling catheters, (c) stents, (d) cardiopulmonary bypass, (e)
10 hemodialysis, or (f) other procedures in which blood is exposed to an artificial surface that promotes thrombosis.

27. A process for preparing crystalline forms of Compound (I), comprising a step of slurring Compound (I) in a solvent selected from: acetone, ACN, DMSO,
15 DMF, NMP, MEK, 2-BuOH, IPA, IpOAc, MTBE, and BuOAc.

28. A process for preparing Form N-3 of claim 1, comprising a step of slurring Form N-1, Form N-2 or P-1 in acetone.

20 29. A process according to claim 28, comprising a step of slurring in acetone at 20 - 60°C.

30. A process according to claim 28, comprising a step of slurring in acetone at 25 - 55°C.

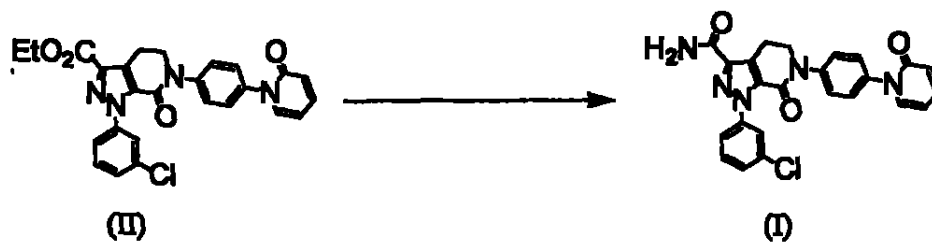
25

31. A process for preparing Form N-3 of claim 1, further comprising:
(a) contacting Compound (II) with HCONH_2 in the presence of MeONa to form Compound (I);

54

WO 2006/036927

PCT/US2005/034512



(b) obtaining Compound (I) in P-1 form slow addition of ammonium hydroxide and drying under vacuum at 50°C;

5 (c) obtaining Form N-3 from slurrying P-1 in acetone.

32. A process according to claim 31, wherein:

(b) obtaining Compound (I) in P-1 form slow addition of ammonium hydroxide at 50 to 55°C;

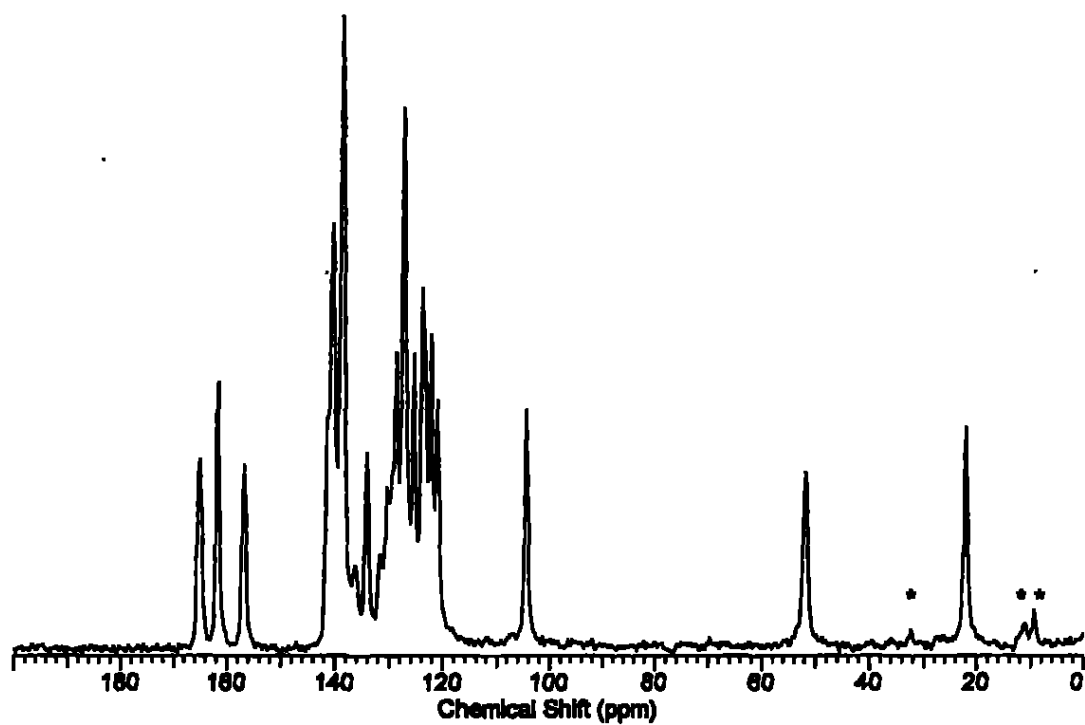
10 (c) obtaining Form N-3 from slurrying P-1 in acetone at 25 - 55°C.

20 55

WO 2006/036927

1/17

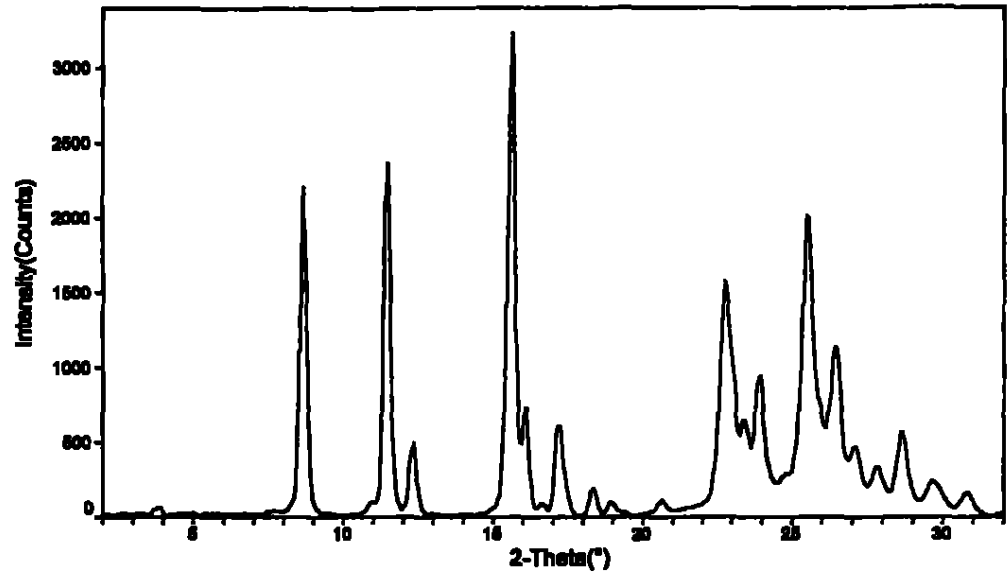
PCT/US2005/034512



* indicates spinning sidebands (artifacts)

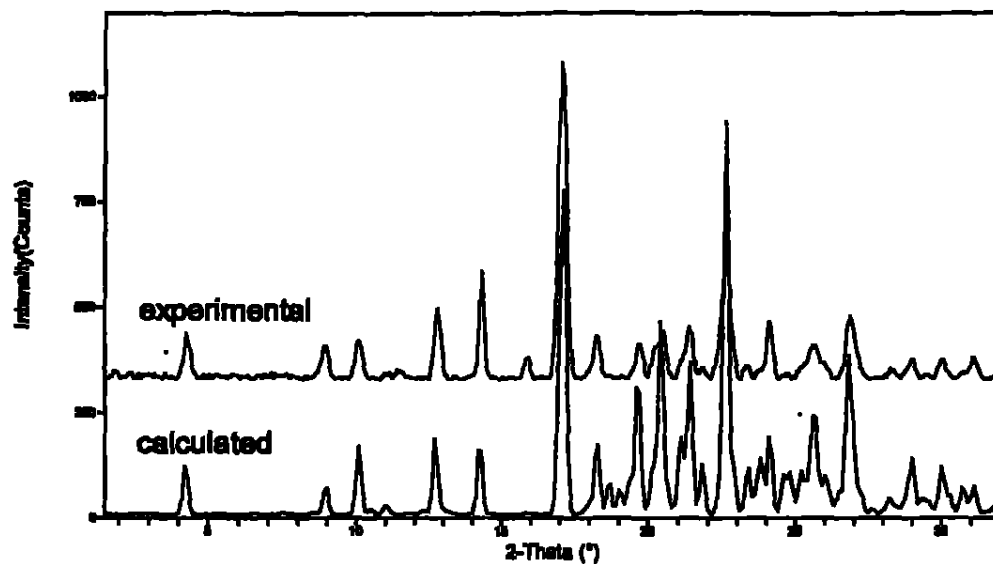
274 56

FIG. 2



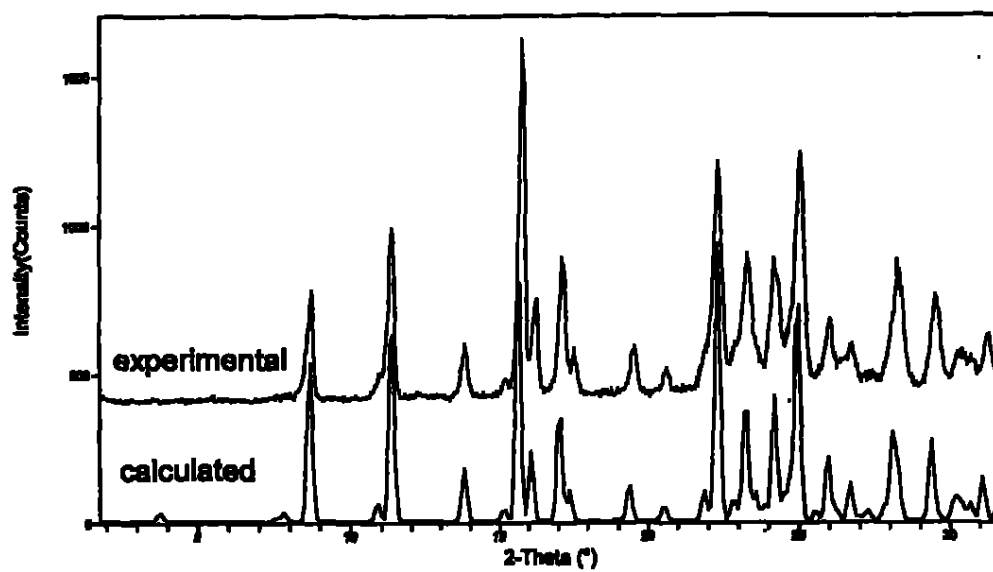
6057

FIG. 3



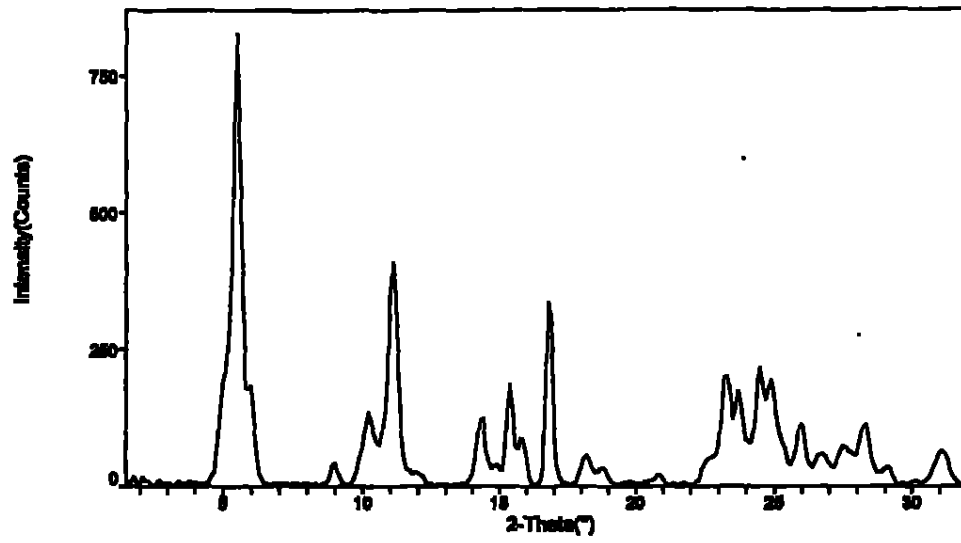
6/58

FIG. 4



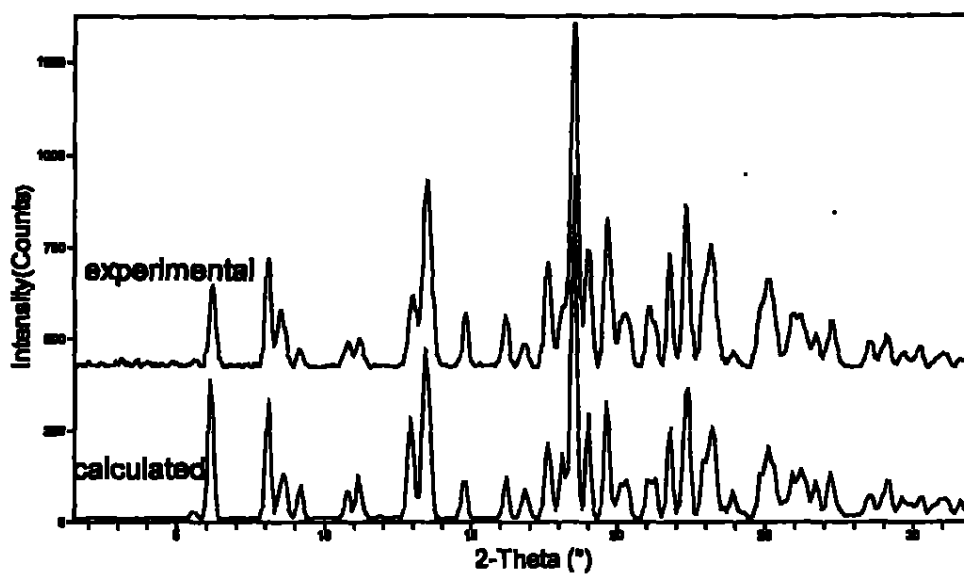
62 59

FIG. 5



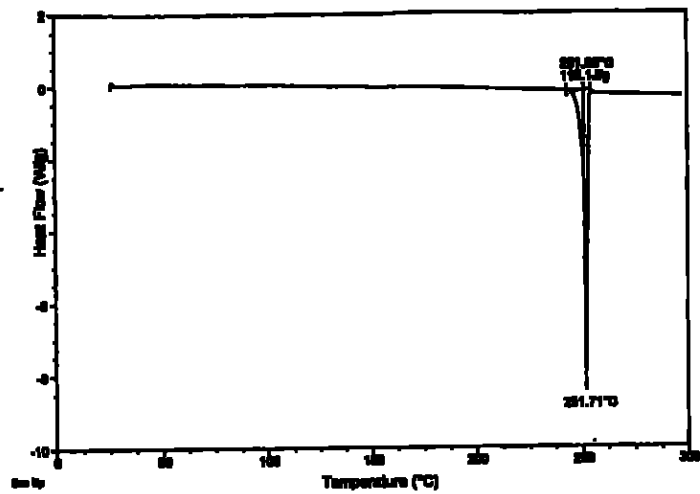
67 60

FIG. 6



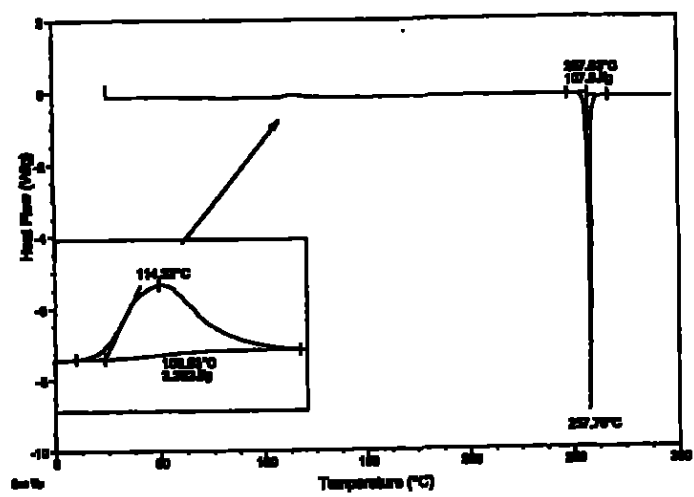
64 61

FIG. 7



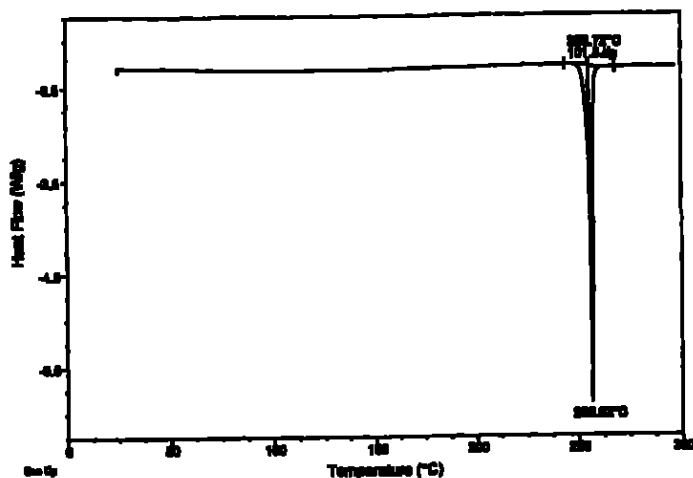
6j 62

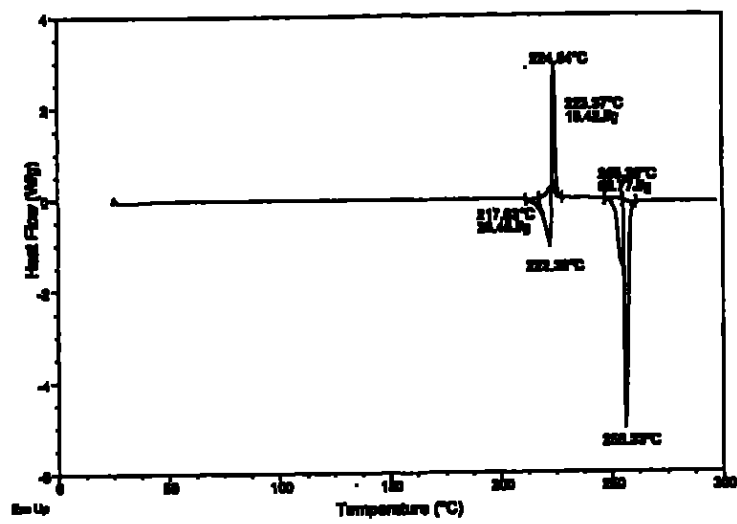
FIG. 8



66 63

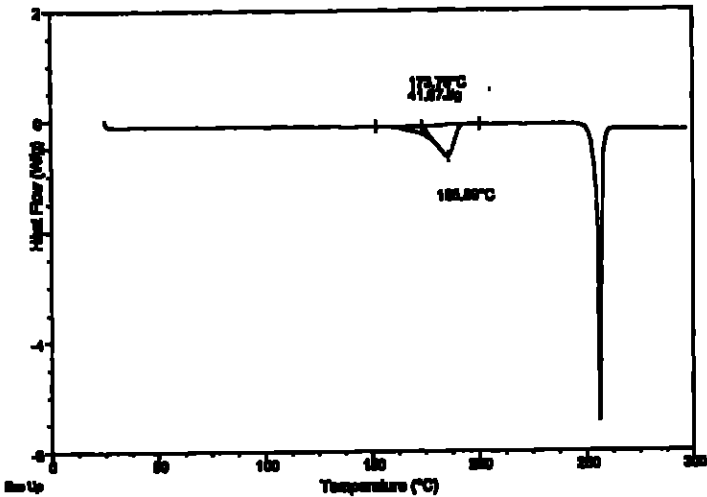
FIG. 9





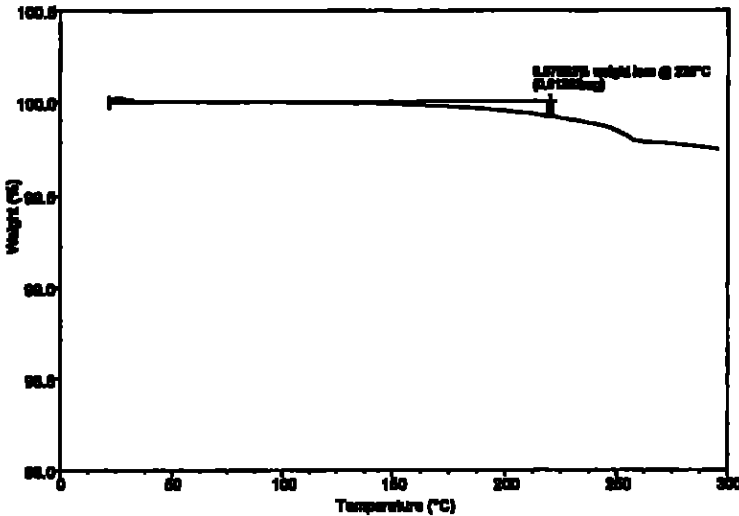
65

FIG. 11



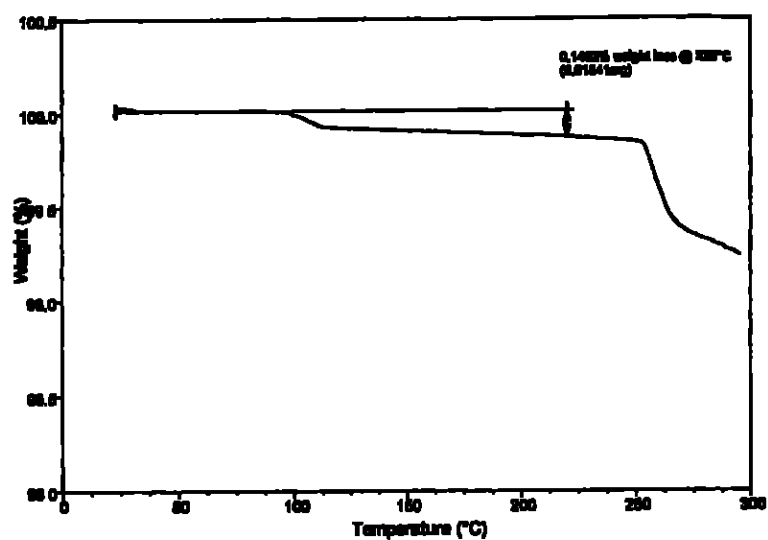
64 66

FIG. 12



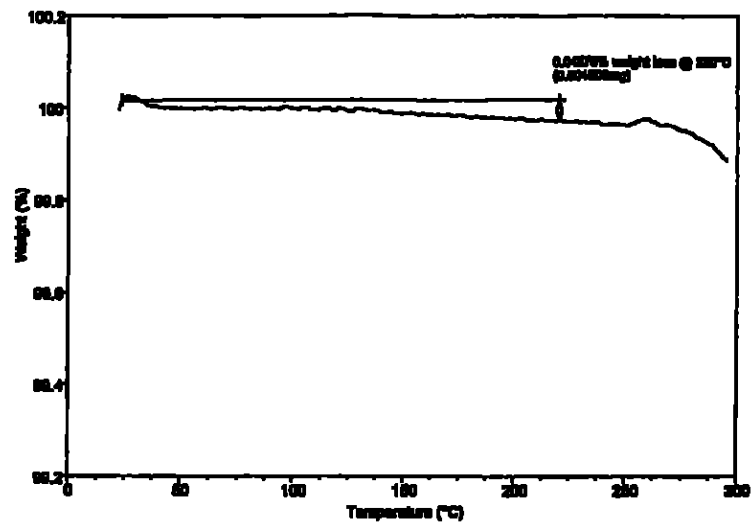
20 67

FIG. 13



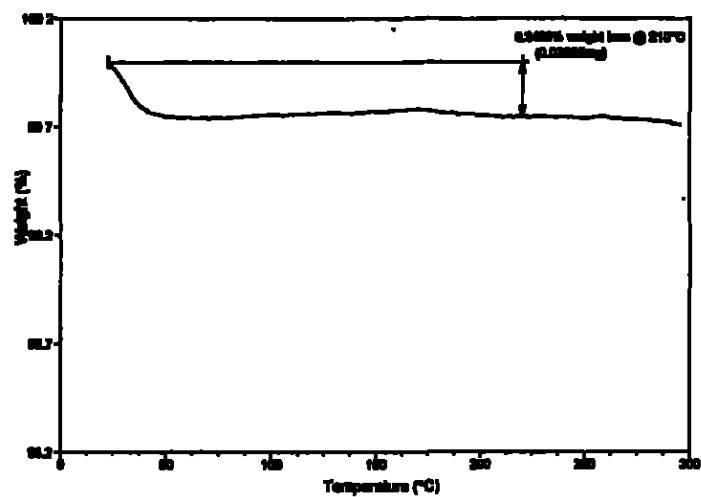
7/168

FIG. 14



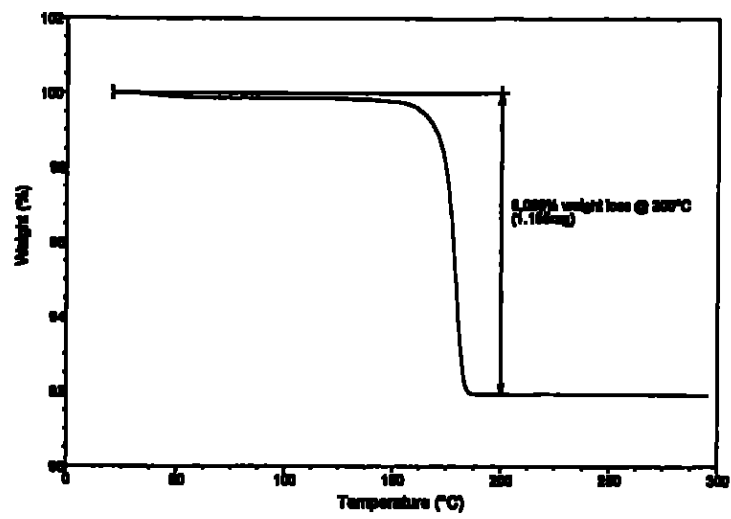
69

FIG. 15



27 70

FIG. 16



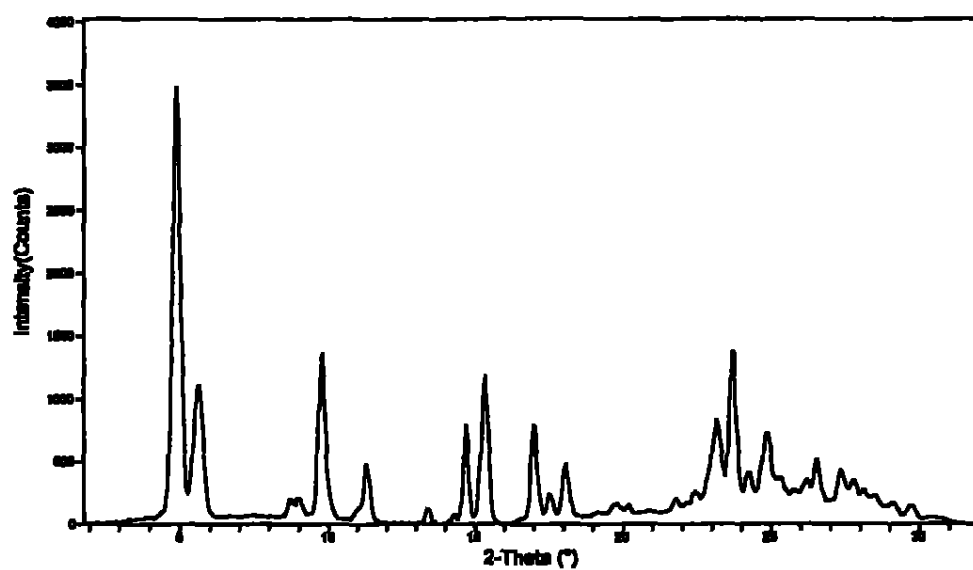
74 71

WO 2006/036927

17/17

PCT/US2005/034512

FIG. 17



Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional:
6 Abril 2006 (06.04.2006)

PCT

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

C07D 471/04 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2005/034512

(22) Fecha de Presentación Internacional:
27 Septiembre 2005 (27.09.2005)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos de Prioridad:
60/613,656 28 Septiembre 2004 (28.09.2004) US
11/235,519 26 Septiembre 2005 (26.09.2005) US

(71) Solicitante: (para todos los Estados designados excepto US).
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; Route 206 and
Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 (US).

(72) Inventores: y

(75) Inventores/Solicitantes: (para US únicamente) GLEESON,
Margaret M. [US/US]; 121 Lorraine Drive, Berkeley Heights, New
Jersey 07922 (US). MCGKORGE, Gary [GB/US]; 1 Coral Court,

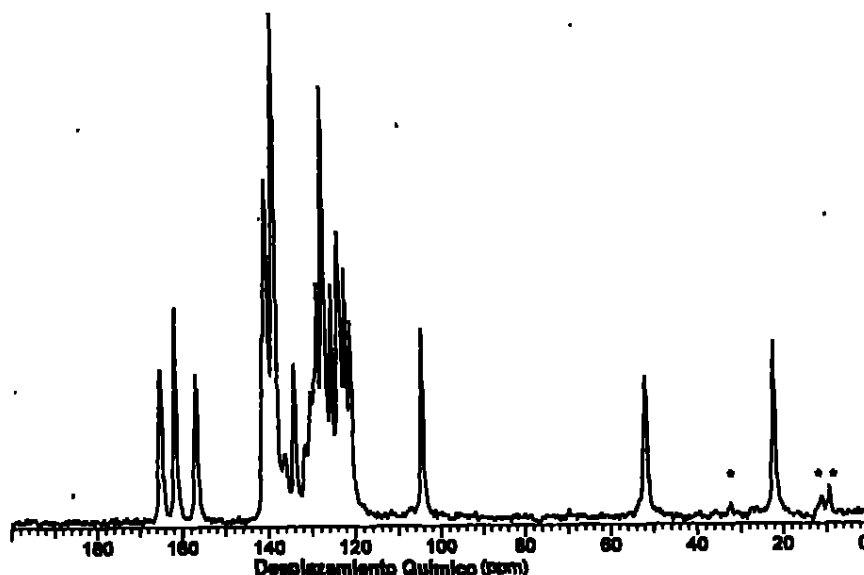
Franklin Park, New Jersey 08823 (US). CHEN, Bang-Chi
[US/US]; 28 Marion Drive, Plainsboro, New Jersey 08536
(US). ZHANG, Huiqing [CN/US]; 9 Hudnut Lane, Belle
Mead, New Jersey 08502 (US). MALLEY, Mary F.
[US/US]; 50 Merion Place, Lawrenceville, New Jersey 08648
(US). DIMARCO, John D. [US/US]; 16 Neal Drive, East
Brunswick, New Jersey 08816 (US). MURPHY, Denette K.
[US/US]; 29-H- Chicopee Drive, Princeton, New Jersey
08540 (US). YIN, Xiaotian S. [CA/US]; 18 Paddock Drive,
Plainsboro, New Jersey 08536 (US). FABIAN, Steven R.
[US/US]; 15 Periwinkle Drive, Barnegat, New Jersey 08005
(US). GUPTA, Jasmine M. [IN/US]; 4203 Twin Oaks
Court, Monmouth Junction, New Jersey 08852 (US).

(74) Agente: SUN, Jing G. et al.; Bristol-Myers Squibb Company,
P.O. Box 4000, Princeton, New Jersey 08543-4000 (US).

(81) Estados Designados (salvo indicación contraria, para todo
título de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH.

[Continuación a la siguiente página]

(54) Título: FORMAS CRISTALINAS DE UN INHIBIDOR DEL FACTOR XA, PIRAZOLO-[3,4-c]-PIRIDINA



* indica bandas laterales giratorias (artefactos)

(57) Extracto: La presente invención proporciona las formas cristalinas de la 1-(3-clorofenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)piridinil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxamida y los solvatos de la misma, y los procesos para la producción de tales formas cristalinas, las composiciones farmacéuticas que comprenden tales formas cristalinas y los métodos de tratamiento de los trastornos tromboembólicos con tales formas cristalinas o las composiciones farmacéuticas.

73

MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, SY, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

- respecto a la autorización del solicitante para solicitar y para que le sea otorgada una patente (regla 4.17(ii))
- respecto a la autorización del solicitante para reclamar la prioridad de la primera solicitud (regla 4.17(iii))

(84) Estados Designados (salvo indicación contraria, para título de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Eursilática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada

Con reporte de búsqueda internacional

Antes de la expiración del límite de tiempo para enmendar las reivindicaciones y para ser publicada nuevamente en el caso de la recepción de las enmiendas

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a las "Notas de Guía sobre los Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta del PCT.

**FORMAS CRISTALINAS DE UN INHIBIDOR DEL FACTOR Xa, PIRAZOLO-
[3,4-c]-PIRIDINA**

CAMPO DE LA INVENCION

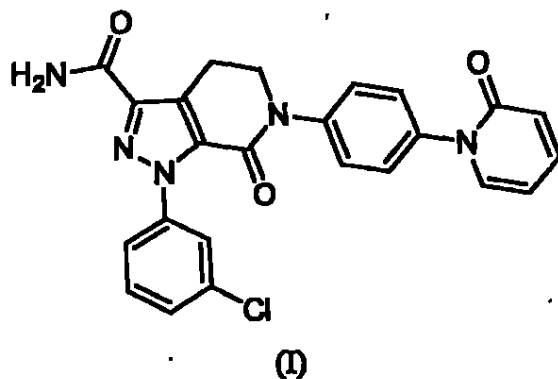
5 La presente invención se refiere a las formas
cristalinas de la 1-(3-clorofenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-
1(2H)piridinil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-
c]piridin-3-carboxamida y los solvatos de la misma; los
procesos para la producción de la misma; las composiciones
10 farmacéuticas de la misma, y los métodos de tratamiento de
trastornos tromboembólicos con ésta.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El factor Xa activado, cuyo papel práctico
15 principal es la generación de trombina por la proteólisis
limitada de la trombina, mantiene una posición central que
enlaza los mecanismos de activación intrínsecos y extrínsecos
en la vía común final de la coagulación de la sangre. La
generación de la trombina, la proteasa de serina final en la
20 vía para generar un coagulo de fibrina, a partir de su
precursor es simplificada mediante formación del complejo de
protrombinasa (factor Xa, factor V, Ca^{2+} y fosfolípidos). Ya
que se calcula que una molécula del factor Xa puede generar
138 moléculas de trombina (Elodi, S., Varadi, K.:
25 Optimization of conditions for the catalytic effect of the

factor IXa- factor VIII Complex: Probable role of the complex in the amplification of blood coagulation. Thromb. Res. 1979, 15, 617-629), la inhibición del factor Xa puede ser más eficiente que la inactivación de la trombina en la interrupción del sistema de la coagulación sanguínea.

La Solicitud de Patente de los Estados Unidos Publicación No. 2003/0191115, la cual es incorporada por referencia en la presente, describe la 1-(3-clorofenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)piridinil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxamida (de aquí en adelante denominada como el "Compuesto (I)"):



El compuesto (I) es un inhibidor altamente potente y selectivo del factor Xa de la coagulación y de este modo es útil en la prevención o tratamiento de trastornos tromboembólicos.

El tratamiento o prevención de los trastornos anteriores puede ser logrado mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto

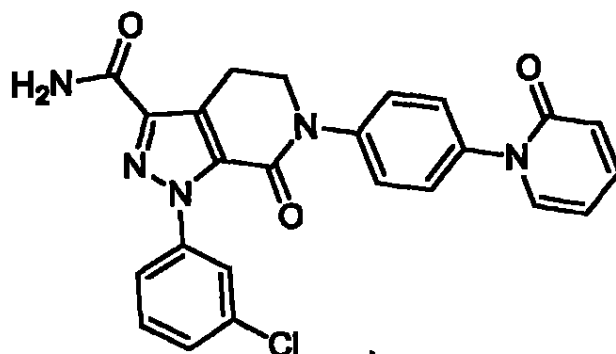
24 76

(I) a un sujeto humano o animal en necesidad de tal tratamiento o prevención. El tratamiento con el compuesto (I) puede ser logrado por su uso como un compuesto simple, como un ingrediente de la composición farmacéutica o en combinación con otros agentes terapéuticos. El compuesto (I) puede ser administrado por la administración oral, la infusión intravenosa continúa, la administración intravenosa de bolo, o cualquier otra ruta adecuada tal que ésta preferentemente logre el efecto deseado de prevenir la formación inducida por el factor Xa de la trombina a partir de la protrombina.

No se ha sabido que existan las formas cristalinas del compuesto (I) previamente. Existe una necesidad para las formas cristalinas que puedan mostrar propiedades químicas y físicas deseables y benéficas. Existe también una necesidad para métodos confiables y reproducibles para la fabricación, purificación y formulación del compuesto (I), para permitir su comercialización factible. La presente invención está dirigida a éstos, así como a otros aspectos importantes.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La presente invención proporciona las formas cristalinas del compuesto (I):



(I)

Los procesos para la producción de tales formas;
las composiciones farmacéuticas que comprenden tales formas,
10 y los métodos de tratamiento de los trastornos
tromboembólicos con tales formas cristalinas, o tales
composiciones farmacéuticas. Las modalidades de estas formas
cristalinas incluyen aquellas caracterizadas en la presente
como formas N-3, N-1 y N-2, .5SBu-4 y las fases P-I y P-3.
15 Los nombres utilizados en la presente para caracterizar una
forma específica, por ejemplo, "N-3", etc., no deben ser
considerados como limitantes con respecto a cualquier otra
sustancia que posea características físicas y químicas
similares o idénticas, sino más bien debe entenderse que
20 estas designaciones son meros identificadores que deben ser
interpretados de acuerdo a la información de caracterización
también presentada en la presente.

Este y otros aspectos de la invención se volverán
más aparentes a partir de la siguiente descripción detallada.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

La invención es ilustrada por referencia a las figuras anexas descritas en seguida:

La figura 1 muestra un espectro de C-13 CP-MAS SSNMR de la forma N-3 de 1-(3-clorofenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)piridinil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxamida cristalina.

La figura 2 muestra los patrones de difracción de rayos X de polvo observados (a temperatura ambiente) (CuK α $\lambda=1.5418$ Å) de la forma N-3 de la 1-(3-clorofenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)piridinil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxamida cristalina.

La figura 3 muestra los patrones de difracción de rayos X de polvo calculados (22°C) y experimentales (temperatura ambiente) (CuK α $\lambda=1.5418$ Å) de la forma N-1 de la 1-(3-clorofenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)piridinil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxamida cristalina.

La figura 4 muestra los patrones de difracción de rayos X de polvo calculados (22°C) y experimentales (temperatura ambiente) (CuK α $\lambda=1.5418$ Å) de la forma N-2 de la 1-(3-clorofenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)piridinil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxamida cristalina.

La figura 5 muestra el patrón de difracción de

rayos X de polvo observado (temperatura ambiente) CuK α $\lambda=1.5418$ Å) de la fase P-1 de la 1-(3-clorofenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)piridinil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxamida cristalina.

5 La figura 6 muestra los patrones de difracción de rayos X de polvo calculados (22°C) y experimentales (temperatura ambiente) (CuK α $\lambda=1.5418$ Å) de la forma .5SBu-4 de la 1-(3-clorofenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)piridinil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxamida cristalina.

10 La figura 7 muestra el termograma de calorimetría de exploración diferencial de la forma N-3 de la 1-(3-clorofenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)piridinil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxamida cristalina.

La figura 8 muestra el termograma de calorimetría de exploración diferencial de la forma N-1 de la 1-(3-clorofenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)piridinil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxamida cristalina.

La figura 9 muestra el termograma de calorimetría de exploración diferencial de la forma N-2 de la 1-(3-clorofenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)piridinil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxamida cristalina.

La figura 10 muestra el termograma de calorimetría de exploración diferencial de la fase P-1 de la 1-(3-clorofenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)piridinil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxamida

5 cristalina.

La figura 11 muestra el termograma de calorimetría de exploración diferencial de la forma .5SBu-4 de la 1-(3-clorofenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)piridinil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxamida

10 cristalina.

La figura 12 muestra el termograma del análisis termogravimétrico de la forma N-3 de la 1-(3-clorofenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)piridinil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxamida cristalina.

15 La figura 13 muestra el termograma del análisis termogravimétrico de la forma N-1 de la 1-(3-clorofenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)piridinil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxamida cristalina.

La figura 14 muestra el termograma del análisis
20 termogravimétrico de la forma N-2 de la 1-(3-clorofenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)piridinil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxamida cristalina.

La figura 15 muestra el termograma del análisis termogravimétrico de la fase P1 de la 1-(3-clorofenil)-7-oxo-
25 6-[4-(2-oxo-1(2H)piridinil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-

pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxamida cristalina.

La figura 16 muestra el termograma del análisis termogravimétrico de la forma .5SBu-4 de la 1-(3-clorofenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)piridinil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-
5 1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxamida cristalina.

La figura 17 el patrón de difracción de rayos X de polvo observado (temperatura ambiente) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418$ Å) de la fase P-3 de la 1-(3-clorofenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)piridinil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-
10 c]piridin-3-carboxamida cristalina.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona, al menos en parte, las formas cristalinas del compuesto (I) como un
15 material novedoso, en particular en forma farmacéuticamente aceptable.

El término "farmacéuticamente aceptable" como se utiliza en la presente, se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosis que son, dentro
20 del alcance del sano juicio médico, adecuadas para el contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuestas alérgicas excesivas u otras complicaciones problemáticas, conmensuradas con una proporción razonable beneficio/riesgo. En ciertas
25 modalidades preferidas, el compuesto (I) está en forma

2/ 82

sustancialmente pura. El término "sustancialmente puro o pura" como se utiliza en la presente, significa un compuesto que tiene una pureza mayor de aproximadamente 90%, incluyendo mayor de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, y 99% en peso, y
5 también incluyendo igual a aproximadamente 100% en peso del compuesto (I), con base en el peso total del compuesto. El material remanente otra u otras formas del compuesto y/o impurezas de reacción y/o impurezas de procesamiento que surgen de su preparación. Por ejemplo, una forma cristalina
10 del compuesto (I) puede ser considerada sustancialmente pura ya que ésta tiene una pureza mayor del 90% en peso, como se mide por medios que son conocidos a esta fecha y en general aceptados en la técnica, donde el remanente menor del 10% en peso del material comprende otra u otras formas del compuesto
15 (I) y/o impurezas de reacción y/o impurezas de procesamiento.

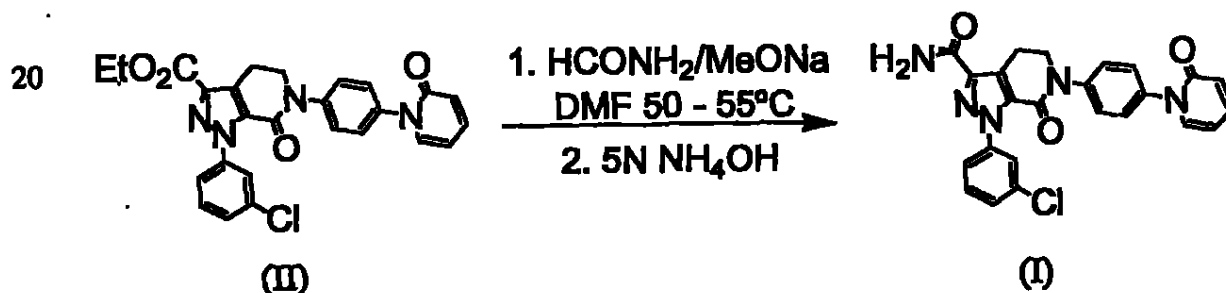
Como se utiliza en la presente, "polimorfo" se refiere a las formas cristalinas que tienen la composición química pero diferentes arreglos espaciales de las moléculas, átomos y/o iones que forman el cristal.

20 Como se utiliza en la presente, "solvato" se refiere a una forma cristalina de una molécula, átomo y/o iones que comprende además moléculas de un solvente o solventes incorporados en la estructura cristalina. Las moléculas de solvente en el solvato pueden estar presentes en
25 un arreglo regular y/o un arreglo no ordenado. El solvato

puede comprender ya sea una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de las moléculas de solvente. Por ejemplo, un solvato con una cantidad no estequiométrica de las moléculas de solvente puede resultar de la pérdida parcial del solvente a partir del solvato.

Como se utiliza en la presente, "amorfo" se refiere a una forma sólida de una molécula, átomo y/o iones que no son cristalinos. Un sólido amorfo no muestra un patrón de difracción de rayos X definitivo.

El compuesto (I) puede ser preparado utilizando los métodos bien conocidos para el experto en la técnica de la síntesis orgánica, así como los métodos enseñados en la Publicación de la Solicitud No. 2003/0191115, comúnmente cedida, las Solicitudes Provisionales de los Estados Unidos Nos. 60/613,754, 60/637,623, 60/613,943, y 60/613,982 y las Solicitudes concurrentemente presentadas (10066-NP, 10067-NP y 10381-NP), las descripciones de las cuales se incorporan por referencia en la presente, en su totalidad.



El compuesto (I) es formado a partir del éster etílico (II) utilizando formamida y metóxido de sodio en DMF

a 50°C-55°C. El hidróxido de amonio es lentamente agregado a 50 a 55°C. La suspensión es enfriada a 20-25°C en al menos una hora y mantenida a 20-25°C con al menos una hora. La suspensión es luego filtrada, y lavada dos veces con agua (WPUR) y una vez con acetona. El producto resultante es luego secado a vacío a 50°C con una atmósfera de nitrógeno para formar P-1.

Las muestras de las formas cristalinas pueden ser proporcionadas con homogeneidad de fases sustancialmente pura, indicando la presencia de una cantidad dominante de un polimorfo simple y opcionalmente cantidades menores de uno o más u otros polimorfos. La presencia de más de un polimorfo en una muestra puede ser determinada por técnicas tales como difracción de rayos X de polvo (XRPD, por sus siglas en inglés) o espectroscopia de resonancia magnética nuclear en estado sólido (SSNMR, por sus siglas en inglés). Por ejemplo, la presencia de picos extra en la comparación de un patrón de XRPD experimentalmente medido con un patrón XRPD simulado puede indicar más de un polimorfo en la muestra. El XRPD simulado puede ser calculado a partir de los datos de rayos X de cristales simples, ver Smith, D.K., "A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns," Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196, Abril 1963. Preferentemente, la forma cristalina tiene homogeneidad de fase sustancialmente pura, como se indica por

menos de 10%, preferentemente menos de 5%, y más preferentemente menos de 2% del área pico total en el patrón de XRPD experimentalmente medido que surge de los picos extra que están ausentes del patrón de XRPD simulado. Es más
5 preferida una forma cristalina que tiene homogeneidad de fase sustancialmente pura con menos del 1% del área pico total en el patrón de XRPD experimentalmente medido, que surge de los picos extra que están ausentes del patrón de XRPD simulado.

Los procedimientos para la preparación de las
10 formas cristalinas son conocidos en la técnica. Las formas cristalinas pueden ser preparadas por una variedad de métodos, incluyendo por ejemplo, cristalización o re-cristalización a partir de un solvente adecuado, sublimación, crecimiento a partir de un fundido, transformación en estado
15 sólido a partir de otra fase, cristalización a partir de un fluido supercrítico, y aspersion por chorro. Las técnicas para la cristalización o re-cristalización de las formas cristalinas a partir de una mezcla de solventes incluyen, por ejemplo, evaporación del solvente, disminución de la
20 temperatura de la mezcla de solvente, siembra de cristales de una mezcla de solvente supersaturada de la molécula y/o la sal, la liofilización de la mezcla de solventes y la visión de anti-solventes (contra-solventes) de la mezcla de solventes. Pueden ser empleadas técnicas de cristalización
25 de alto rendimiento para preparar las formas cristalinas,

incluyendo los polimorfos.

Los cristales de fármacos, incluyendo los polimorfos, métodos de preparación, y caracterización de cristales de fármacos se discuten en Solid-State Chemistry of
5 Drugs, S.R. Byrn, R.R. Pfeiffer, y J.G. Stowell, 2nd Edition, SSCI, West Lafayette, Indiana, 1999.

Para las técnicas de cristalización que emplean solvente, la elección del solvente o solventes es típicamente dependiente de uno o más factores, tales como la solubilidad
10 del compuesto, la técnica de cristalización y la presión a vapor del solvente. Las combinaciones de solventes pueden ser empleadas, por ejemplo, el compuesto puede ser solubilizado en un primer solvente para proporcionar una solución, seguido por la adición de un anti-solvente para
15 disminuir la solubilidad del compuesto en la solución, y para proporcionar la formación de cristales. Un anti-solvente es un solvente en el cual el compuesto tiene baja solubilidad. Los solventes adecuados para preparar cristales incluyen solventes polares y no polares.

20 En un método para preparar cristales, el compuesto (I) es suspendido y/o agitado en un solvente adecuado para proporcionar una suspensión, la cual puede ser calentada para promover la disolución. El término "suspensión" como se utiliza en la presente, significa una solución saturada del
25 compuesto (I) que puede también contener una cantidad

adicional del compuesto (I) para proporcionar una mezcla heterogénea del compuesto (I) y un solvente a una temperatura dada. Los solventes adecuados a este respecto incluyen, por ejemplo, solventes apróticos polares, solventes próticos polares, y solventes no polares, y mezclas de dos o más de éstos.

Los solventes apróticos polares adecuados incluyen, por ejemplo, acetona, metiletilcetona (MEK), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), 1,3-dimetil-2-
10 imidazolidinona (DMI), N-metilpirrolidinona (NMP), N-metilacetamida, N-metilformamida, acetónitrilo (ACN), sulfóxido de dimetilo (DMSO), propionitrilo, formiato de etilo, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo (IpOAc), acetato de butilo (BuOAc), acetato de t-
15 butilo, hexacloroacetona, dioxano, sulfolano, N,N-dimetilpropionamida, nitrometano, nitrobenceno y hexametilfosforamida.

Los solventes próticos polares adecuados incluyen, por ejemplo, alcoholes y glicoles tales como metanol, etanol,
20 1-propanol, 2-propnaol, isopropanol (IPA), 1-butanol (1-BuOH), 2-butanol (2-BuOH), alcohol i-butílico, alcohol t-butílico, 2-nitroetanol, 2-fluoroetanol, 2,2,2-trifluoroetanol, etilenglicol, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, dietilenglicol, 1-, 2-, o 3-pentanol, alcohol neo-pentílico,
25 alcohol t-pentílico, éter monometílico de dietilenglicol,

ciclohexanol, alcohol bencílico, fenol y glicerol.

Los solventes no polares adecuados incluyen, por ejemplo, éter ter-butílico de metilo (MTBE), hexano y heptano.

5 Los solventes preferidos incluyen, por ejemplo, acetona, ACN, DMSO, DMF, NMP, MEK, 2-BuOH, IPA, IpOAc, MTBE, y BuOAc.

Otros solventes adecuados para la preparación de las suspensiones del compuesto (I), además de aquellos
10 ejemplificados anteriormente, podrían ser aparentes para una persona experta en la técnica, con base en la presente descripción.

Los cristales de siembra pueden ser agregados a cualquier mezcla de cristalización para promover la
15 cristalización. Como será claro para la persona experta, la siembra es utilizada como un medio de controlar el crecimiento de un polimorfo particular o como un medio para controlar la distribución del tamaño de partícula del producto cristalino. En consecuencia, el calculo de la
20 cantidad de las semillas necesarias, depende del tamaño de la semilla disponible y del tamaño deseado de una partícula de producto promedio como se describe, por ejemplo en "Programmed cooling of batch crystallizers," J. W. Mullin y J. Nyvlt, *Chemical Engineering Science*, 1971, 26, 369-377.
25 En general, las semillas de tamaño pequeño son necesarias.

para controlar de manera efectiva el crecimiento de los cristales en el lote. Las semillas de tamaño pequeño pueden ser generadas mediante tamizado, molienda o micronización de cristales más grandes o mediante micro-cristalización de 5 soluciones. Se debe tener cuidado en que la molienda o la micronización de los cristales no den como resultado ningún cambio en la cristalinidad a partir de la forma cristalina deseada (por ejemplo el cambio al amorfo o a otro polimorfo).

Una mezcla enfriada puede ser filtrada a vacío, y 10 los sólidos aislados pueden ser lavados con un solvente adecuado, tal como solvente de recristalización en frío, y secados bajo una purga de nitrógeno para proporcionar la forma cristalina deseada. Los sólidos aislados pueden ser analizados mediante una técnica espectroscópica o analítica 15 adecuada, tal como SSNMR, DSC, XRP, o similares, para asegurar la formación de la forma cristalina preferida del producto. La forma cristalina resultante es típicamente producida en una cantidad mayor de aproximadamente 70% en peso de rendimiento aislado, pero preferentemente mayor de 20 90% en peso con base en el peso del compuesto (I) originalmente empleado en el procedimiento de cristalización. El producto puede ser triturado o pasado a través de un tamiz de malla para desaglomerar el producto, si es necesario.

Las formas cristalinas pueden ser preparadas 25 directamente a partir del medio de reacción del paso del

90

proceso final para preparar el compuesto (I). Esto puede ser logrado, por ejemplo, mediante el empleo del paso de proceso final con un solvente o mezclas de solventes a partir de los cuales puede ser cristalizado el compuesto (I).

- 5 Alternativamente, las formas cristalinas pueden ser obtenidas mediante destilación o técnicas de adición de solvente. Los solventes adecuados para este propósito incluyen cualquiera de aquellos solventes descritos en la presente, incluyendo solventes polares próticos, tales como alcoholes, y solventes
10 polares apróticos tales como cetonas.

A manera de guía general, la mezcla de reacción puede ser filtrada para eliminar cualesquiera impurezas no deseadas, sales inorgánicas y similares, seguido por lavado con solvente de reacción o de cristalización. La solución
15 resultante puede ser concentrada para eliminar el solvente en exceso o los constituyentes gaseosos. Si es empleada la destilación, la cantidad final del destilado recolectado puede variar, dependiendo de los factores de proceso que incluyen, por ejemplo, el tamaño del recipiente, la capacidad
20 de agitación, y similares. A manera de guía general, la solución de reacción puede ser destilada a aproximadamente {fracción (1/10)} el volumen original antes de que se lleve a cabo el reemplazo del solvente. La reacción puede ser muestreada y evaluada para determinar el grado de la relación
25 y el porcentaje en peso del producto de acuerdo con las

94 91

técnicas de procesos estándares. Si se desea, el solvente de reacción adicional puede ser agregado o eliminado para optimizar la concentración de reacción. Preferentemente, la concentración final es ajustada a aproximadamente 50% en peso, punto en el cual resulta típicamente una suspensión.

Puede ser preferible agregar solventes directamente al recipiente de reacción sin destilar la mezcla de reacción. Los solventes preferidos para este propósito son aquellos que pueden al final participar en la red cristalina como se discutió anteriormente en conexión con el intercambio de solvente. Aunque la concentración final puede variar dependiendo de la pureza deseada, la recuperación y similares, la concentración final del compuesto (I) en soluciones es preferentemente de aproximadamente 4% hasta aproximadamente 7%. La mezcla de reacción puede ser agitada después de la adición del solvente y simultáneamente calentada. A manera de ilustración, la mezcla de reacción puede ser agitada por aproximadamente 1 hora, mientras que se calienta a aproximadamente a 70°C. La reacción es preferentemente filtrada en caliente y lavada ya sea con el solvente de reacción, el solvente agregado o una combinación de los mismos. Los cristales de siembra pueden ser agregados a cualquier solución de cristalización para iniciar la cristalización.

Las diversas formas descritas en la presente pueden

ser distinguibles una de la otra a través del uso de diversas técnicas analíticas conocidas por una persona experta en la materia. Tales técnicas incluyen, pero no están limitadas a, espectroscopia de resonancia magnética nuclear en estado
5 sólido (SSNMR, por sus siglas en inglés), difracción de polvo de rayos X (XRPD, por sus siglas en inglés), calorimetría de exploración diferencial (DSC, por sus siglas en inglés) y/o análisis termogravimétrico (TGA, por sus siglas en inglés).

El compuesto (I) puede estar presente en las formas
10 cristalinas novedosas como la forma pura, el solvato y/o hidrato. Puede ser empleada una amplia variedad de solventes en la preparación de solvatos del compuesto (I). Los solventes preferidos incluyen, por ejemplo, solventes polares, incluyendo solventes próticos polares y apróticos
15 polares. En la forma preferida, el solvente empleado en la preparación incluye, por ejemplo, DMF o acetona, preferentemente acetona. La proporción del compuesto (I) al solvente en los solvatos puede variar y depende, por ejemplo, del solvente particular seleccionado y los métodos para
20 preparar los solvatos.

Han sido identificadas tres formas cristalinas puras, N-3 (también conocida como P-2), N-1 y N-2 (también conocidas como P-4), una fase desolvatada, P-1, y una forma de solvato de hemi sec-BuOH, .5SBu-4.

25 La forma N-3 es una forma pura, cristalina, y no

higroscópica. En un aspecto de la presente invención, la forma N-3 del compuesto (I) puede ser caracterizada por el espectro de C-13 SSNMR mostrado en la figura 1.

En un aspecto diferente, la forma N-3 puede ser
5 caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente de acuerdo con aquel mostrado en la figura 2.

En un aspecto diferente, la forma N-3 puede ser caracterizada por un patrón de difracción de rayos X que comprende los siguientes valores 2θ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$): $8.6 \pm$
10 0.2 , 11.4 ± 0.2 , 12.3 ± 0.2 y 15.6 ± 0.2 , a aproximadamente 22°C .

En un aspecto diferente, la forma N-3 puede ser caracterizada por un termograma de calorimetría de exploración diferencial (figura 7), que tiene un pico inicial
15 aproximadamente a $245\text{-}253^\circ\text{C}$.

Los estudios de índice de SSNMR y XRPD han probado que la forma N-3 es una fase simple. No se observó pérdida de peso significativa hasta aproximadamente 250°C en análisis de TGA. La forma N-3 ha mostrado que es físicamente estable
20 por estudios de estabilidad acelerada bajo las condiciones de $40^\circ\text{C}/75\%$ de humedad relativa/abierto/4 semanas y $50^\circ\text{C}/\text{cerrado}/4$ semanas. La forma N-3 es no higroscópica, como es indicado por los estudios de sorción y desorción de humedad en los cuales se observó una porción de humedad de
25 0.4% hasta 95% de humedad relativa a 25°C , y no se observó

histéresis. La forma N-3 tiene la tendencia para formar partículas primarias pequeñas ($< 10 \mu\text{m}$) en la forma de agujas o varillas. La forma N-3 es termodinámicamente más estable que los polimorfos N-1 y N-2 a 25°C a 60°C .

5 La forma N-1 es una forma cristalina pura, cristalizada a partir de heptano/2-butanol a aproximadamente a 60°C . En un aspecto de la presente invención, la forma N-1 del compuesto (I) puede ser caracterizada por parámetros de celda unitarias sustancialmente iguales a los siguientes:

10 Dimensiones de celda: $a = 44.272(1) \text{ \AA}$
 $b = 14.3594(4) \text{ \AA}$
 $c = 20.9164(6) \text{ \AA}$
 $\beta = 109.36(1)$

grupo espacial $C2/c$

15 moléculas/humedad asimétrica 3

En donde la forma cristalina está aproximadamente a $+22^\circ\text{C}$.

En un aspecto diferente, la forma N-1 puede ser caracterizada por las coordenadas atómicas fraccionales
20 sustancialmente como se listan en la tabla 3.

En un aspecto diferente, la forma N-1 puede ser caracterizada por las coordenadas atómicas fraccionales sustancialmente como se listan en la tabla 3a.

En un aspecto diferente, la forma N-1 puede ser
25 caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de

polvo, sustancialmente de acuerdo con aquel mostrado en la figura 3.

En un aspecto diferente, la forma N-1 puede ser caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende los siguientes valores 2θ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$):
4.3 $\pm$ 0.2, 10.1 $\pm$ 0.2, 14.3 $\pm$ 0.2 y 17.1 $\pm$ 0.2, a aproximadamente 22°C.

La forma N-1 es físicamente inestable como es indicado por el cambio significativo en los patrones de XRPD de las muestras de estabilidad sometidas bajo las condiciones de 40°C/75% de RH/abierto/4 semanas y 50°C/cerrado/4 semanas. La forma N-1 sufre una transición en estado sólido a aproximadamente a 90°C, como se pone en evidencia por los estudios de microscopía sobre plataforma caliente y se convierte a forma N-2 a aproximadamente a 90°C, lo cual es confirmado por los estudios de XRPD de cristales simples. El análisis térmico mediante DSC (figura 8) y TGA muestran una pequeña exoterma a aproximadamente a 113°C, la cual es atribuida a la transición en estado sólido a la forma N-2, seguida por una endoterma de fusión aproximadamente a 255 hasta aproximadamente 259°C, similar al intervalo de fusión para la forma N-2.

La forma N-2 es una forma cristalina pura y sus cristales simples pueden ser obtenidos a partir de un fundido parcial a partir de la forma N-1 o de la forma N-3

04 96

aproximadamente a 250°C. El polvo a granel de N-2 puede ser
preparado mediante calentamiento del sólido P-1 a
aproximadamente a 230°C. En un aspecto de la presente
invención, la forma N-2 del compuesto (I) puede ser
5 caracterizada por parámetros de celda unitaria
sustancialmente iguales a los siguientes:

Dimensiones de celda: $a = 26.004(1) \text{ \AA}$

$b = 4.063(1) \text{ \AA}$

$c = 22.653(1) \text{ \AA}$

10 $\beta = 115.95(1)$

grupo espacial Pc

moléculas/humedad asimétrica 2

en donde la forma cristalina está aproximadamente a +22°C.

En un aspecto diferente, la forma N-2 puede ser
15 caracterizada por las coordenadas atómicas fraccionales
sustancialmente como se listan en la tabla 4.

En un aspecto diferente, la forma N-2 puede ser
caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de
polvo, sustancialmente de acuerdo con aquel mostrado en la
20 figura 4.

En un aspecto diferente, la forma N-2 puede ser
caracterizada por un patrón de difracción de rayos X que
comprende los siguientes valores 2θ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$): $8.8 \pm$
 0.2 , 11.4 ± 0.2 , 13.9 ± 0.2 y 15.7 ± 0.2 y 22.4 ± 0.2 , a
25 aproximadamente 22°C.

En un aspecto diferente, la forma N-2 puede ser caracterizada por un termograma de calorimetría de exploración diferencial (figura 9), que tiene un pico inicial a aproximadamente a 254-258°C.

5 Un estudio de estabilidad indicó que la forma N-2 era físicamente estable y no se observaron cambios físicos significativos para las muestras de la forma N-2 almacenadas bajo las condiciones de tensión de 40°C/75% de RH/abierta por 5 semanas y 50°C/cerrada por 4 semanas. Un estudio de
10 sorción y desorción de humedad indicó que la forma N-2 es no higroscópica y no observó en este estudio ninguna adsorción de humedad significativa (~ 1.2% de adsorción de humedad a 90% de RH a 25°C). Se ha mostrado también que N-2 es termodinámicamente menos estable que el polimorfo N-3 y se
15 convierte a N-3 en suspensión a 25 y 60°C.

P1 es una fase desolvatada obtenida mediante el secado del material inicial (solvatos potenciales) cristalizado a partir de la mezcla de reacción. P1 nunca ha sido observado en suspensión y por lo tanto, no existe
20 evidencia que apoye la asignación de P-1 como una fase simple y pura que sea cristalizada directamente a partir de la mezcla de reacción. Los estudios de SSNMR sugieren que P-1 no puede ser un material de fase simple. P-1 se convierte a la forma N-3 en solventes (por ejemplo, acetona) y a un
25 número de solvatos potenciales en suspensión en diferentes

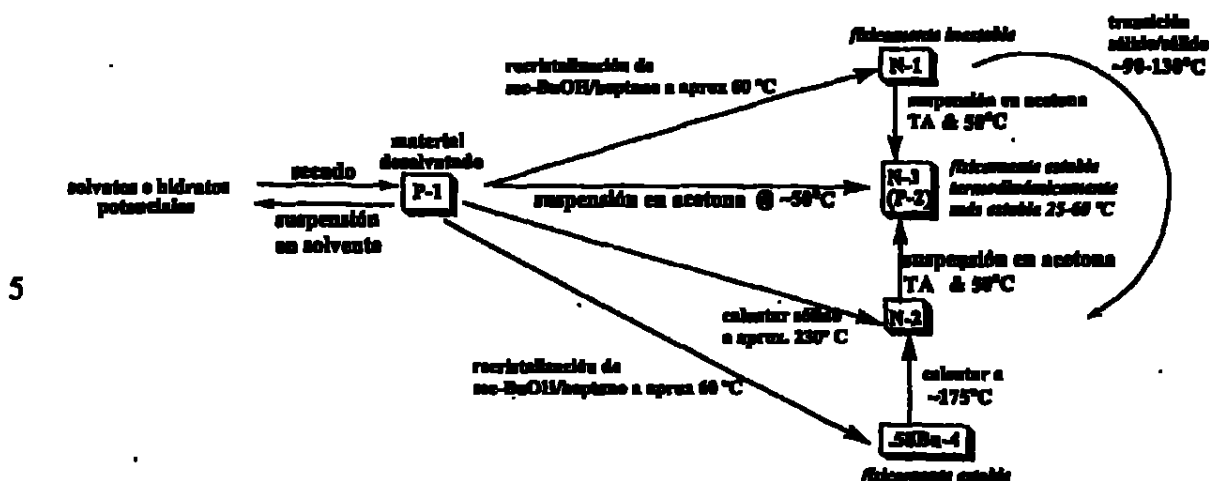
sistemas de solvente. P-1 puede también convertirse a la forma N-2 después del calentamiento a 230°C en estado sólido. P-1 es físicamente inestable como es indicado por los estudios de estabilidad acelerada en los cuales el cambio físico significativo ha sido observado mediante el ensayo de XPRD (figura 5) para las muestras sometidas a tensión por 3 semanas bajo la condición de 40°C/75% de RH/abierta. El análisis térmico de DSC (figura 10) muestra que P-1 se funde a ~ 223°C. y se recristaliza a la forma N-2 a ~ 225°C, que subsecuentemente se funden entre 255-259°C. El estudio de adsorción y desorción de humedad del material P-1 mostró una ganancia en peso de ~ 16% después de adsorción a 90% de RH, indicando que P-1 es higroscópico.

En un aspecto, P-1 puede ser caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo, sustancialmente de acuerdo con aquel mostrado en la figura 5.

En aspecto diferente, P-1 puede ser caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende los siguientes valores de 2θ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$): 5.5 ± 0.2 , 11.1 ± 0.2 , 15.4 ± 0.2 , 16.8 ± 0.2 , a aproximadamente 22°C.

El Esquema 1 ilustra la conversión de las formas cristalinas diferentes del compuesto (I) bajo ciertas condiciones.

102 99



10 P-1 se convierte a la forma N-3, la forma pura
 termodinámicamente más estable fácilmente en suspensión en
 diferentes solventes (por ejemplo, acetona, ACN, DMSO/MTBE) a
 aproximadamente 50°C. Un lote de buenas prácticas de
 laboratorio (~ 550 g) para formar N-3 ha sido fabricado
 15 exitosamente al convertir el material P-1 utilizando un
 método en suspensión, en acetona a aproximadamente 50°C. Las
 suspensiones en acetona de la forma P-1 se inutilizaron a
 aproximadamente 50°C con un rendimiento estable en agua del
 1% de la forma N-3, pero las suspensiones inutilizadas con
 20 agua al 5% y 10%, dan como resultado el material P-3
 (solvatado). P-1 también se convierte a la forma N-2, una
 forma pura físicamente estable después del calentamiento a
 aproximadamente a 230°C en estado sólido. La forma N-2 a su
 vez, se convierte a la forma N-3 fácilmente en suspensión en
 25 acetona a temperatura ambiente por aproximadamente 50°C. El

En aspecto diferente, la forma .5SBu-4 del compuesto (I) puede ser caracterizada por los parámetros de celda unitaria sustancialmente iguales a los siguientes:

20 Dimensiones de celda:

a = 10.688(1) Å

b = 15.006(2) Å

c = 16.041(2) Å

α = 85.51 (1)

β = 83.15(1)

104 707

$$\gamma = 74.13(1)$$

grupo espacial P-1

moléculas/humedad asimétrica 2

en donde la forma cristalina está aproximadamente a +22°C.

5 En un aspecto diferente, la forma .5SBu-4 puede ser caracterizada por las coordenadas atómicas fraccionales sustancialmente como se listan en la tabla 5.

 En un aspecto diferente, la forma .5SBu-4 puede ser caracterizada por las coordenadas atómicas fraccionales
10 sustancialmente como se listan en la tabla 5a.

 En un aspecto diferente, la forma .5SBu-4 puede ser caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo, sustancialmente de acuerdo con aquel mostrado en la figura 6.

15 En un aspecto diferente, la forma .5SBu-4 puede ser caracterizada por un patrón de difracción de rayos X que comprende los siguientes valores 2θ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$): 6.1 ± 0.2 , 8.1 ± 0.2 , 12.9 ± 0.2 , 13.4 ± 0.2 y 18.5 ± 0.2 , a aproximadamente 22°C.

20 En un aspecto diferente, la forma .5SBu-4 puede ser caracterizada por un termograma de calorimetría de exploración diferencial (figura 11) que tiene un pico a aproximadamente 150-200°C.

 En un aspecto diferente, la forma .5SBu-4 puede ser

101 102

caracterizada por una curva de análisis gravimétrico térmica (figura 6) que tiene una pérdida en peso de aproximadamente 7.5% a aproximadamente 200°C.

P-3 representa una familia de fases solvatada con 5 patrones de polvo similares, y por lo tanto estructuras cristalinas similares. P-3 se cristalizó a partir de diversos solventes (por ejemplo, etanol, metanol, acetato de etilo) y se convierte a P-1 después del aislamiento y secado a temperaturas elevadas. En tales casos, P-3 ha sido 10 únicamente observado en la suspensión. P-3 cristalizó a partir de otros solventes (por ejemplo DMF/agua, NMP/agua) y sigue siendo P-3 después del aislamiento y secado.

En un aspecto diferente, la forma P-3 puede ser caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de 15 polvo, sustancialmente de acuerdo con aquel mostrado en la figura 17.

En un aspecto diferente, P-3 puede ser caracterizado por un patrón de difracción de rayos X que comprende los siguientes valores 2θ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$): $4.9 \pm$ 20 0.8 , 5.6 ± 0.8 , 9.8 ± 0.8 , 15.4 ± 0.8 , 17.0 ± 0.8 y 23 ± 0.8 , a aproximadamente 22°C.

Las formas cristalinas del compuesto (I) descritas en la presente, pueden ser formuladas en composiciones farmacéuticas y/o empleadas en métodos terapéuticos y/o 25 profilácticos. Estos métodos incluyen, pero no están

limitados a, la administración del compuesto cristalino (I), solo o en combinación con uno o más de otros agentes farmacéuticamente activos, incluyendo agentes que pueden ser útiles en el tratamiento de los trastornos mencionados en la presente.

"Cantidad terapéuticamente efectiva" está destinada a incluir una cantidad de las formas cristalinas del compuesto (I) que es efectiva cuando se administra sola o en combinación para inhibir el factor Xa. Si el compuesto (I) es utilizado en combinación con otro medicamento, la combinación de compuestos descritos en la presente, puede dar como resultado una combinación sinérgica. La sinergia, como se describe por ejemplo por Chou y Talalay, Adv. Enzyme Regul. 1984, 22, 27-55, ocurre cuando el efecto de los compuestos, cuando son administrados en combinación, es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando son administrados solos como un agente único. En general, un efecto sinérgico es más claramente demostrado a concentraciones subóptimas de los compuestos. La sinergia puede ser en términos de la menor citotoxicidad, efecto antitrombótico incrementado, o algún otro efecto benéfico de la combinación en comparación con los componentes individuales.

Como se utiliza en la presente, "tratar" o "tratamiento" cubren el tratamiento de un estado de

enfermedad de un mamífero, particularmente en un humano, e incluyen: (a) prevenir que ocurra el estado de enfermedad en un mamífero, en particular, cuando tal mamífero está predispuesto al estado de enfermedad, pero que no ha sido
5 todavía diagnosticado como poseedor de ésta; (b) la inhibición del estado de enfermedad, por ejemplo, la detención de su desarrollo; y/o (c) el alivio del estado de enfermedad, por ejemplo, provocar la regresión del estado de enfermedad.

10 Las formas cristalinas del compuesto (I) y las composiciones farmacéuticas del mismo pueden ser útiles en la inhibición del factor Xa. En consecuencia, la presente invención proporciona los métodos para el tratamiento y/o
15 prevención de trastornos tromboembólicos en mamíferos (por ejemplo, trastornos asociados con el factor Xa). En general, un trastorno tromboembólico es una enfermedad circulatoria, provocada por coágulos sanguíneos (por ejemplo, enfermedades que involucran la formación de fibrina, la activación de plaquetas y/o la agregación plaquetaria). El término
20 "trastornos tromboembólicos" como se utiliza en la presente incluye los trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón. El término "trastornos tromboembólicos" como se
25 utiliza en la presente, también incluye los trastornos

específicos seleccionados de, pero no limitados a, angina inestable u otros síndromes coronarios agudos, fibrilación atrial, infarto del miocardio 'primero o recurrente, muerte isquémica repentina, ataque isquémico transitorio, apoplejía, 5 aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis de venas profundas, tromboflebitis, embolismo arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolismo cerebral, embolismo de riñón, embolismo pulmonar, y trombosis que 10 resulta de (a) válvulas prostéticas u otros implantes, (b) cateters resistentes, (c) stents, (d) derivación cardiopulmonar, (e) hemodiálisis, ó (f) otros procedimientos en los cuales la sangre es expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis. Se nota que la 15 trombosis incluye oclusión (por ejemplo, después de una derivación) y reoclusión (por ejemplo, durante o después de la angioplastia coronaria transluminal percutánea). Los trastornos tromboembólicos pueden resultar de condiciones que incluyen pero no están limitadas a, aterosclerosis, cirugía 20 o complicaciones quirúrgicas, y inmovilización prolongada, fibrilación arterial, trombofilia congénita, cáncer, diabetes, efectos de medicamentos u hormonas, y complicaciones del embarazo. El efecto anticoagulante de los compuestos de la presente invención se cree que es debido a 25 la inhibición del factor Xa o de la trombina.

Los métodos comprenden preferentemente administrar a un paciente una cantidad farmacéuticamente efectiva de los nuevos cristales de la presente invención, preferentemente en combinación con uno o más portadores y/o
5 excipientes farmacéuticamente aceptables. Las proporciones relativas del ingrediente activo y el portador y/o el excipiente pueden ser determinadas, por ejemplo, por la solubilidad y la naturaleza química de los materiales, la ruta elegida de administración y la práctica farmacéutica
10 estándar.

Las formas cristalinas del compuesto (I) pueden ser administradas a un paciente en formas de dosis oral tales como tabletas, cápsulas (cada una de las cuales incluyen formulaciones de liberación sostenida o de liberación
15 sincronizada), píldoras, polvos, gránulos, elíxires, tinturas, suspensiones, jarabes, y emulsiones. Estas pueden ser administradas en la forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, utilizando las formas de dosis bien conocidas por aquellos expertos en las
20 técnicas farmacéuticas. Estos pueden ser administrados solos, pero en general serán administrados con un portador farmacéutico seleccionado con base en la ruta elegida de administración y la práctica farmacéutica estándar.

El régimen de dosificación para las formas
25 cristalinas del compuesto (I), por supuesto, variará

H/D 702

dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y ruta de administración; la especie, edad, sexo, salud, condición médica, y peso del recipiente; la naturaleza y el

5 grado de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente, la frecuencia del tratamiento, la ruta de administración, la función renal y hepática del paciente, y el efecto deseado. Un médico o veterinario puede determinar y prescribir la cantidad efectiva del fármaco, requerida para prevenir,

10 contrarrestar o detener el progreso del trastorno tromboembólico. Varias formas de dosis unitaria pueden ser administradas aproximadamente al mismo tiempo. La dosis de la forma cristalina del compuesto (I) que será la más adecuada para la profilaxis o tratamiento puede variar con la

15 forma de administración, la forma cristalina particular del compuesto elegido y las características fisiológicas del paciente particular bajo tratamiento. Ampliamente, la dosis pequeñas pueden ser utilizadas inicialmente y, si es necesario, incrementada por incrementos pequeños hasta que se

20 alcance el efecto deseado bajo las circunstancias.

A manera de guía general, en el adulto, las dosis adecuadas pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal, y todas las combinaciones y subcombinaciones de los intervalos y las

25 dosis específicas en la presente. Las dosis preferidas

1 pueden ser de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100
mg/kg de peso corporal por día por inhalación,
preferentemente 0.1 a 70, más preferentemente 0.5 a 20 mg/Kg
de peso corporal por día por administración oral, y de
5 aproximadamente 0.01 a aproximadamente 50, preferentemente
0.01 a 10 mg/Kg de peso corporal por día por administración
intravenosa. En cada caso particular, las dosis pueden ser
determinadas de acuerdo con los factores distintivos para el
10 sujeto que se trate, tales como la edad, el peso, el estado
general de salud y otras características que pueden
influenciar la eficacia del producto medicinal. Las formas
cristalinas del compuesto (I) pueden ser administradas en una
dosis diaria simple, o la dosis diaria total puede ser
administrada en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces
15 al día.

Para la administración oral en forma sólida tal
como una tableta o cápsula, las formas cristalinas del
compuesto (I), pueden ser combinadas con un portador inerte
farmacéuticamente aceptable, no tóxico, tal como lactosa,
20 almidón, sucrosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de
magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol,
sorbitol y similares.

Preferentemente, además del ingrediente activo, las
formas de dosis sólida pueden contener un número de
25 ingredientes adicionales referidos en la presente como

"excipientes". Estos excipientes incluyen entre otros, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes y desintegradores. Los agentes colorantes pueden ser también incorporados. "Diluyentes" como se utiliza en la presente, 5 son los agentes que imparten volumen a la formulación para hacer a una tableta de un tamaño práctico para la compresión. Los ejemplos de diluyentes son lactosa y celulosa. "Aglutinantes" como se utiliza en la presente, son agentes utilizados para impartir cualidades cohesivas al material en 10 polvo, para ayudar asegurar que la tableta permanecerá intacta después de la compresión, así como para mejorar las calidades de flujo libre del polvo. Los ejemplos de aglutinantes típicos son lactosa, almidón y diversos azúcares. "Lubricantes" como se utiliza en la presente, 15 tienen varias funciones, incluyendo la prevención de la adhesión de las tabletas al equipo de compresión, y el mejoramiento del flujo de la granulación antes de la compresión o el encapsulamiento. Los lubricantes son en la mayoría de los casos, materiales hidrofóbicos. No es deseado 20 el uso excesivo del lubricante, no obstante, ya que esto puede dar como resultado en una formulación con desintegración reducida y/o disolución retardada de la sustancia farmacéutica. Los "deslizantes" como se utiliza en la presente, se refieren a las sustancias que pueden mejorar 25 las características de flujo del material de granulación.

117 110

Los ejemplos de deslizantes incluyen talco y dióxido de silicio coloidal. Los "desintegradores" como se utilizan en la presente, son sustancias o una mezcla de sustancias agregadas a una formulación para facilitar el rompimiento o
5 desintegración de la forma de dosis sólida después de la administración. Los materiales que pueden servir como desintegradores incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginatos, gomas y polímeros reticulados. Un grupo de desintegradores denominados como "super-desintegradores" son
10 en general utilizados a un bajo nivel en la forma de dosis sólida, típicamente de 1% a 10% en peso con relación al peso total de la unidad de dosis. La croscamelosa, la crospovidona y el glicolato de almidón de sodio representan ejemplos de una celulosa reticulada, un polímero reticulado y un almidón
15 reticulado, respectivamente. El glicolato de almidón de sodio se hincha de siete a doce veces en menos de 30 segundos, desintegrando efectivamente las granulaciones que lo contienen.

El desintegrador preferentemente utilizado en la
20 presente invención se selecciona del grupo que comprende almidones modificados, croscamalosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio y crospovidona. Un desintegrador más preferido en la presente invención es un almidón modificado tal como glicolato de almidón de sodio.

25 Los portadores preferidos incluyen cápsulas o

tabletas comprimidas que contienen las formas de dosis farmacéuticas sólidas descritas en la presente. Las formas de cápsula o tableta comprimida, preferidas, comprenden en general una cantidad terapéuticamente efectiva de las formas 5 cristalinas del compuesto (I) y uno o más desintegradores en una cantidad mayor de aproximadamente 10% en peso con relación al peso total de los contenidos de la cápsula o el peso total de la tableta.

Las formulaciones de cápsulas preferidas pueden 10 contener las formas cristalinas del compuesto (I) en una cantidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 1000 mg por cápsula. Las formulaciones de tableta comprimida preferidas contienen las formas cristalinas del compuesto (I) en una cantidad de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 800 mg por 15 tableta. Las formulaciones más preferidas contienen aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg por cápsula o tableta comprimida. Preferentemente, la forma de dosis farmacéutica en cápsula o tableta comprimida, comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma N-1 del 20 compuesto (I); un surfactante, un desintegrador; un aglutinante; un lubricante; y opcionalmente excipientes adicionales farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes, deslizantes y similares; en donde el desintegrador se selecciona de los almidones modificados; 25 croscarmalosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio y

crospovidona.

Para la administración oral en forma líquida, las formas cristalinas del compuesto (I) pueden ser combinadas con cualquier portador inerte farmacéuticamente aceptable, no tóxico, oral, tales como etanol, glicerol, agua, y similares. La composición líquida puede contener un agente endulzante que hace más grata al paladar las composiciones. El agente endulzante puede ser seleccionado de un azúcar tal como sucrosa, manitol, sorbitol, xilitol, lactosa, etc., o un sustituto de azúcar tal como ciclamato, sacarina, aspartame, etc. Si se seleccionan sustitutos de azúcar como el agente endulzante, la cantidad empleada en las composiciones de la invención será sustancialmente menor que si se emplean azúcares. Tomando esto en cuenta, la cantidad del agente endulzante puede estar en el intervalo de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 50% en peso, y todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y cantidades específicas en este intervalo. Las cantidades preferidas están en el intervalo de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 30% en peso.

Los agentes endulzantes más preferidos son los azúcares y particularmente sucrosa. Se ha encontrado que el tamaño de partícula de la sucrosa en polvo utilizada, tiene una influencia significativa en la apariencia física de la composición acabada y su aceptación final para el sabor. El

tamaño de partícula preferido del componente de sucrosa cuando se utiliza en el intervalo de 200 a menos de 325 de la malla del tamiz estándar Norteamericano, y todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y tamaños de 5 partículas específicos, en éstos.

Las soluciones inyectables estériles pueden ser preparadas mediante la incorporación de las formas cristalinas del compuesto (I) en las cantidades requeridas, en el solvente apropiado, con varios de los otros 10 ingredientes enumerados en la presente, como se requiera, seguido por la esterilización por filtración. En general, las dispersiones pueden ser preparadas mediante la incorporación del ingrediente activo esterilizado en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión y 15 cualesquiera otros ingredientes requeridos. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación pueden incluir secado a vacío y la técnica de liofilización que puede producir un polvo del ingrediente activo, más 20 cualquier ingrediente deseado adicional a partir de la solución previamente esterilizada por filtración, de la misma.

Como sería aparente para una persona de experiencia ordinaria en la técnica, una vez armado con las enseñanzas de 25 la presente descripción, cuando se disuelve, el compuesto (I)

11/11/74

pierde su estructura cristalina, y se considera por lo tanto que es una solución del compuesto (I). Todas las formas de la presente invención, no obstante, pueden ser utilizadas para la preparación de las formulaciones líquidas en las cuales el compuesto (I) puede ser, por ejemplo, disuelto o suspendido. Además, las formas cristalinas del compuesto (I) pueden ser incorporadas en las formulaciones sólidas.

Las composiciones líquidas pueden también contener otros componentes rutinariamente utilizados en la formulación de composiciones farmacéuticas. Un ejemplo de tales componentes es la lecitina. Su uso en las composiciones de la invención como un agente emulsificante en el intervalo de 0.05 a 1% en peso, y todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y cantidades específicas en éstos. Más preferentemente, los agentes emulsificantes pueden ser empleados en una cantidad de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 0.5% en peso. Otros ejemplos de componentes que pueden ser utilizados son conservadores antimicrobianos, tales como ácido benzoico o parabenos; agentes suspensores; tales como dióxido de silicio coloidal; antioxidantes; anestésicos orales tópicos; agentes saborizantes y colorantes.

La selección de tales componentes opcionales y su nivel de uso en las composiciones de la invención está dentro del nivel de experiencia en la técnica y será incluso mejor

apreciado a partir de los ejemplos de trabajo proporcionados posteriormente en la presente.

Las formas cristalinas del compuesto (I) pueden ser también acoplados con polímeros solubles como portadores de fármacos dirigibles. Tales polímeros pueden incluir copolímero de pirano de polivinilpirrolidona, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietil-aspartamídefenol u óxido de polietileno-polilisina sustituido con residuos de palmitoilo. Además, el compuesto cristalino (I) puede ser acoplado a una clase de polímeros biodegradables útiles para alcanzar la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliepsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las cápsulas de gelatina de las formas cristalinas del compuesto (I) pueden contener el compuesto cristalino (I) y las composiciones líquidas o sólidas descritas en la presente. Las cápsulas de gelatina pueden también contener portadores en polvo tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Los diluyentes similares pueden ser utilizados para elaborar tabletas comprimidas. Las tabletas y cápsulas pueden ser

fabricadas como productos de liberación sostenida para proporcionar la liberación continua del medicamento en un periodo de horas. Las tabletas pueden ser recubiertas con azúcar o recubiertas con películas para enmascarar cualquier
5 sabor no placentero y para proteger la tableta de la atmósfera o recubiertas con capa entérica para la desintegración selectiva en el tracto gastrointestinal.

En general, el agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa), y soluciones de azúcar
10 relacionadas y glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicoles, son portadores adecuados para las soluciones parenterales. Las soluciones para las formulaciones parenterales son preparadas mediante disolución del compuesto cristalino (I) en el portador y, si es
15 necesario, agregando sustancias amortiguadoras. Los agentes antioxidantes tales como bisulfito de sodio, sulfito de sodio o ácido ascórbico ya sea solos o combinados son agentes estabilizadores adecuados. El ácido cítrico y sus sales y el EDTA sódico pueden ser también empleados. Las soluciones
20 parenterales pueden también contener conservadores, tales como cloruro de benzalconio, metil- o propil-parabeno y clorobutanol.

Los portadores farmacéuticos adecuados son descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack
25 Publishing Co., las descripciones de las cuales se incorporan

120 117

por referencia en la presente, en su totalidad. Las formas de dosis farmacéuticas útiles para la administración de los compuestos de esta invención pueden ser ilustradas como sigue:

5

Cápsulas

Un gran número de cápsulas unitarias pueden ser preparadas mediante el relleno de cápsulas de gelatina dura de dos piezas, estándares cada una con 100 mg del ingrediente
10 activo en polvo (por ejemplo, inhibidor del factor Xa), 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa, y 6 mg de estearato de magnesio.

Cápsulas de gelatina suave

15 Una mezcla del ingrediente activo en un aceite digerible tal como aceite de soya, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva, puede ser preparada e inyectada por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina para formar cápsulas de gelatina suave que contienen 100 mg
20 del ingrediente activo. Las cápsulas deben ser luego lavadas y secadas.

Tabletas

Se puede preparar un gran número de tabletas
25 mediante procedimientos convencionales, de modo que la unidad

de dosis es de 100 mg del ingrediente activo, 0.2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98.8 mg de lactosa. Los recubrimientos apropiados pueden ser aplicados para incrementar el sabor grado o para retrasar la absorción.

Suspensión

Una suspensión acuosa puede ser preparada para la administración oral, de modo que cada 5 ml contienen 25 mg del ingrediente activo finamente dividido, 200 mg de carboximetilcelulosa de sodio, 5 mg de benzoato de sodio, 1.0 g de solución de sorbitol, U.S.P. y 0.025 mg de vainillina.

15 Inyectables

Una composición parenteral adecuada para la administración por inyección puede ser preparada al agitar 1.5% en peso del ingrediente activo en 10% en volumen de propilenglicol y agua. La solución es esterilizada mediante técnicas comunes utilizadas.

Loción nasal

Una solución acuosa es preparada tal que cada ml contiene 10 mg del ingrediente activo, 1.8 mg de metilparabeno, 0.2 mg de propilparabeno y 10 mg de

metilcelulosa. La solución es surtida en frascos de 1 ml.

Inhalador pulmonar

Una mezcla homogénea del ingrediente activo en
5 polisorbato 80 es preparada, tal que la concentración final
del ingrediente activo será de 10 mg por recipiente y la
concentración final del polisorbato 80 en el recipiente será
de 1% en peso. La mezcla es surtida dentro de cada lata, las
válvulas son ajustadas sobre la lata y luego se agrega bajo
10 presión la cantidad requerida de diclorotetrafluoroetano.

La forma cristalina preferida del compuesto (I)
puede servir como el componente (a) de esta invención, y
puede estar independientemente en cualquier forma de dosis,
tales como aquellas descritas anteriormente, y puede también
15 ser administrada en diversas combinaciones, como se describe
anteriormente. En la siguiente descripción, se debe entender
que el componente (b) representa uno o más agentes como se
describe en la presente, adecuados para la terapia en
combinación.

20 De este modo, las formas cristalinas del compuesto
(I) pueden ser utilizadas solas o en combinación con otros
agentes de diagnóstico, anticoagulantes, antiplaquetarios,
fibrinolíticos, antitrombóticos y/o profibrinolíticos. Por
ejemplo, la administración adjunta de los inhibidores del
25 factor Xa con heparina estándar, heparina de bajo peso

molecular, inhibidores directo de la trombina (por ejemplo, hirudina), aspirina, antagonistas del receptor de fibrinógeno, estreptocinasa, urocinaasa y/o activador de plasminógeno tisular, pueden dar como resultado eficacia o
5 eficiencia antitrombótica o trombolíticas mejoradas. Los cristales descritos en la presente pueden ser administrados para tratar las complicaciones trombóticas en una variedad de animales, tales como primates, incluyendo humanos, ovejas, caballos, reyes, cerdos, perros, ratas y ratones. La
10 inhibición del factor Xa puede ser útil no solamente en la terapia anticoagulante de individuos que tienen condiciones trombóticas, sino también cuando puede ser requerida la inhibición de la coagulación sanguínea, tal como para prevenir la coagulación de la sangre completa, almacenada, y
15 para prevenir la coagulación en otras muestras biológicas para la prueba o el almacenamiento. De este modo, cualquier inhibidor del factor Xa incluyendo las formas cristalinas del compuesto (I) como se describe en la presente, pueden ser agregadas a o puestas en contacto con cualquier medio que
20 contenga o se sospeche que contenga el factor Xa y en el cual puede ser deseado inhibir la coagulación sanguínea.

Las formas cristalinas del compuesto (I) pueden ser utilizadas en combinación con cualquier agente antihipertensor o agente regulador del colesterol o los
25 lípidos, o concurrentemente en el tratamiento de la

124 727

restenosis, aterosclerosis y/o alta presión sanguínea. Algunos ejemplos de agentes que pueden ser útiles en combinación con una forma novedosa del compuesto (I) de acuerdo a la presente invención en el tratamiento de la presión sanguínea alta, incluyen, por ejemplo, compuestos de las siguientes clases: beta-bloqueadores, inhibidores de ACE, antagonistas de los canales de calcio, y antagonistas del receptor alfa. Algunos ejemplos de agentes que pueden ser útiles en combinación con un compuesto de acuerdo a la invención en el tratamiento de niveles elevados de colesterol o niveles desregulados de lípidos, incluyen los compuestos conocidos como inhibidores de la HMGCoA-reductasa, o compuestos de la clase de fibrato.

En consecuencia, los componentes (a) y (b) de la presente invención pueden ser formulados conjuntamente, en una unidad de dosis simple (es decir, combinados conjuntamente en una cápsula, tableta, polvo o líquido, etc.) como un producto en combinación. Cuando el componente (a) y (b) no son formulados conjuntamente en una dosis unitaria simple, el componente (a) puede ser administrado al mismo tiempo que el componente (b) o en cualquier orden, por ejemplo, el componente (a) de esta invención puede ser administrado primeramente, seguido por la administración del componente (b), o éstos pueden ser administrados en el orden inverso. Si el componente (b) contiene más de un agente,

H 722

estos agentes pueden ser administrados conjuntamente o en cualquier orden. Cuando no se administran al mismo tiempo, preferentemente, la administración del componente (a) y (b) ocurre con menos de aproximadamente 1 hora de separación.

5 Preferentemente la ruta de administración del componente (a) y (b) es oral. Aunque puede ser preferible que el componente (a) y el componente (b) sean ambos administrados por la misma ruta (es decir, por ejemplo, ambos oralmente) o la forma de dosis, si se desea, éstos pueden cada ser administrados por
10 diferentes rutas (es decir, por ejemplo, un componente del producto en combinación puede ser administrado oralmente y otro componente más puede ser administrado intravenosamente) o formas de dosis.

Los equipos farmacéuticos que pueden ser útiles
15 para el tratamiento de diversos trastornos, y los cuales comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende una novedosa forma del compuesto (I) en uno o más recipientes estériles, están también dentro del ámbito de la presente invención. Los
20 equipos pueden comprender además componentes convencionales de equipos farmacéuticos que pueden ser fácilmente aparentes para aquellos expertos en la técnica, una vez armados con la presente descripción. La esterilización del recipiente puede ser llevada a cabo utilizando la metodología de
25 esterilización convencional bien conocida por aquellos

126 723

expertos en la técnica.

La presente invención es además descrita en los siguientes ejemplos. Todos los ejemplos son ejemplos efectivos. Estos ejemplos no deben ser considerados como
5 limitantes del alcance de las reivindicaciones anexas.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Preparación de P-1 a partir del 1-(3-clorofenil)-7-oxo-6-(4-
10 (2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-
pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo

0.690 kg of 1-(3-clorofenil)-7-oxo-6-(4-(2-
oxopiridin-1(2H)-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-
pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo fueron cargados
15 a un reactor de 20 litros a temperatura ambiente. Se
cargaron 6.514 kg of DMF y 1.565 Kg de formamida al reactor
de 20 litros a temperatura ambiente. El lote fue luego
calentado de 50 a 55°C y mantenido a 50-55°C por al menos 10
minutos. Se agregaron luego 0.320 kg de metóxido de sodio al
20 25% de metanol, mientras que se mantenía la temperatura del
lote a 50-55°C. Después de que se completó la adición del
metóxido de sodio, el lote fue mantenido a 50-55°C por al
menos 15 minutos. Una muestra control en proceso fue tomada
para confirmar la terminación de la reacción. Después de que
25 se completó la reacción, se cargó 10% de hidróxido de amonio

124

en al menos 1 hora, mientras que se mantenía el lote a 50-55°C. El lote fue luego enfriado a 20-25°C en al menos 1 hora y mantenido a 20-25°C por al menos 1 hora. La suspensión fue luego filtrada y lavada con 6.90 kg de agua USP a granel, seguido por un segundo lavado de 6.90 kg de agua USP a granel. Finalmente, la torta fue lavada con 5.458 kg de acetona y la torta succionada por al menos 1 hora. Los sólidos húmedos fueron luego secados a vacío a 50°C con un lecho de nitrógeno hasta que se obtuvo una LOD <2.0%.

10

Ejemplo 2

Preparación de la forma N-1

A un matraz Erlenmeyer de un litro, se agregaron 2.2 g del ejemplo 1 y luego se agregaron 250 ml de sec-butanol. La mezcla se calentó para disolver (~ 80°C) y luego se filtró a través de un embudo sinterizado grueso de 600 ml. Se agregaron 1000 ml de sec-butanol y se calentó para disolver cualquier película sobre las paredes del matraz. Se agregaron en porciones 530 ml de n-heptano en 15 minutos. La solución se sembró con la forma N-1 proveniente de un lote previo. Esta se maduró por 24 horas, sin agitación, sobre una placa caliente entre 40 y 50 °C, luego se enfrió gradualmente y se maduró a 20-25 °C por al menos 24 horas.

25

128 725

Ejemplo 3**Preparación de la forma N-2**

635.2 mg del ejemplo 1 se pesaron en un crisol. El crisol fue colocado en un horno a 230°C, mantenido a 230°C por 2 horas o hasta que no se observó la forma P-1 vía XRPD y DSC. La forma N-2 fue luego enfriada a temperatura ambiente. Se recolectaron 624.7 mg de la forma N-2.

Ejemplo 4**10 Preparación de la forma N-3**

0.615 kg del ejemplo 1 fueron cargados a un reactor de 20 litros a temperatura ambiente. Se cargaron luego 9.730 kg de acetona al reactor de 20 litros a temperatura ambiente. La suspensión se calentó a 50-55°C. Una vez que el lote alcanzó 50 a 55°C, se cargaron al reactor 10.0 gramos de la forma N-3 (de un lote previo) en 150.0 gramos de acetona. El reactor se monitorizó por Raman para observar la conversión de la forma P-1 a la forma N-3. El lote fue agitado entre 50 y 55°C hasta que se completó la conversión y se verificó vía XRPD. El lote fue luego enfriado a 20-25°C en al menos una hora y mantenido a 20-25°C por al menos una hora. La suspensión fue luego filtrada y lavada con 6.50 kg de acetona y la torta se succionó por al menos una hora. Los sólidos húmedos fueron secados a vacío a 50°C con una corriente de nitrógeno hasta que se obtuvo una pérdida al secado > 0.5%.

Ejemplo 5**Preparación de la forma .5SBu-4**

Después de un reposo prolongado, los cristales de la forma .5SBu-4 cristalizaron a partir de los licores madre de N-1. La composición aproximada del solvente de los licores madre fue de 30% de n-heptano, y 70% de sec-butanol.

Todas las mediciones de C-13 NMR en estado sólido (SSNMR) fueron realizadas con un espectrómetro de resonancia magnética nuclear Bruker DSX-400, a 400 MHz. Los espectros de alta resolución fueron obtenidos utilizando el desprendimiento de protones de alta energía y la secuencia de pulso de TPPM y la polarización cruzada de amplitud de rampa (RAMP-CP) con rotación de ángulo mágico (MAS) a aproximadamente a 12 KHz (A.E. Bennett et al, J. Chem. Phys., 1995, 103, 6951), (G. Metz, X. Wu y S.O. Smith, J. Magn. Reson. A, 1994, 110, 219-227). Aproximadamente 70 mg de la muestra, empaquetados dentro de un rotor de zirconia con diseño de canasta se utilizaron para cada experimento. Los desplazamientos químicos (δ) fueron referidos al adamantano externo con la resonancia de alta frecuencia que es ajustada a 38.56 ppm (W.L. Earl y D.L. VanderHart, J. Magn. Reson., 1982, 48, 35-54).

Una persona de experiencia ordinaria en la técnica apreciará que un factor de difracción de rayos X puede ser obtenido con un error de medición que es dependiente de las

138 127

condiciones de medición empleadas. En particular, se sabe en general que las intensidades en un patrón de difracción de rayos X pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición empleadas. Se debe entender además que las

5 intensidades relativas pueden también variar dependiendo de las condiciones experimentales y, en consecuencia, el orden exacto de intensidad no debe ser tomado en cuenta. Además, un error de medición del ángulo de difracción para un patrón de difracción de rayos X convencional, es típicamente de

10 aproximadamente 5% o menos, y tal grado del error de medición debe ser tomado en cuenta como perteneciente a los ángulos de difracción anteriormente mencionados. En consecuencia, se debe entender que las formas cristalinas de la presente invención no están limitadas a las formas cristalinas que

15 proporcionan patrones de difracción de rayos X completamente idénticos a los patrones de difracción de rayos X descritos en las figuras anexas incluidas en la presente. Cualesquiera formas cristalinas que proporcionen patrones de difracción de rayos X sustancialmente idénticos a aquellos descritos en las

20 figuras anexas, caerán dentro del alcance de la presente invención. La habilidad para averiguar las identidades sustanciales de los patrones de difracción de rayos X está dentro del panorama de una persona de experiencia en la técnica.

25 Los datos de la difracción de polvo de rayos X

(3) 728

(PXRD) obtenidos utilizando un Broker C2 GADDS (Sistema de difracción detector de área general). La radiación fue Cu K α (40 KV, 50mA). La distancia muestra-detector fue de 15 cm. Las muestras en polvo fueron colocadas en capilares de vidrio
5 sellado de 1 mm o menos de diámetro. El capilar fue rotado durante la recolección de datos. Los datos fueron recolectados por $3 \leq 2\theta \leq 35^\circ$ con un tiempo de exposición de la muestra de al menos 2000 segundos. Los arcos de difracción bidimensionales resultantes fueron integrados para
10 crear un patrón de PXRD unidimensional, tradicional, con un tamaño gradual de 0.02 grados 2θ en el intervalo de 3 a 35 grados 2θ . Alternativamente, se empaquetaron aproximadamente 200 mg mediante el método de retrocarga en un retenedor de muestra de difracción de rayos X de polvo Philips (PXRD). La
15 muestra fue transferida a una unidad Philips MPD (45 KV, 40 mA, CuK α_1). Los datos fueron recolectados a temperatura ambiente en un intervalo de 2 a 32 2θ (modo de exploración continua, velocidad de exploración de 0.03 grados/segundo, autodivergencia y divisiones anti-dispersión, ranura
20 receptora: 0.2 mm, girador de muestra: ENCENDIDO).

Los datos de rayos X de cristales simples fueron recolectados sobre un difractómetro en serie Bruker-Nonius CAD4 (Bruker Axs, Inc., Madison WI). Los parámetros de celda unitaria fueron obtenidos a través del análisis de mínimos

cuadrados de los ajustes experimentales del difractómetro de 25 reflexiones de alto ángulo. Las intensidades fueron medidas utilizando la radiación de Cu K α ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) a una temperatura constante con una técnica de exploración variable 5 0-2 θ y fueron recolectados únicamente para factores de polarización de Lorentz. Las cuentas antecedentes fueron recolectadas en los extremos de la exploración para la mitad del tiempo de la exploración. Alternativamente, los datos de cristales simples recolectados sobre un sistema Bruker-Nonius 10 Kappa CCD 2000 utilizando la radiación Cu K α ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$). La indización y el procesamiento de los datos de intensidad medidos se llevaron a cabo con el paquete de software HKL2000 en el programa de recolección R. Hooft, Nonius B.V. (1998). Cuando se indica, los cristales fueron enfriados en la 15 corriente fría de un sistema criogénico Oxford durante la recolección de los datos.

Las estructuras fueron resueltas mediante métodos directos y refinadas con base en las reflexiones observadas utilizando ya sea el paquete de software SDP, el paquete de 20 determinación de estructura, Enraf-Nonius, Bohemia, N. Y.) con modificaciones locales menores o el paquete cristalográfico, MAXUS (solución maXus y unidad de software de refinación: S. Mackay, C.J. Gilmore, C. Edwards, M. Tremayne, N. Stewart, y K. Shankland. maXus es un programa

de computadora para la solución y refinamiento de estructuras cristalinas a partir de datos de difracción.

Los parámetros atómicos derivados (coordenadas y factores de temperatura) fueron refinados a través de mínimos cuadrados de matriz complejta. La función minimizada en los refinamientos fue $\sum w(|F_o| - |F_c|)^2$. R es definido como $\sum ||F| - |F|| / \sum |F_o|$ mientras que $R_w = [\sum w(|F_o| - |F_c|)^2 / \sum |F_o|^2]^{1/2}$ donde w es una función de ponderación apropiada basada en los errores en las intensidades observadas. Los mapas de diferencia fueron examinados en todas las etapas de refinamiento. Los átomos de hidrógeno fueron introducidos en posiciones idealizadas con factores de temperatura isotrópicos, pero no fueron variados los parámetros de hidrógeno.

Los experimentos de calorimetría de exploración diferencial (DSC) fueron realizados en un TA Instrument^{MR} modelo Q1000. La muestra (aproximadamente 2-6 mg) fue pesada en un recipiente de aluminio y registrada de manera precisa a un centésimo de un gramo, y transferida al DSC. El instrumento fue purgado con gas nitrógeno a 50 ml/minuto. Los datos fueron recolectados entre la temperatura ambiente y 300°C a una velocidad de calentamiento a 10°C/minuto. La gráfica fue realizada con los picos endotérmicos que señalan hacia abajo.

Los experimentos de análisis gravimétrico térmico (TGA) fueron realizados en un TA Instruments^{MR} modelo Q500.

134 737

La muestra (aproximadamente 10-30 mg) fue colocada en un recipiente de platino previamente tarado. El peso de la muestra fue medido de manera precisa y registrado hasta una centésima de un miligramo por el instrumento. El horno fue
5 purgado con gas nitrógeno a 100 ml/minuto. Los datos fueron recolectados entre la temperatura ambiente y 300°C a una velocidad de calentamiento de 10°C/minuto.

Diversas formas cristalinas del compuesto (I) y sus solvatos fueron preparadas y son tabuladas en la tabla 1.
10 Los datos de la celda unitaria y otras propiedades para estos ejemplos con tabulados en las tablas 2a y 2b. Los parámetros de celda unitaria fueron obtenidos a partir del análisis cristalográfico de rayos X de cristal simple. Una cuenta detallada de las unidades de celda puede ser encontrada en el
15 capítulo 3 de Stout & Jensen, "X-Ray Structure Determination: A Practical Guide", (MacMillian, 1968).

Tabla 1

	Forma	Descripción
20	N-3	Cristal puro
	N-1	Cristal puro
	N-2	Cristal puro
	P-1	Fase desolvatada
25	.5SBu-4	Cristal de solvato de hemi sec BuOH

732

Tabla 2a. Parámetro de celda unitaria

Forma	T (°C)	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°
N-1	+22	44.272(1)	14.3594(4)	20.9164(6)		109.36(1)	
N-1	-50	44.041 (5)	14.280 8	20.79' 2		109.07(1)	
N-2	+22	26.004 (1)	4.063 (1)	22.653 (1)		115.95 (1)	
.5SBu-4	-50	10.685 (1)	14.923 (2)	15.909 (2)	85.85 (1)	83.0 (1)	74.90(1)
.5SBu-4	+22	10.688 (1)	15.00 .(2)	16.041 (2)	85.51 (1)	83.15 1)	74.13 (1)

Tabla 2b. Parámetros de celda unitaria (continuación)

Forma	V(Å³)	Z'	SG	R	Sitios de solvente para Z'
N-1	12545.2(6)	3	C2/c	.047	Ninguno
N-1	12360(10)	3	C2/c	.065	Ninguno
N-2	2152.1(5)	2	Pc	.050	Ninguno
.5SBu-4	2424.3(6)	2	P-1	.07	.5 sec-BuOH

Notas para las tablas:

T es la temperatura para los datos cristalográficos

Z' es el número de moléculas del compuesto (I) en cada unidad asimétrica

SG es el grupo espacial cristalográfico

176 733

R es el factor R (medición de la calidad de la refinación)

Las coordenadas atómicas fraccionarias para las 5 diversas formas cristalinas son tabuladas en las tablas 3 a 5a.

Tabla 3. Parámetros posicionales y factor de temperatura equivalente isotrópica, forma N-1 a temperatura ambiente

10

15

20

25

átomo	x	y	z	B (iso)
CL1	0.0854	0.3279	0.5025	6.6
O8	0.1369	0.2940	0.3265	5.7
O26	0.3055	0.4347	0.3733	7.6
N1	0.0700	0.3407	0.2490	4.2
N2	0.0441	0.3635	0.1945	4.3
N7	0.1526	0.4022	0.2632	4.3
O17	0.0393	0.5210	0.0633	6.2
N18	0.0054	0.4037	0.0646	5.1
N25	0.2810	0.3283	0.4189	4.3
C3	0.0555	0.4160	0.1548	4.0
C4	0.0885	0.4286	0.1832	4.1
C5	0.1135	0.4767	0.1612	4.8

134 734

5

10

15

20

25

C6	0.1436	0.4891	0.2229	5.0
C8	0.1305	0.3550	0.2834	4.2
C9	0.0973	0.3793	0.2427	4.0
C10	0.0646	0.2943	0.3043	3.9
C11	0.0786	0.3264	0.3695	4.2
C12	0.0701	0.2844	0.4205	4.5
C13	0.0486	0.2119	0.4083	4.9
C14	0.0349	0.1799	0.3424	5.2
C15	0.0426	0.2211	0.2900	4.9
C16	0.0328	0.4513	0.0900	4.4
C19	0.1859	0.3851	0.2987	4.0
C20	0.1979	0.2956	0.3002	4.5
C21	0.2298	0.2776	0.3376	4.4
C22	0.2492	0.3487	0.3726	4.0
C23	0.2378	0.4384	0.3690	5.0
C24	0.2059	0.4565	0.3317	4.9
C26	0.3075	0.3768	0.4173	5.4
C27	0.3369	0.3517	0.4703	6.8
C28	0.3386	0.2854	0.5163	6.5
C29	0.3111	0.2351	0.5143	5.9
C30	0.2830	0.2569	0.4655	5.0
CL2	0.0820	-0.3293	0.4983	5.6
O48	0.1355	-0.3140	0.3362	5.7

O66	0.2699	-0.3890	0.4679	5.4
N41	0.0678	-0.3119	0.2446	3.9
N42	0.0415	-0.2967	0.1896	4.0
N47	0.1490	-0.2393	0.2530	4.0
O57	0.0328	-0.1413	0.0553	5.5
N58	0.0024	-0.2675	0.0563	4.8
N65	0.2810	-0.2819	0.3985	4.1
C43	0.0514	-0.2437	0.1479	3.7
C44	0.0840	-0.2242	0.1750	3.8
C45	0.1075	-0.1719	0.1510	4.4
C46	0.1402	-0.2180	0.1797	5.1
C48	0.1277	-0.2767	0.2807	3.9
C49	0.0942	-0.2685	0.2364	3.7
C50	0.0632	-0.3603	0.3003	3.6
C51	0.0780	-0.3267	0.3655	3.8
C52	0.0682	-0.3731	0.4159	4.1
C53	0.0488	-0.4500	0.4036	4.5
C54	0.0363	-0.4829	0.3377	4.9
C55	0.0434	-0.4378	0.2853	4.5
C56	0.0281	-0.2135	0.0824	3.9
C59	0.1828	-0.2493	0.2902	3.9
C60	0.2025	-0.2930	0.2597	4.8

5

10

15

20

25

5

10

15

20

25

C61	0.2347	-0.3036	0.2960	4.7
C62	0.2469	-0.2708	0.3613	4.0
C63	0.2272	-0.2262	0.3915	4.3
C64	0.1952	-0.2145	0.3556	4.2
C66	0.2903	-0.3442	0.4519	4.3
C67	0.3243	-0.3533	0.4856	5.0
C68	0.3451	-0.3025	0.4660	5.7
C69	0.3339	-0.2385	0.4108	5.7
C70	0.3025	-0.2306	0.3785	4.8
CL3	0.0889	0.0000	0.5092	6.0
O88	0.1407	-0.0225	0.3482	5.4
O106	0.3093	0.0778	0.3670	6.8
N81	0.0745	0.0071	0.2558	3.8
N82	0.0492	0.0309	0.2008	4.0
N87	0.1585	0.0543	0.2712	3.8
O97	0.0450	0.1918	0.0730	5.6
N98	0.0128	0.0693	0.0685	4.9
N105	0.2874	-0.0044	0.4344	3.8
C83	0.0615	0.0814	0.1617	3.5
C84	0.0947	0.0910	0.1910	3.7
C85	0.1206	0.1368	0.1711	4.2
C86	0.1513	0.0796	0.1990	4.1
C88	0.1351	0.0211	0.2952	4.0

5

10

15

20

25

C89	0.1028	0.0417	0.2506	3.6
C90	0.0674	-0.0351	0.3110	3.7
C91	0.0819	-0.0031	0.3766	3.9
C92	0.0720	-0.0411	0.4269	4.1
C93	0.0484	-0.1078	0.4139	4.4
C94	0.0343	-0.1389	0.3483	4.8
C95	0.0438	-0.1024	0.2981	4.4
C96	0.0392	0.1190	0.0970	3.8
C99	0.1915	0.0400	0.3116	3.8
C100	0.2015	0.0804	0.3808	4.1
C101	0.2330	0.0463	0.4200	4.0
C102	0.2550	0.0132	0.3905	3.7
C103	0.2453	-0.0042	0.3218	4.2
C104	0.2138	0.0082	0.2822	4.1
C106	0.3133	0.0332	0.4193	4.7
C107	0.3442	0.0142	0.4691	5.3
C108	0.3473	-0.0361	0.5254	5.6
C109	0.3206	-0.0733	0.5376	5.3
C110	0.2911	-0.0561	0.4924	4.5
H181	0.0009	0.3424	0.0914	6.2
H182	-0.0127	0.4250	0.0183	6.2
H581	-0.0006	-0.3306	0.0827	5.8

H981	0.0089	0.0044	0.0918	6.0
H982	-0.0051	0.0926	0.0224	6.0
H582	-0.0183	-0.2244	0.0512	4.0

5 Los errores aproximados en x, y, z son 0.001, 0.003, 0.003.

Tabla 3a. Parámetros posicionales y factores de temperatura equivalentes isotrópicos

Forma N-1 a -50°C

10

átomo	x	y	z	B(lao)
CL1	0.0851	0.3280	0.5044	4.0
CL2	0.0817	-0.3307	0.5005	3.2
CL3	0.0891	-0.0024	0.5115	3.5
O8	0.1369	0.2946	0.3262	3.4
O17	0.0391	0.5245	0.0641	3.8
O28	0.3082	0.4358	0.3737	4.5
O48	0.1358	-0.3101	0.3386	3.4
O57	0.0325	-0.1389	0.0558	2.9
O66	0.2703	-0.3905	0.4672	2.6
O88	0.1411	-0.0227	0.3496	3.1
O 97	0.0445	0.1954	0.0743	3.1
O106	0.3102	0.0784	0.3673	3.9
N1	0.0699	0.3417	0.2499	2.1

15

20

25

147
739

5

10

15

20

25

N2	0.0439	0.3625	0.1985	2.2
N7	0.1530	0.4054	0.2642	2.0
N18	0.0058	0.4031	0.0650	2.7
N25	0.2811	0.3269	0.4187	1.9
N41	0.0879	-0.3103	0.2455	1.7
N42	0.0412	-0.2974	0.1902	2.0
N47	0.1491	-0.2363	0.2535	2.2
N58	0.0026	-0.2687	0.0567	2.2
N65	0.2811	-0.2810	0.3982	1.9
N81	0.0748	0.0071	0.2559	1.9
N82	0.0492	0.0309	0.2011	1.9
N87	0.1591	0.0572	0.2731	2.0
N98	0.0134	0.0689	0.0686	2.2
N105	0.2880	0.0050	0.4354	1.8
C3	0.0554	0.4170	0.1559	1.8
C4	0.0884	0.4303	0.1848	1.7
C5	0.1133	0.4814	0.1613	2.8
C6	0.1437	0.4917	0.2251	2.8
C8	0.1304	0.3589	0.2835	2.8
C9	0.0973	0.3828	0.2453	1.8
C10	0.0641	0.2943	0.3053	1.9
C11	0.0788	0.3267	0.3714	1.9
C12	0.0896	0.2834	0.4217	2.7

HJ

5

10

15

20

25

C13	0.0483	0.2077	0.4091	2.4
C14	0.0345	0.1785	0.3427	2.5
C15	0.0424	0.2219	0.2911	2.5
C16	0.0326	0.4535	0.0908	2.5
C19	0.1865	0.3867	0.2996	1.5
C20	0.1976	0.2972	0.3008	2.1
C21	0.2298	0.2772	0.3380	2.1
C22	0.2493	0.3499	0.3717	1.5
C23	0.2385	0.4399	0.3684	1.9
C24	0.2082	0.4578	0.3308	2.3
C26	0.3079	0.3768	0.4184	2.8
C27	0.3374	0.3518	0.4716	3.9
C28	0.3381	0.2827	0.5167	3.6
C29	0.3107	0.2344	0.5139	3.4
C30	0.2831	0.2554	0.4648	2.6
C43	0.0510	-0.2413	0.1485	1.8
C44	0.0843	-0.2235	0.1755	1.9
C45	0.1076	-0.1677	0.1526	2.2
C46	0.1403	-0.2146	0.1796	2.2
C48	0.1271	-0.2768	0.2823	2.1
C49	0.0942	-0.2664	0.2371	1.9
C50	0.0627	-0.3610	0.2999	1.5

741

C51	0.0759	-0.3260	0.3671	1.9
C52	0.0681	-0.3720	0.4171	2.0
C53	0.0486	-0.4512	0.4051	2.4
C54	0.0353	-0.4836	0.3369	2.8
C55	0.0429	-0.4372	0.2856	2.2
C56	0.0278	-0.2133	0.0823	2.0
C59	0.1828	-0.2461	0.2904	2.3
C60	0.2031	-0.2907	0.2584	2.4
C61	0.2353	-0.3010	0.2953	2.5
C62	0.2472	-0.2714	0.3609	2.0
C63	0.2275	-0.2235	0.3926	2.2
C64	0.1953	-0.2127	0.3576	2.2
C66	0.2902	-0.3425	0.4522	2.0
C67	0.3247	-0.3515	0.4852	2.8
C68	0.3456	-0.2976	0.4645	3.6
C69	0.3346	-0.2354	0.4107	3.0
C70	0.3026	-0.2284	0.3783	2.7
C83	0.0614	0.0843	0.1622	1.7
C84	0.0948	0.0918	0.1913	1.5
C85	0.1211	0.1407	0.1724	1.7
C86	0.1515	0.0801	0.1994	1.9
C88	0.1355	0.0203	0.2952	2.1

144) 742

5

10

15

20

25

C89	0.1026	0.0446	0.2510	2.0
C90	0.0672	-0.0352	0.3123	1.7
C91	0.0819	-0.0037	0.3779	2.0
C92	0.0721	-0.0424	0.4293	2.2
C93	0.0483	-0.1104	0.4158	2.2
C94	0.0343	-0.1394	0.3490	2.6
C95	0.0435	-0.1017	0.2964	2.4
C96	0.0389	0.1192	0.0962	1.7
C99	0.1917	0.0425	0.3124	1.9
C100	0.2019	0.0609	0.3818	2.0
C101	0.2328	0.0471	0.4213	2.0
C102	0.2558	0.0118	0.3925	2.0
C103	0.2461	-0.0033	0.3211	2.2
C104	0.2138	0.0110	0.2819	2.0
C106	0.3142	0.0339	0.4202	2.7
C107	0.3447	0.0163	0.4698	2.6
C108	0.3478	-0.0346	0.5267	3.2
C109	0.3204	-0.0739	0.5392	2.9
C110	0.2912	-0.0565	0.4933	2.3
H181	0.0016	0.3415	0.0920	3.6
H182	-0.0121	0.4224	0.0173	3.6
H581	0.0001	-0.3330	0.0820	3.2
H582	-0.0165	-0.2479	0.0107	3.2

146 743

H981	0.0105	0.0036	0.0919	3.0
H982	-0.0050	0.0909	0.0217	3.0

5 **Tabla 4.** Parámetros posicionales y factor de temperatura equivalente isotrópica

Forma N-2 a temperatura ambiente

10

15

20

átomo	x	y	z	B (iso)
CL1	-0.135841	-0.286717	-0.094687	7.0
CL2	0.308306	0.289608	0.925413	7.3
O8	-0.180684	-0.553617	0.077453	5.6
O17	0.009131	-0.027751	0.367246	5.6
O26	-0.444446	-0.547937	-0.084208	7.7
O48	0.353429	0.546521	0.752078	6.2
O57	0.162822	0.050250	0.460989	9.0
O66	0.620053	-0.050755	0.722031	7.0
N1	-0.056121	-0.389894	0.158118	5.1
N2	-0.003828	-0.348977	0.210536	5.6
N7	-0.199990	-0.296448	0.159041	4.2
N18	0.079497	-0.250428	0.339830	7.8
N25	-0.440023	-0.256272	0.027668	3.6
N41	0.227176	0.375554	0.6734-30	4.3
N42	0.178579	0.312867	0.617060	4.7

144 744

5

10

15

20

25

N47	0.368032	0.271293	0.672441	5.7
N58	0.093937	0.208036	0.491185	4.5
N65	0.613256	0.221664	0.809980	5.3
C3	-0.018504	-0.250763	0.260794	3.7
C4	-0.077398	-0.251166	0.240606	4.9
C5	-0.117716	-0.185048	0.272564	5.3
C6	-0.177927	-0.108086	0.220878	5.0
C8	-0.164648	-0.405370	0.128686	5.0
C9	-0.103337	-0.332311	0.169699	4.4
C10	-0.050597	-0.465026	0.100091	4.8
C11	-0.090182	-0.340321	0.038024	4.0
C12	-0.085777	-0.413661	-0.019688	3.6
C13	-0.036756	-0.597854	-0.014695	6.3
C14	0.005774	-0.710337	0.047541	6.4
C15	-0.002972	-0.649451	0.100182	4.4
C16	0.029106	-0.176073	0.330744	5.0
C19	-0.259381	-0.293483	0.118954	5.0
C20	-0.291078	-0.441986	0.152128	5.0
C21	-0.351216	-0.432197	0.119188	5.0
C22	-0.375655	-0.290739	0.060616	4.7
C23	-0.347355	-0.118093	0.024767	6.0
C24	-0.285645	-0.157393	0.058200	4.8
C26	-0.468973	-0.365812	-0.035584	4.4

144 745

5

10

15

20

25

C27	-0.530692	-0.331465	-0.068999	5.6
C28	-0.557164	-0.193666	-0.038159	5.9
C29	-0.525554	-0.069547	0.026983	6.0
C30	-0.463141	-0.078130	0.065993	5.0
C43	0.194036	0.242736	0.571113	5.3
C44	0.252850	0.240736	0.594478	3.6
C45	0.289189	0.202874	0.559973	5.0
C46	0.346467	0.064822	0.610082	6.1
C48	0.333197	0.391199	0.698071	5.0
C49	0.271483	0.320215	0.655702	4.3
C50	0.223989	0.457358	0.733977	4.5
C51	0.267853	0.357528	0.795195	5.7
C52	0.254582	0.439889	0.848257	6.15
C53	0.208703	0.616242	0.845896	6.0
C54	0.170704	0.711142	0.786299	5.1
C55	0.175781	0.634200	0.725267	5.8
C56	0.151595	0.145768	0.505108	5.6
C59	0.433366	0.282037	0.707701	4.7
C60	0.460080	0.114791	0.769749	5.3
C61	0.516566	0.119382	0.799476	4.7
C62	0.552226	0.226818	0.773971	4.6
C63	0.524787	0.407839	0.711379	5.2

5

10

C64	0.485724	0.421596	0.680006	5.2
C66	0.646462	0.096428	0.780012	4.4
C67	0.704829	0.071429	0.811131	7.4
C68	0.731420	0.182248	0.874211	7.8
C69	0.695375	0.333003	0.902910	6.6
C70	0.638527	0.369656	0.874228	6.3
H181	0.082900	-0.372500	0.303200	7.0
H182	0.111100	-0.138100	0.382200	7.0
H581	0.076700	0.301300	0.528100	7.0
H582	0.054500	0.179300	0.440700	7.1

Los errores aproximados en x, y, z son 0.004, 0.003, 0.0007.

15 **Tabla 5.** Parámetros posicionales, factores de ocupación y factores de temperatura equivalentes isotrópica
Forma .5SBU-4 a +22°C

20

25

átomo	x	y	z	Ocupación	B(Iso)
CL1	0.1371	0.9122	0.4673	1.00	13.1
O8	0.2755	0.6426	0.2992	1.00	3.8
O16	0.7953	0.3504	0.4288	1.00	4.8
O25	-0.0135	0.3813	0.0804	1.00	7.9
N1	0.5081	0.6259	0.3895	1.00	3.1

(H) 747

5

10

15

20

25

N2	0.6264	0.5904	0.4172	1.00	3.4
N7	0.3167	0.4851	0.3124	1.00	3.2
N17	0.8526	0.4699	0.4759	1.00	4.3
N24	-0.1272	0.4851	0.1561	1.00	4.0
C3	0.6514	0.4987	0.4137	1.00	3.2
C4	0.5484	0.4739	0.3825	1.00	3.2
C5	0.5253	0.3857	0.3604	1.00	3.9
C6	0.3788	0.3997	0.3610	1.00	3.9
C8	0.3404	0.5881	0.3248	1.00	2.9
C9	0.4587	0.5566	0.3677	1.00	3.0
C10	0.4548	0.7246	0.3829	1.00	3.4
C11	0.3352	0.7648	0.4239	1.00	4.6
C12	0.2882	0.8591	0.4159	1.00	6.2
C13	0.3579	0.9145	0.3681	1.00	6.2
C14	0.4782	0.8716	0.3291	1.00	5.9
C15	0.5281	0.7779	0.3359	1.00	4.7
C16	0.7734	0.4335	0.4401	1.00	3.5
C18	0.2058	0.4850	0.2712	1.00	3.2
C19	0.1868	0.5280	0.1927	1.00	3.7
C20	0.0788	0.5271	0.1536	1.00	4.1
C21	-0.0094	0.4814	0.1945	1.00	3.6
C22	0.0100	0.4349	0.2705	1.00	3.8
C23	0.1173	0.4375	0.3108	1.00	3.6

5

10

15

20

25

C25	-0.1188	0.4305	0.0882	1.00	5.2
C26	-0.2431	0.4384	0.0563	1.00	6.0
C27	-0.3536	0.4922	0.0905	1.00	6.0
C28	-0.3560	0.5454	0.1597	1.00	6.4
C29	-0.2422	0.5408	0.1911	1.00	5.4
CL2	1.0582	-0.2150	0.0516	1.00	8.1
O38	0.5757	0.0366	0.2274	1.00	5.3
O55	0.1058	0.3485	0.5156	1.00	4.3
N31	0.6557	0.0578	0.0452	1.00	4.4
N32	0.6900	0.0994	-0.0274	1.00	4.5
N37	0.4225	0.1756	0.2133	1.00	4.5
N54	0.1964	0.1965	0.5482	1.00	4.0
C33	0.6252	0.1883	-0.0224	1.00	4.0
C34	0.5455	0.2045	0.0546	1.00	4.0
C35	0.4501	0.2869	0.0930	1.00	5.0
C36	0.3519	0.2490	0.1536	1.00	5.1
C38	0.5237	0.1039	0.1848	1.00	4.2
C39	0.5682	0.1202	0.0951	1.00	4.0
C40	0.7080	-0.0398	0.0592	1.00	4.5
C41	0.8415	-0.0755	0.0483	1.00	5.3
C42	0.8919	-0.1718	0.0596	1.00	5.4
C43	0.8116	-0.2274	0.0792	1.00	5.6

5

10

15

20

25

C44	0.6784	-0.1904	0.0911	1.00	6.2
C45	0.6261	-0.0970	0.0824	1.00	5.4
C46	0.6411	0.2569	-0.0930	1.00	4.4
N47	0.6871	0.2217	-0.1669	1.00	5.8
O46	0.6104	0.3398	-0.0793	1.00	5.3
C48	0.3672	0.1729	0.2994	1.00	4.1
C49	0.2323	0.1933	0.3152	1.00	4.5
C50	0.1784	0.1995	0.3991	1.00	4.4
C51	0.2559	0.1844	0.4634	1.00	4.0
C52	0.3899	0.1614	0.4470	1.00	4.3
C53	0.4466	0.1555	0.3645	1.00	4.2
C55	0.1196	0.2838	0.5695	1.00	3.9
C56	0.0615	0.2901	0.6542	1.00	5.9
C57	0.0837	0.2185	0.7101	1.00	6.6
C58	0.1672	0.1336	0.6875	1.00	6.8
C59	0.2212	0.1237	0.6071	1.00	5.6
C95	0.0821	0.0157	0.2131	0.75	11.5
C96	-0.0335	0.0847	0.2368	0.75	15.1
C97	-0.1987	0.2308	0.2132	0.75	12.0
C98	-0.0723	0.1657	0.1871	0.75	10.1
O99	0.0405	0.2033	0.1647	0.75	8.2
H171	0.8317	0.5455	0.4861	1.00	3.6
H172	0.9450	0.4274	0.4975	1.00	3.6

163 150

H991	0.0073	0.2894	0.1264	0.75	4.8
------	--------	--------	--------	------	-----

Los errores aproximados en x, y, z son 0.003, 0.007, 0.0003.

5 **Tabla 5a.** Parámetros posicionales, factores de ocupación y factores de temperatura equivalentes isotrópica

Forma .5SBU-4 a -50°C

10

15

20

25

átomo	x	y	z	Ocupación	B(Iso)
CL1	0.1406	0.9124	0.4721	1.00	9.4
O8	0.2748	0.8424	0.3017	1.00	2.7
O16	0.7958	0.3499	0.4281	1.00	3.3
O25	-0.0179	0.3812	0.0592	1.00	5.0
N1	0.5092	0.6259	0.3912	1.00	2.2
N2	0.6289	0.5904	0.4183	1.00	2.4
N7	0.3187	0.4839	0.3127	1.00	2.2
N17	0.8538	0.4703	0.4764	1.00	3.1
N24	-0.1302	0.4882	0.1580	1.00	2.8
C3	0.6526	0.4984	0.4132	1.00	2.3
C4	0.5485	0.4732	0.3822	1.00	2.2
C5	0.5249	0.3847	0.3593	1.00	2.8
C6	0.3783	0.3980	0.3605	1.00	2.7
C8	0.3402	0.5676	0.3259	1.00	2.1
C9	0.4586	0.5562	0.3692	1.00	2.1

157 151

5

10

15

20

25

C10	0.4574	0.7242	0.3846	1.00	2.4
C11	0.3378	0.7650	0.4274	1.00	3.3
C12	0.2920	0.8595	0.4193	1.00	4.3
C13	0.3808	0.9152	0.3707	1.00	4.4
C14	0.4820	0.8721	0.3292	1.00	4.2
C15	0.5320	0.7774	0.3359	1.00	3.3
C16	0.7746	0.4327	0.4387	1.00	2.5
C18	0.2050	0.4838	0.2709	1.00	2.2
C19	0.1868	0.5294	0.1926	1.00	2.6
C20	0.0770	0.5294	0.1537	1.00	2.8
C21	-0.0112	0.4816	0.1937	1.00	2.5
C22	0.0078	0.4334	0.2696	1.00	2.7
C23	0.1167	0.4351	0.3101	1.00	2.5
C25	-0.1236	0.4322	0.0870	1.00	3.5
C26	-0.2481	0.4409	0.0553	1.00	4.0
C27	-0.3594	0.4963	0.0909	1.00	4.2
C28	-0.3595	0.5502	0.1608	1.00	4.4
C29	-0.2441	0.5430	0.1913	1.00	3.7
CL2	1.0621	-0.2129	0.0488	1.00	5.4
038	0.5796	0.0366	0.2275	1.00	3.8
055	0.1046	0.3481	0.5157	1.00	3.6
N31	0.6567	0.0563	0.0426	1.00	3.2

H 752

5

10

15

20

25

N32	0.6908	0.0978	-0.0315	1.00	3.2
N37	0.4237	0.1742	0.2130	1.00	3.2
N54	0.1932	0.1960	0.5510	1.00	2.9
C33	0.6263	0.1874	-0.0265	1.00	3.0
C34	0.5474	0.2033	0.0516	1.00	2.9
C35	0.4518	0.2854	0.0917	1.00	3.7
C36	0.3541	0.2471	0.1534	1.00	3.7
C38	0.5262	0.1033	0.1838	1.00	3.0
C39	0.5701	0.1187	0.0933	1.00	3.0
C40	0.7092	-0.0410	0.0571	1.00	3.2
C41	0.8434	-0.0755	0.0460	1.00	3.8
C42	0.8949	-0.1718	0.0575	1.00	3.6
C43	0.8148	-0.2290	0.0783	1.00	4.0
C44	0.6807	-0.1939	0.0909	1.00	4.0
C45	0.6266	-0.0986	0.0806	1.00	3.7
C46	0.6427	0.2551	-0.0968	1.00	3.0
N47	0.6896	0.2198	-0.1718	1.00	4.2
O46	0.6114	0.3388	-0.0834	1.00	3.6
C48	0.3670	0.1710	0.2992	1.00	2.9
C49	0.2323	0.1906	0.3163	1.00	3.3
C50	0.1751	0.1965	0.3994	1.00	3.1
C51	0.2544	0.1826	0.4641	1.00	2.8
C52	0.3887	0.1602	0.4478	1.00	3.1

1176 153

5

10

15

C53	0.4464	0.1540	0.3655	1.00	3.0
C55	0.1169	0.2843	0.5709	1.00	2.7
C56	0.0582	0.2927	0.6567	1.00	4.2
C57	0.0788	0.2217	0.7136	1.00	4.7
C58	0.1617	0.1346	0.6913	1.00	4.9
C59	0.2169	0.1233	0.6093	1.00	4.1
C95	0.0817	0.0158	0.2147	0.75	6.9
C96	-0.0333	0.0867	0.2456	0.75	7.5
C97	-0.1991	0.2339	0.2145	0.75	6.4
C98	-0.0721	0.1654	0.1872	0.75	6.3
O99	0.0385	0.2070	0.1650	0.75	4.7
H171	0.8317	0.5455	0.4861	1.00	3.6
H471	0.7048	0.2650	-0.2282	1.00	4.9
H172	0.9450	0.4274	0.4975	0.75	3.6
H472	0.7127	0.1451	-0.1820	1.00	4.9
H991	0.0073	0.2694	0.1264	0.75	4.8

20 Los errores aproximados en x, y, z son 0.003, 0.002, 0.003.

Son posibles múltiples modificaciones y variaciones de la presente invención a la luz de las enseñanzas anteriores. Se debe entender por lo tanto que dentro del alcance de las reivindicaciones anexas, la invención puede ser practicada de otra manera a la que se describe específicamente aquí.

25

REIVINDICACIONES

1. La forma N-3 de la 1-(3-clorofenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)piridinil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-
5 pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxamida cristalina, caracterizada porque el SSNMR es sustancialmente de acuerdo con aquel mostrado en la figura 1.
2. La forma N-3 de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque está en forma
10 sustancialmente pura.
3. La forma N-3 de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la forma sustancialmente pura es mayor de 99 por ciento pura.
4. La forma N-3 de conformidad con la
15 reivindicación 1, caracterizada porque un patrón de difracción de rayos X de polvo es sustancialmente de acuerdo con aquel mostrado en la figura 2.
5. La forma N-3 de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque tiene un patrón de
20 difracción de rayos X de polvo que comprende los siguientes valores 2θ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$): 8.6 ± 0.2 , 11.4 ± 0.2 , 12.3 ± 0.2 y 15.6 ± 0.2 , a aproximadamente 22°C .
6. La forma N-3 de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque tiene un termograma de
25 calorimetría de exploración diferencial que tiene un pico

inicial aproximadamente a 245-253°C.

7. La forma N-1 de la 1-(3-clorofenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)piridinil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxamida cristalina, 5 caracterizada porque tiene parámetros de celda unitaria sustancialmente iguales a los siguientes:

dimensiones de celda: $a = 44.272(1) \text{ \AA}$
 $b = 14.3594(4) \text{ \AA}$
 $c = 20.9164(6) \text{ \AA}$
10 $\beta = 109.36(1)$

grupo espacial C2/c

moléculas/humedad asimétrica 3

en donde la forma cristalina está aproximadamente a +22°C.

15 8. La forma N-1 de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada porque tiene coordenadas atómicas fraccionales sustancialmente como se listan en la tabla 3.

9. La forma N-3 de conformidad con la 20 reivindicación 7, caracterizada porque tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente de acuerdo con aquel mostrado en la figura 3.

10. La forma N-1 de conformidad con la 25 reivindicación 7, caracterizada porque tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende los siguientes

113 156

valores 2θ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$): 4.3 ± 0.2 , 10.1 ± 0.2 , 14.3 ± 0.2 y 17.1 ± 0.2 , a aproximadamente 22°C .

11. La forma N-2 de la 1-(3-clorofenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)piridinil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxamida cristalina, caracterizada porque tiene parámetros de celda unitaria sustancialmente iguales a los siguientes:

dimensiones de celda: $a = 26.004(1) \text{ \AA}$
 $b = 4.063(1) \text{ \AA}$
 $c = 20.653(1) \text{ \AA}$
 $\beta = 115.95(1)$

grupo espacial Pc

moléculas/humedad asimétrica 2

en donde la forma cristalina está aproximadamente a $+22^\circ\text{C}$.

12. La forma N-2 de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada porque tiene coordenadas atómicas fraccionales sustancialmente como se listan en la tabla 4.

13. La forma N-2 de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada porque tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente de acuerdo con aquel mostrado en la figura 4.

14. La forma N-2 de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada porque tiene un patrón de

difracción de rayos X de polvo que comprende los siguientes valores 2θ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$): 8.8 ± 0.2 , 11.4 ± 0.2 , 13.9 ± 0.2 y 15.7 ± 0.2 y 22.4 ± 0.2 , a aproximadamente 22°C .

15. La forma N-2 de conformidad con la
5 reivindicación 11, caracterizada porque tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial que tiene un pico inicial aproximadamente a $254\text{--}258^\circ\text{C}$.

16. La forma P-1 de la 1-(3-clorofenil)-7-oxo-6-
[4-(2-oxo-1(2H)piridinil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-
10 pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxamida cristalina,
caracterizada porque tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente de acuerdo con aquel mostrado en la figura 5.

17. La forma P-1 de conformidad con la
15 reivindicación 16, caracterizada porque tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende los siguientes valores 2θ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$): 5.5 ± 0.2 , 11.1 ± 0.2 , 15.4 ± 0.2 , 16.8 ± 0.2 , aproximadamente a 22°C .

18. La forma P-1 de conformidad con la
20 reivindicación 16, caracterizada porque tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial que tiene un pico endotérmico aproximadamente a 217°C hasta 223°C y un pico de exoterma aproximadamente a 222°C – 225°C , seguido por un pico de endoterma de 225°C hasta aproximadamente 259°C .

Lof 758

19. La forma .5SBu-4 de la 1-(3-clorofenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)piridinil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxamida cristalina, caracterizada porque tiene parámetros de celda unitaria
5 sustancialmente iguales a los siguientes:

dimensiones de celda: $a = 10.688(1) \text{ \AA}$

$b = 15.006(2) \text{ \AA}$

$c = 16.041(2) \text{ \AA}$

$\alpha = 85.51 (1)$

10 $\beta = 83.15(1)$

$\gamma = 74.13(1)$

grupo espacial P-1

moléculas/humedad asimétrica 2

15 en donde la forma cristalina está aproximadamente a $+22^\circ\text{C}$.

20. La forma .5SBu-4 de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque tiene coordenadas atómicas fraccionales sustancialmente como se listan en la tabla 5.

20 21. La forma .5SBu-4 de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente de acuerdo con aquel mostrado en la figura 6.

22. La forma .5SBu-4 de conformidad con la

reivindicación 19, caracterizada porque tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende los siguientes valores 2θ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$): 6.1 ± 0.2 , 8.1 ± 0.2 , 12.9 ± 0.2 , 13.4 ± 0.2 y 18.5 ± 0.2 , aproximadamente a 22°C .

5 23. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de conformidad con la reivindicación 1, y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 24. Un método para tratar un trastorno tromboembólico, caracterizado porque comprende:

 administrarle a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

15 25. El método de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque el trastorno tromboembólico se selecciona del grupo que consiste de trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón.

20 26. El método de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque el trastorno tromboembólico se selecciona de angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación atrial, primer infarto del miocardio, infarto del miocardio recurrente, muerte repentina isquémica, ataque
25 isquémico transitorio, apoplejía, aterosclerosis, enfermedad

arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis de venas profundas, tromboflebitis, embolismo arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolismo cerebral, embolismo de riñón, embolismo pulmonar, y

5 trombosis que resulta de (a) válvulas de prótesis u otros implantes, (b) catéteres residentes, (c) stents, (d) derivación cardiopulmonar, (e) hemodiálisis, ó (f) otros procedimientos en los cuales la sangre es expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis.

10 27. Un proceso para preparar formas cristalinas del compuesto 1, caracterizado porque comprende un paso de suspender el compuesto (I) en un solvente seleccionado de: acetona, ACN, DMSO, DMF, NMP, MEK, 2-BuOH, IPA, IpOAc, MTBE, y BuOAc.

15 28. Un proceso para preparar la forma N-3 de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende un paso de suspender la forma N-1, la forma N-2 o P-1 en acetona.

20 29. El proceso de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque el paso de suspensión en acetona es a 20-60°C.

 30. El proceso de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque comprende un paso de suspensión en acetona a 25-55°C.

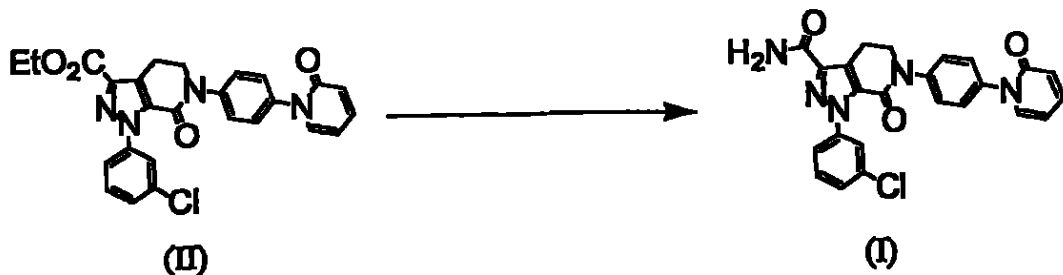
25 31. Un proceso para preparar la forma N-3 de

164 167

conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende además:

(a) poner en contacto el compuesto (II) con HCONH_2 en presencia de MeONa para formar el compuesto (I);

5



10

(b) obtener el compuesto (I) en la forma P-1 mediante adición lenta de hidróxido de amonio y secando a vacío a 50°C ;

(c) obtener la forma N-3 a partir de la suspensión de P-1 en acetona.

15

32. El proceso de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado porque:

(b) se obtiene el compuesto (I) en la forma P-1 por adición lenta de hidróxido de amonio a $50-55^\circ\text{C}$;

(c) se obtiene la forma N-3 a partir de la suspensión de P-1 en acetona a $25-55^\circ\text{C}$.

20

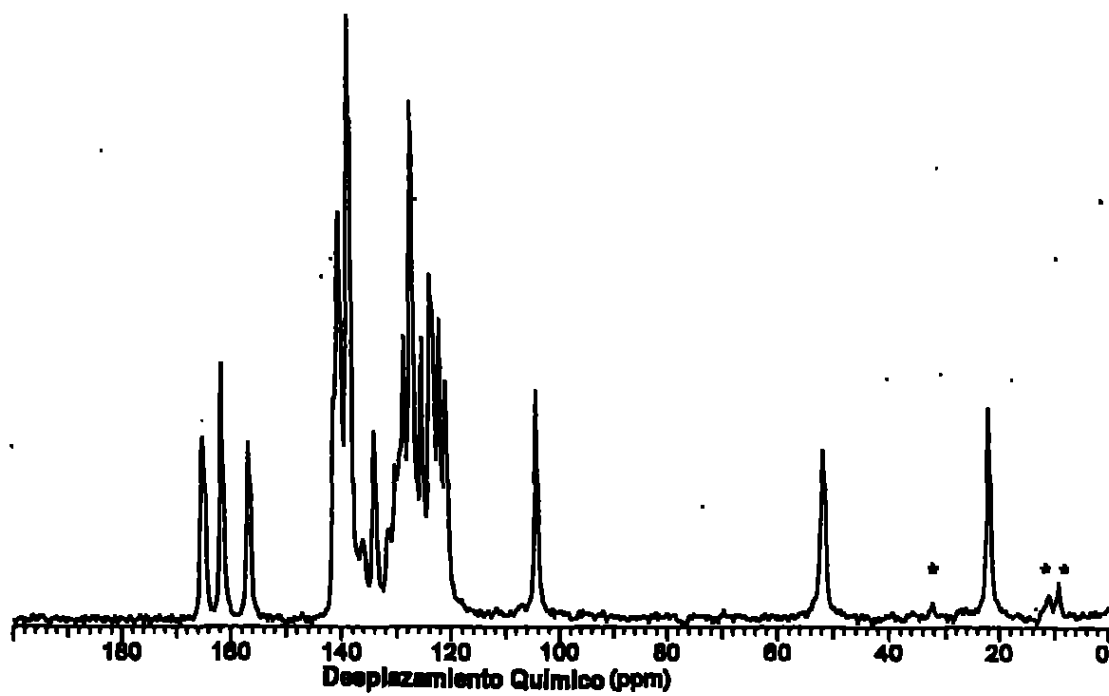
162

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona las formas cristalinas de la 1-(3-clorofenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)piridinil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-
5 c]piridin-3-carboxamida y los solvatos de la misma, y los procesos para la producción de tales formas cristalinas, las composiciones farmacéuticas que comprenden tales formas cristalinas y los métodos de tratamiento de los trastornos tromboembólicos con tales formas cristalinas o las
10 composiciones farmacéuticas.

266 763

FIG. 1



* Indica bandas laterales giratorias (artefactos)

FIG. 2

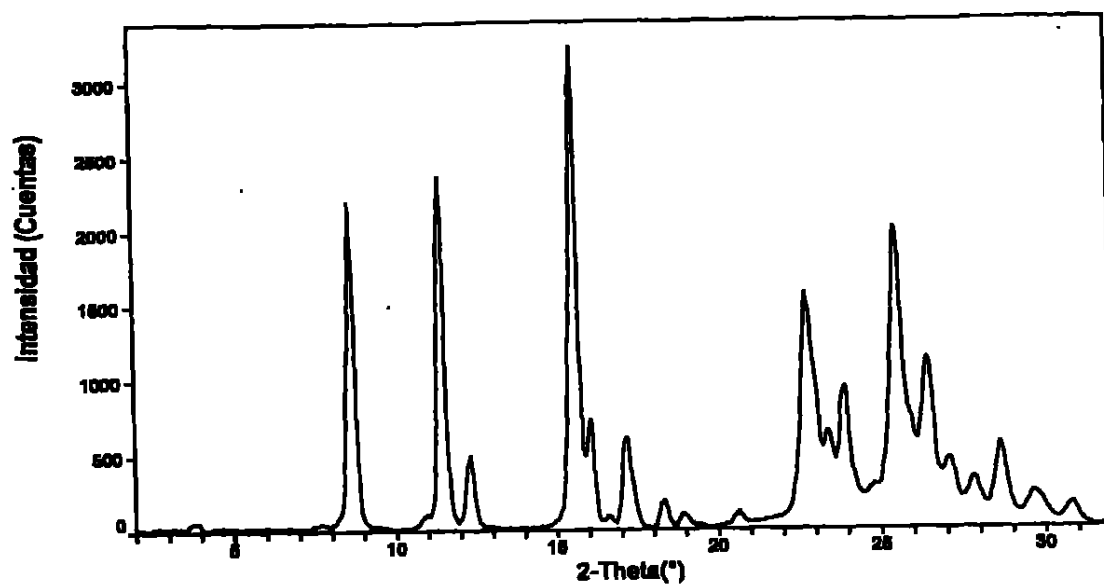


FIG. 3

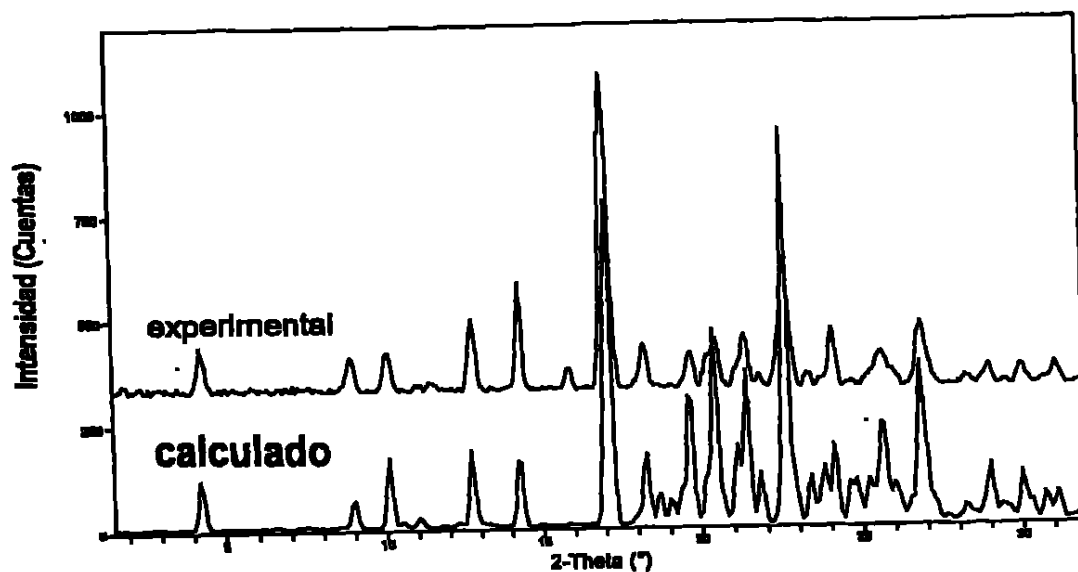
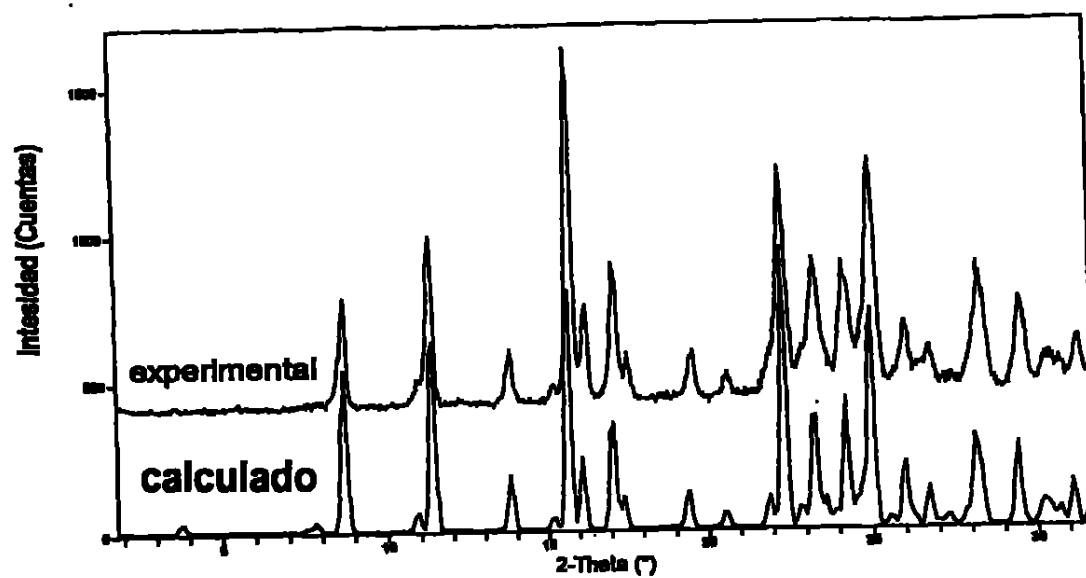


FIG. 4



~~110~~ 762

FIG. 5

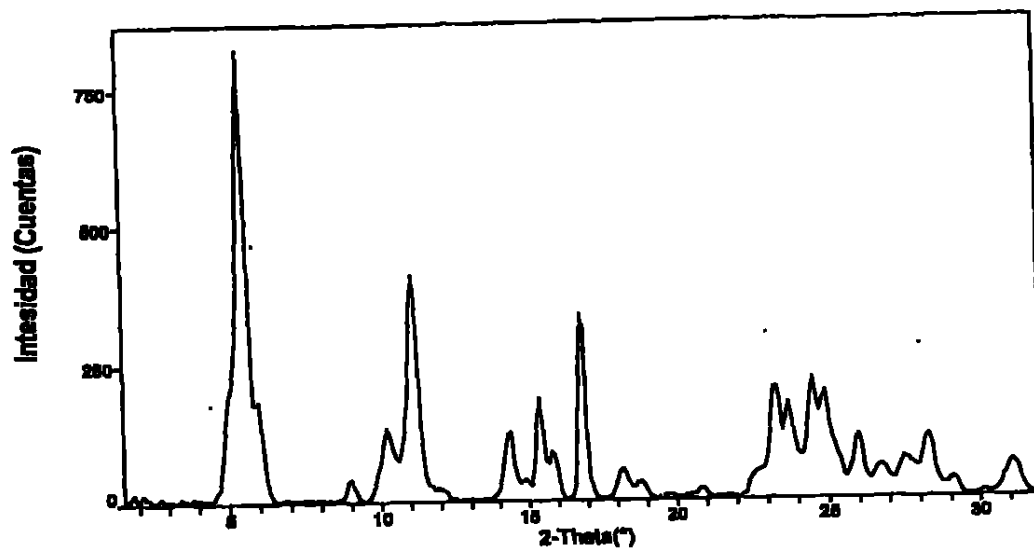


FIG. 6

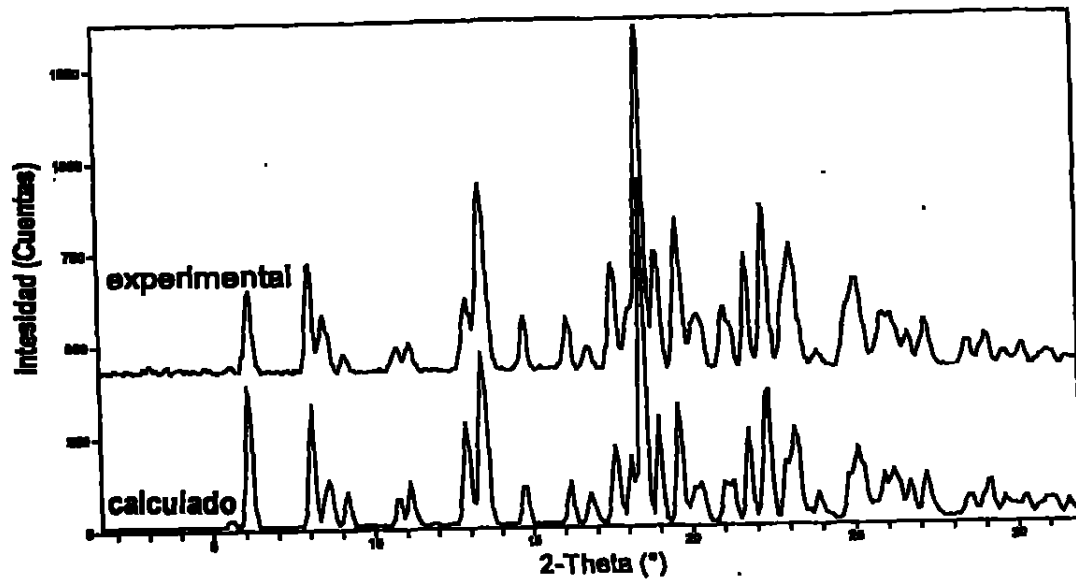
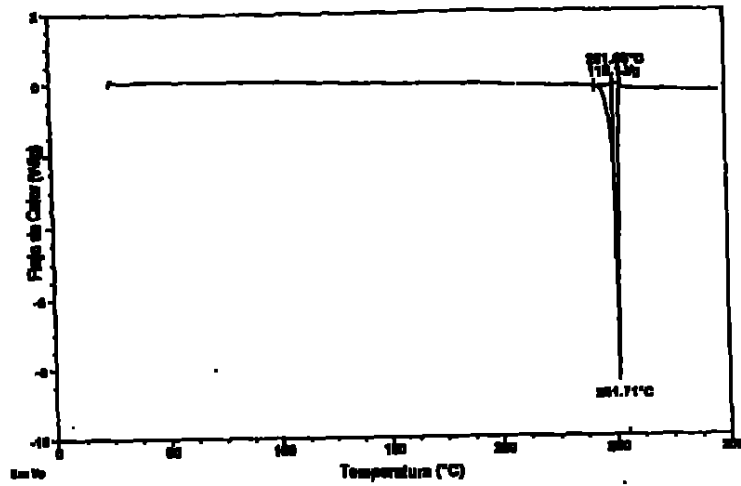
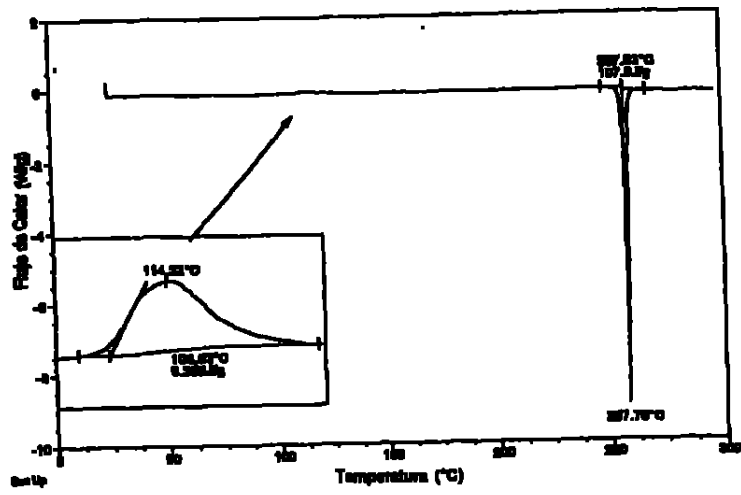


FIG. 7



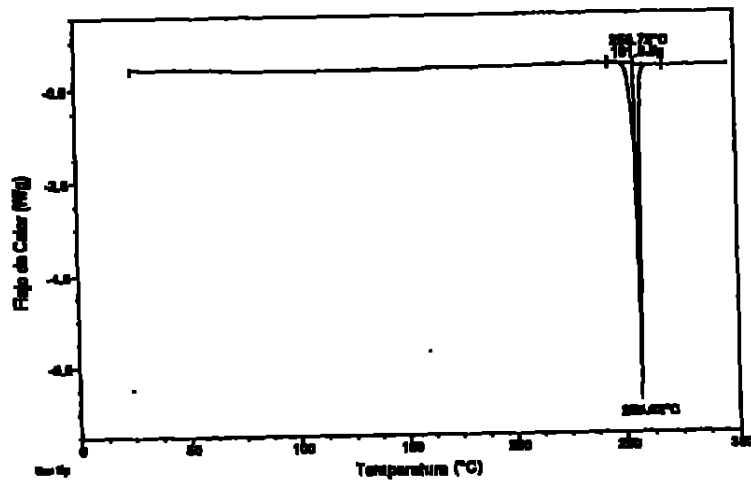
27 170

FIG. 8



~~171~~ 171

FIG. 9



Hi 172

FIG. 10

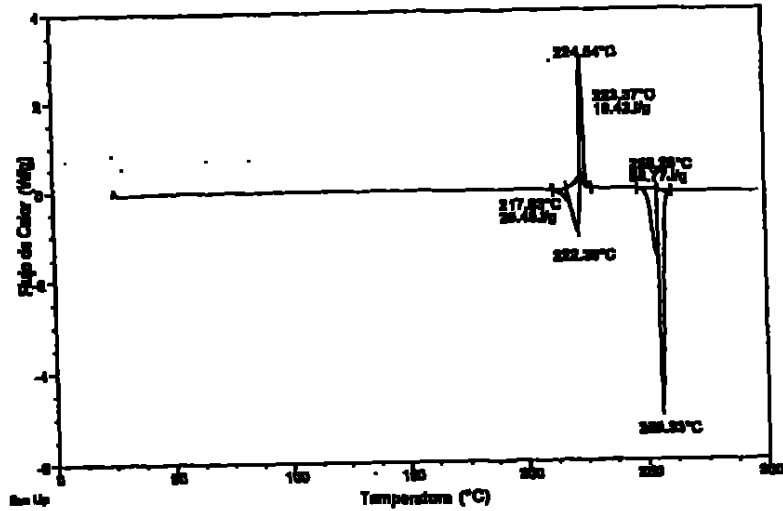
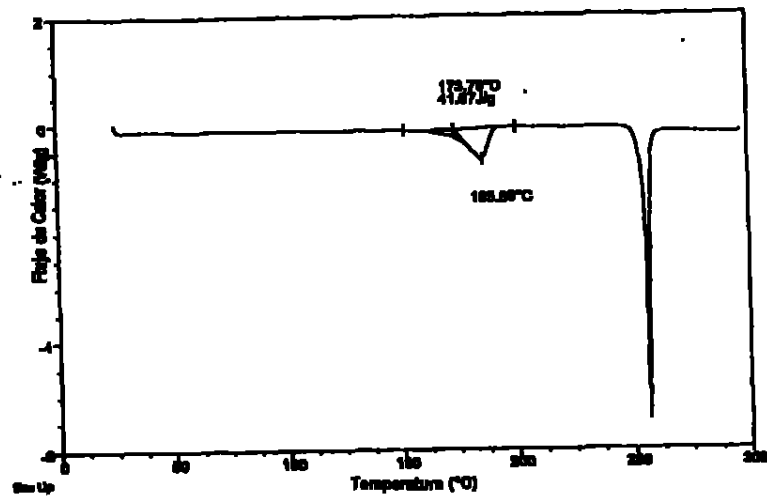
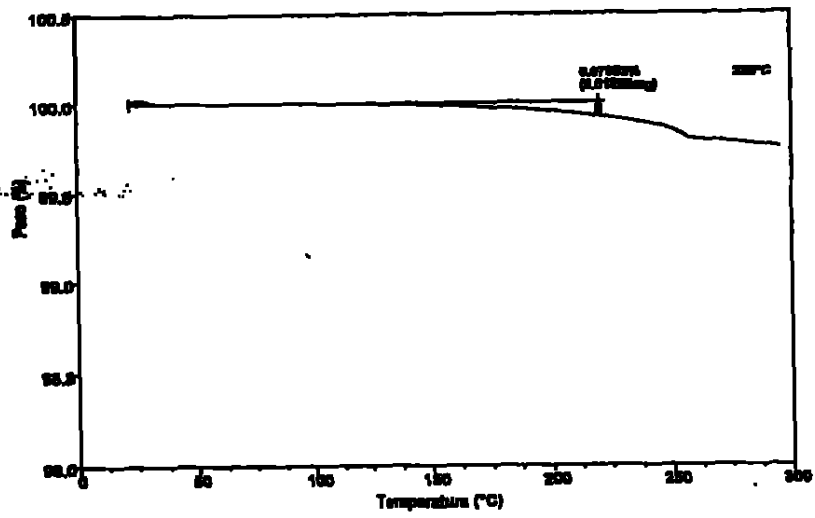


FIG. 11



12/17

FIG. 12



175

FIG. 13

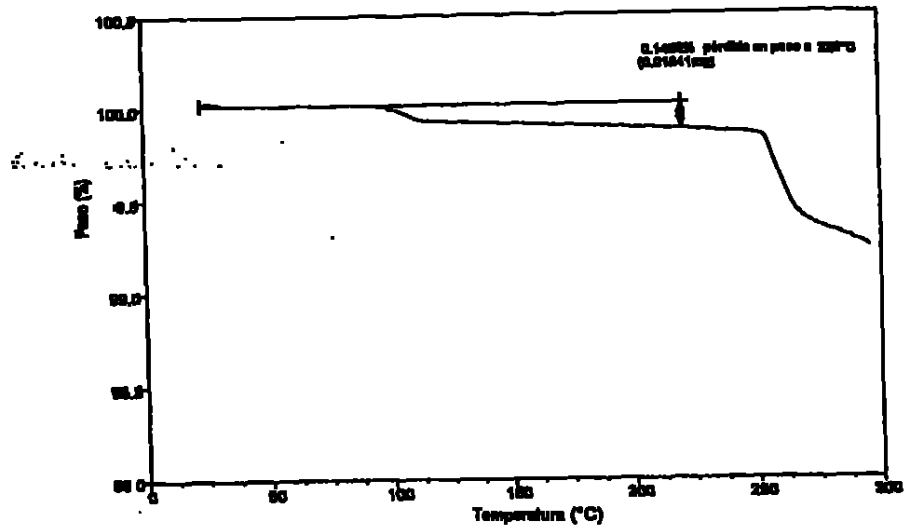


FIG. 14

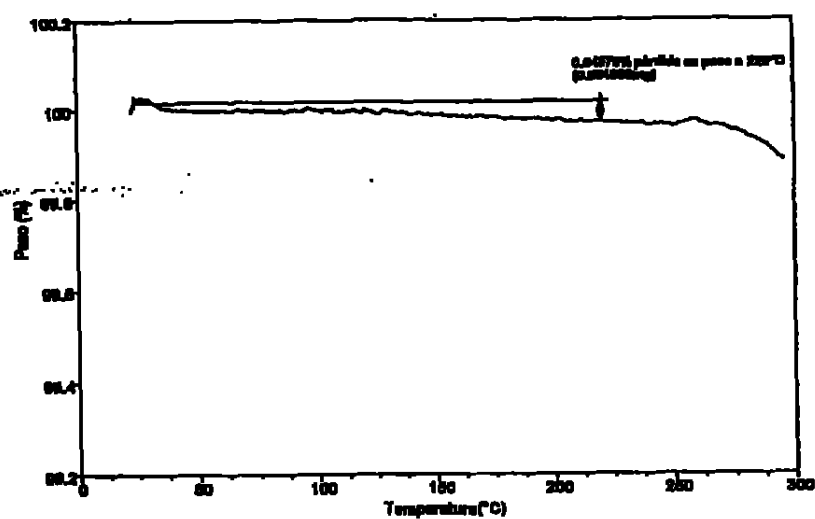


FIG. 15

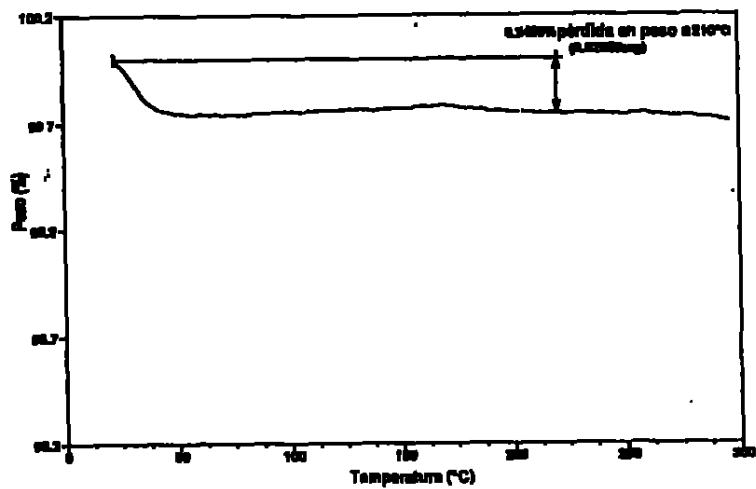


FIG. 16

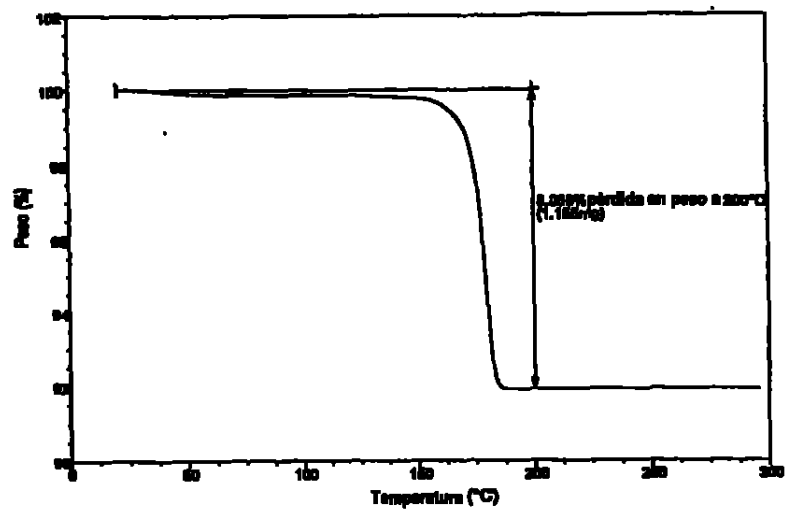
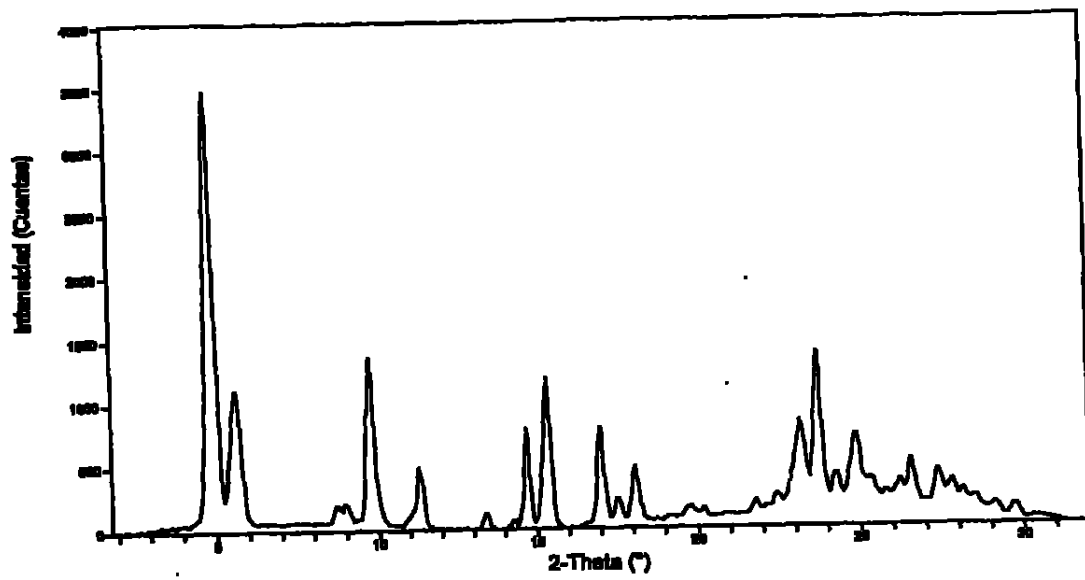


FIG. 17



243 780

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 10387 - PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2005/034512	International filing date (day/month/year) 27/09/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 28/09/2004
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		

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, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. ☐ 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 II).

3.

4.

CRYSTALLINE FORMS OF A PYRAZOLO[3,4-C]PYRIDINE FACTOR XA INHIBITOR

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(b), 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.

787

		International Application No PCT/US2005/034512
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D471/04 A61K31/437 A61P07/02		
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) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/191115 A1 (PINTO DONALD J.P ET AL) 9 October 2003 (2003-10-09) cited in the application claim 1; example 33	1-32
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* 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 document 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. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 18 January 2006		Date of mailing of the international search report 27/01/2006
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Seelmann, I

W7 782

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2005/034512

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003191115 A1	09-10-2003	US 2004220174 A1	04-11-2004
		US 2005124602 A1	09-06-2005
		US 2005171085 A1	04-08-2005

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo 18 y Reglas 43 y 44 del PCT)

Referencia al expediente del solicitante o del mandatario 10387-PCT	PARA ACCIÓN ADICIONAL ver Notificación de la Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, en donde aplique el inciso 5 posterior	
No. de solicitud internacional PCT/US2005/034512	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 27/09/2005	(Fecha de Prioridad) (La más cercana) (día/mes/año) 28/09/2004
Solicitante BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		

Este reporte de búsqueda internacional ha sido preparado por esta Autoridad de la Búsqueda Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 18. Se transmite una copia a la Oficina Internacional.

Este reporte de búsqueda internacional consiste de un total de 3 hojas

☒ También está acompañado de una copia de cada documento de la técnica anterior citado en este reporte.

1. Base del Reporte

a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional fue llevada a cabo con base en la solicitud internacional en el idioma en el cual ésta fue presentada, a no ser que se indique bajo este inciso.

☐ La búsqueda internacional fue llevada a cabo con base en una traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1 (b)).

b. ☐ con respecto a cualquier secuencia de nucleótido o de aminoácido descrita en la solicitud internacional. Ver casilla No. I

2. ☐ Ciertas reivindicaciones fueron no buscables (Ver Casilla I).

3. ☐ Carencia de unidad de invención (ver Casilla II).

4. Con respecto al título,

☐ el texto se aprueba como lo envió el solicitante

☒ el texto ha sido establecido por esta autoridad para leerse como sigue:

FORMAS CRISTALINAS DE UN INHIBIDOR DEL FACTOR XA, PIRAZOLO-3,4-C-PIRIDINA

5. Con respecto al resumen

☒ el texto se aprueba como lo presentó el solicitante.

☐ esta Autoridad ha establecido el texto, de acuerdo con la Regla 38.2(b), tal como aparece en el Cuadro III. El solicitante puede, dentro de un mes a partir de la fecha de envío por correo de este reporte de búsqueda internacional, proporcionar comentarios a esta autoridad.

6. Con respecto a los dibujos:

a. La figura de los dibujos que se va a publicar con el resumen es: Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque al solicitante le faltó sugerir una Figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor la invención.

b. ☐ Ninguna de las Figuras ha sido publicada con el extracto

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

No. de Solicitud Internacional
PCT/US2005/034512

A. CLASIFICACIÓN DEL ASUNTO RELACIONADO

C07D471/04 A61K31/437 A61P07/02

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o tanto la clasificación nacional como la CIP.

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por los símbolos de clasificación)

C07D

Documentación buscada diferente de la documentación mínima, al grado que estos documentos se incluyen en los campos buscados.

Base de datos, electrónica, consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos, donde se puede practicar, términos de búsqueda usados).

EPO-Internal

C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERAN PERTINENTES

Categoría*	Cita del documento, con indicación, donde es apropiado, de los pasajes pertinentes	Pertinente para la reivindicación No.
X	US 2003/191115 A1 (PINTO DONALD J.P. ET AL) 9 Octubre 2003 (2003-10-09) citado en la solicitud reivindicación 1; ejemplo 33	1-32

☐ Documentos adicionales se listan en la continuación del cuadro C.

☒ Los miembros de la familia de patentes se listan en el anexo

* Categoría especial de los documentos citados:

"A"	documento que define el estado general de la técnica, que no se considera que es de pertinencia particular	"T"	documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o la fecha de prioridad, y que no provoca conflicto con la solicitud, pero se cita para entender el principio o teoría que trata la invención
"E"	Documento anterior, pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional	"X"	documento de pertinencia particular; la invención reivindicada no se puede considerar nueva o no se puede considerar que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo
"L"	documento que puede crear dudas de la reivindicación(es) de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra situación o otra razón especial (como se especifique)	"Y"	documento de pertinencia particular; la invención reivindicada no se puede considerar que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más de estos documentos, estas combinaciones son obvias para una persona experta en la técnica
"O"	documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio	"&"	Documento miembro de la familia de patentes
"P"	documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, pero después de la fecha de prioridad reivindicada		

Fecha de la actual terminación de la búsqueda internacional

18 Enero 2006

Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional

27/01/2006

Nombre y domicilio postal de la ISA

Oficina Europea de Patentes, PB 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl
Fax. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Seelmann, I

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/034512

Documento de Patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 2003191115 A1	09-10-2003	US 2004220174 A1	04-11-2004
		US 2005124602 A1	09-06-2005
		US 2005171085 A1	04-08-2005

10 387410-PT
786

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
Attn. Sun, Jing G.
P.O. Box 4000
Princeton, NJ 08453-4000
UNITED STATES OF AMERICARECEIVED
BMS PATENT LAW

JAN 31 2006

Docketed Item claims amended 3/27/06
Due Date Int'l Exam 7/28/06
Attorney SunNOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year)

27/01/2006

Applicant's or agent's file reference

10387-PCT

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US2005/034512

International filing date
(day/month/year)

27/09/2005

Applicant

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.**Where?** Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70**For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.**

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:
- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Josef Ullrich

PCT

100 182

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 10387 - PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2005/034512	International filing date (day/month/year) 27/09/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 28/09/2004
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		

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, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. ☐ 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 II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box 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:

CRYSTALLINE FORMS OF A PYRAZOLO[3,4-C]PYRIDINE FACTOR XA INHIBITOR

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(b), 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/US2005/034512

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D471/04 A61K31/437 A61P07/02

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)
C07D

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

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

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/191115 A1 (PINTO DONALD J.P ET AL) 9 October 2003 (2003-10-09) cited in the application claim 1; example 33 -----	1-32

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* 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 document 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

Δ document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 January 2006

Date of mailing of the international search report

27/01/2006

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seelmann, I

Information on patent family members

189

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

190
PCT

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No
PCT/US2005/034512

International filing date (day/month/year)
27.09.2005

Priority date (day/month/year)
28.09.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D471/04, A61K31/437, A61P07/02

Applicant
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2 FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3 For further details, see notes to Form PCT/ISA/220

Name and mailing address of the ISA



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel +49 89 2399 - 0 Tx 523656 epmu d
Fax +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Seelmann, I

Telephone No +49 89 2399-7480



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

1947 797
International application No.
PCT/US2005/034512

Box No. 1 Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
☐ in written format
☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

947 192
International application No.
PCT/US2005/034512

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and Industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 24-26 (Industrial applicability)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 24-26 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
- | | |
|----------------------------|--|
| the written form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
| the computer readable form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

193
International application No.
PCT/US2005/034512

Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/a.1(a)(I) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-32
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-32
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-23, 27-32
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III

Claims 24-26 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(II) PCT).

Re Item V

1. PRIOR ART

Reference is made to the following document:

D1: US 2003/191115 A1

2. NOVELTY

The subject-matter of the claims is considered to be novel (Article 33(2) PCT). The claimed compounds appear to be different crystall forms of the compound of Example 33 of D1. Since D1 does not disclose the compound in a crystall form, novelty can be acknowledged for the present application.

3. INVENTIVE STEP

- The subject-matter of the claims does not fulfil the requirements of Article 33(3) PCT. The closest state of the art for the present application is represented by D1. D1 discloses i.a. in Example 33 the factor Xa inhibitor which does not fall under the present application because it has not been disclosed in a crystall form, only. In the present application, such crystall forms are alleged to lead to compounds with the same qualitative activity as those described in D1. In view of the experimental part and the other information as given in the description, it can be assumed that this problem has been solved for the claimed compounds. The problem underlying the present application can, however, not be seen in the provision of further novel forms, because the proposed solution would be seen as obvious. For the man skilled in the art in the pharmaceutical field it is pure routine work to crystallise active compounds and to search for further polymorphic forms. It is also part of

the general knowledge in the field that crystalline forms have certain advantages in handling, stability etc.

Therefore, the problem underlying the present application should be seen in the provision of new forms having unexpected properties over those of the closest prior art compound (D1, Example 33). In the absence of comparative test results or other appropriate information it is not possible to decide whether such a problem has been solved or not.

Further observations:

4. At least claims 1,4,8,9,12,13 and 16 contain references to the description and/or the drawings. According to Rule 6.2(a) PCT, claims should not contain such references except where absolutely necessary, which is not the case here.
5. The term "substantially" renders the scope of the claims unclear (Article 6 PCT).
6. The paragraph 49 reads ", N-3 (also known as P-2), ...". It should be clarified where or from where this form is known as P-2 (the same applies to form P-4).

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the letter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 15 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 28, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 48.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 82.2(a), first sentence).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Para:

ver forma PCT/ISA/220

PCT

OPINIÓN ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(Regla 43bis.1 del PCT)

Fecha de envío

(día/mes/año)

ver forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)

Referencia de archivo del solicitante o mandatario
ver forma PCT/ISA/220

PARA ACCION ADICIONAL:

Ver párrafo 2 adelante

No. de solicitud internacional:

PCT/US2005/034512

Fecha de presentación

internacional (día/mes/año)

27.09.2005

Fecha de Prioridad (día/mes/año)

28.09.2004

Clasificación de Patente Internacional (CIP) o Clasificación nacional y CIP

C07D471/04, A61K31/437, A61P07/02

Solicitante

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

1. Esta opinión contiene las indicaciones que están relacionadas con los siguientes incisos:

- ☒ Casilla No I Base del reporte
- ☐ Casilla No II Prioridad
- ☒ Casilla No III Ningún establecimiento del reporte con respecto a la novedad, actividad inventiva, o aplicabilidad Industrial
- ☐ Casilla No IV Carencia de unidad de la invención
- ☒ Casilla No V Declaración razonada bajo el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, actividad inventiva o Aplicabilidad industrial; las citas y explicaciones que apoyan tal declaración
- ☐ Casilla No VI Ciertos documentos citados
- ☐ Casilla No VII Ciertos defectos en la solicitud internacional
- ☐ Casilla No VIII Ciertas observaciones en la solicitud internacional.

2. ACCION ADICIONAL

Si se realiza una demanda para examen preliminar internacional, se considerará que esta opinión es una opinión escrita de la Autoridad de Examen Preliminar Internacional excepto que esto no aplica que el solicitante elige una Autoridad diferente de aquella que es la IPEA, la IPEA elegida ha notificado a la Oficina Internacional bajo la Regla 66.1bis(b) de que las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional no serán consideradas así.

Si esta opinión es, como se proporcionó anteriormente, considerada como una opinión escrita del IPEA, se le invita al solicitante que envíe a la IPEA una respuesta escrita junto con, donde sea apropiado, las enmiendas antes de la expiración de los tres meses a partir de la fecha de envío de la forma PCT/ISA/220 o antes de la expiración de los 22 meses a partir de la fecha de prioridad, lo que sea que expire al final.

Para opciones adicionales, ver la Forma PCT/ISA/200.

3. Para detalles adicionales ver notas a la Forma PCT/ISA/220

Nombre y domicilio postal de la ISA:

Funcionario autorizado



Oficina Europea de Patentes

D-80298 Munich

Tel. +49 89 2399-0 Tx; 52656 epmu d

Tel +49 89 2399-4465

Seelmann, I

Teléfono. No. +49 89 2399-7480

Forma PCT/ISA/237 (Carátula) (Enero de 2004)

OPINIÓN ESCRITA DE LA

AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

PCT/US2005/034512

Casilla No. 1. Base de la opinión

1. Con respecto al idioma esta opinión ha sido establecida sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual ha sido presentado, ha no ser que se indique de otro bajo este inciso:

☐ Esta opinión ha sido establecida con base en la traducción del idioma original dentro de los idiomas siguientes, el cual es el idioma de una traducción proporcionada para fines de búsqueda internacional (bajo la Regla 23.1(b)).

2. Con respecto a cualquier secuencia de nucleótidos y/o de aminoácidos descrita en la solicitud internacional y necesaria para la invención reclamada, esta opinión ha sido establecida con base de:

a. tipo de material

☐ un listado de secuencias

☐ tabla(s) relacionadas al listado de secuencias

b. formato de material

☐ en formato escrito

☐ en forma legible en computadora

c. momento de depósito o del envío:

☐ contenido(s) en la solicitud internacional tal como se presentó

☐ presentado(s) con la solicitud internacional, bajo la forma legible en computadora

☐ enviado ulteriormente en la presente administración para los fines búsqueda

3. ☐ Además, en el caso de que más de una versión o copia de un listado de secuencias y/o tablas relacionadas a ésta haya sido presentado o proporcionado, se proporcionaron las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsecuentes adicionales es idénticas a aquella en la solicitud como se presentó, o no va más allá de la solicitud como se presentó, como sea apropiado.

4. Comentarios adicionales:

III. Ningún establecimiento de opinión con respecto a la novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial

1. Las cuestiones de si la invención reclamada parece o no novedosa, que involucre una actividad inventiva (por ser no obvia) o que sea industrialmente aplicable no han sido examinadas con respecto a:

☐ la solicitud internacional completa

☒ las reivindicaciones Nos. 24-26 (posibilidad de aplicación industrial)

debido a que:

☒ la solicitud internacional o las reivindicaciones Nos. 24-26 se refieren a la siguiente materia de interés que no requiere un examen preliminar internacional (especificar):
ver hoja separada

☐ la descripción, las reivindicaciones o los dibujos (indicar elementos particulares abajo) o las reivindicaciones Nos. son tan poco claras que no pudo ser formulada ninguna opinión significativa (especificar):

☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. son tan inadecuadamente apoyadas por la descripción que no pudo ser formada opinión significativa.

☐ no ha sido establecido el reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

OPINIÓN ESCRITA DE LA

AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

PCT/US2005/034512

- ☐ la secuencia de nucleótidos y/o de aminoácidos no cumplen con los estándares provistos por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

forma escrita ☐ no ha sido publicado
☐ no ha cumplido con el estándar

forma legible por computadora ☐ no ha sido publicado
☐ no ha cumplido con el estándar

- ☐ las tablas relacionadas al listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si la forma legible por computadora, no cumplen con los requerimientos técnicos provistos por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas

- ☐ Ver hoja suplementaria para detalles adicionales

Casilla No. V Declaración motivada bajo la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, actividad inventiva o posibilidad de aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan tal declaración

1. DECLARACIÓN

NOVEDAD (N)

Sí: Reivindicaciones 1-32

No: Reivindicaciones

ACTIVIDAD INVENTIVA (IS)

Sí: Reivindicaciones

No: Reivindicaciones 1-32

POSIBILIDAD DE APLICACIÓN INDUSTRIAL (IA)

Sí: Reivindicaciones 1-23, 27-32

No: Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones

ver hoja separada

201

**OPINIÓN ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA
INTERNACIONAL (HOJA SEPARADA)**

Solicitud internacional No.

PCT/US2005/034512

Respecto al inciso III

Las reivindicaciones 24-26 se refieren a la materia de interés considerada por esta Autoridad como cubierta por las provisiones de la Regla 67.1(iv) del PCT. En consecuencia, no será formulada ninguna opinión con respecto a la posibilidad de aplicación industrial de la materia de interés de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(1) del PCT).

Respecto al inciso V

1. TÉCNICA ANTERIOR

Se hace referencia al siguiente documento

D1: US 2003/191115 A1

2. NOVEDAD

La materia de interés de las reivindicaciones es considerada como novedosa (Artículo 33(2) del PCT). Los compuestos reclamados parecen ser formas cristalinas diferentes del compuesto del ejemplo 33 de D1. Ya que D1 no describe el compuesto en una forma cristalina, la novedad puede ser reconocida para la presente solicitud.

3. ACTIVIDAD INVENTIVA

La materia de interés de las reivindicaciones no cumple los

207/202

**OPINIÓN ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA
INTERNACIONAL (HOJA SEPARADA)**

Solicitud internacional No.

PCT/US2005/034512

requerimientos del Artículo 33(3) del PCT. El estado más parecido de la técnica para la presente solicitud es representado por D1. D1 describe por ejemplo en el ejemplo 33, el inhibidor del factor Xa que no cae bajo la presente solicitud, debido a que éste no ha sido descrito en una forma cristalina, únicamente. En la presente solicitud, se arguye que tales formas cristalinas conducen a compuestos con la misma actividad cualitativa que aquellos descritos en D1. en vista de la parte experimental y la otra información como se da en la descripción, se puede asumir que este problema ha sido resuelto para los compuestos reclamados. El problema subyacente a la presente solicitud puede, no obstante, no ser observado en la provisión de formas novedosas adicionales, debido a que la solución propuesta sería considerada como obvia. Para la persona experta en la técnica en el campo farmacéutico, es un trabajo puramente rutinario el cristalizar compuestos activos y buscar formas polimórficas adicionales. Es también parte del conocimiento general en el campo que las formas cristalinas tengan ciertas ventajas en el manejo, estabilidad, etc.

Por lo tanto, el problema subyacente a la presente solicitud debe ser considerado en la provisión de nuevas formas que

203

**OPINIÓN ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA
INTERNACIONAL (HOJA SEPARADA)**

Solicitud internacional No.

PCT/US2005/034512

tengan propiedades inesperadas sobre aquellas del compuesto de la técnica anterior más parecido (D1, ejemplo 33). En ausencia de resultados de prueba comparativos u otra información apropiada, no es posible decidir si tal problema ha sido o no resuelto.

Observaciones adicionales:

4. Al menos las reivindicaciones 1, 4, 8, 9, 12, 13 y 16 contienen referencias a la descripción y/o a los dibujos. De acuerdo a la Regla 6.2(a) del PCT, las reivindicaciones no deben contener tales referencias, excepto donde sea absolutamente necesario, lo cual no es el caso aquí.

5. El término "sustancialmente" hace no claro el alcance de las reivindicaciones (Artículo 6 del PCT).

6. El párrafo 49 se lee "... N-3 (también conocido como P-2), ...". Debe ser aclarado dónde y de dónde es conocida esta forma como P-2 (lo mismo aplica para la forma P-4).

204

Docket No. 10387-PCT

IN THE UNITED STATES RECEIVING OFFICE

International Application No.: PCT/US2005/034512
International Filing Date: 27 September 2005
Priority Date: 28 September 2004
Priority Application No. 60/613,656
Applicant: Bristol-Myers Squibb Company

For: **CRYSTALLINE FORMS OF A FACTOR XA
INHIBITOR**

Via Facsimile 571-273-0459
USRO
Mail Stop PCT
P.O. Box 2327 - Box PCT
Arlington, VA 22202

CORRECTION TO PRIORITY CLAIM (RULE 26 BIS.1 [A])

Sir or Madam:

In response to the Invitation to Correct Priority Claim mailed on 16 November 2005,
please note that the application number for the second priority claimed in the above noted
international application is 11/235,519 filed 26 September 2005.

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

By: Jing G. Sun
Jing G. Sun, Agent for Applicants
Reg. No. 45,914
P.O. Box 4000
Princeton, New Jersey 08543-4000
Telephone: (609) 252-3791

CERTIFICATE OF FACSIMILE TRANSMISSION

I hereby certify that this paper (along with any paper referred to as
being attached or enclosed) is being facsimile transmitted to PCT
Operations at the U.S. Patent and trademark Office, Fax No. 571-273-0459

DATE OF DEPOSIT November 22, 2005

Jing G. Sun
(signature)

TOTAL PAGES FAXED: 1

PATENT COOPERATION TREATY

10387-WO-PCT
Sun 205

PCT

NOTIFICATION RELATING TO PRIORITY CLAIM

(PCT Rules 26bis.1 and 26bis.2 and
Administrative Instructions, Sections 402(c) and 409)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

RECEIVED

PCT PATENT LAW

SUN, Jing G.

Bristol-Myers Squibb Company JAN 18 2006

P.O. Box 4000

Princeton, New Jersey 08542-4000

United States of America

Due Date

Attorney

Date of mailing (day/month/year)

29 December 2005 (29.12.2005)

Applicant's or agent's file reference

10387 - PCT

International application No.

PCT/US2005/034512

International filing date (day/month/year)

27 September 2005 (27.09.2005)

Applicant

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY et al

IMPORTANT NOTIFICATION

The applicant is hereby notified of the following in respect of the priority claim(s) made in the international application.

1. ☒ **Correction of priority claim.** In accordance with the applicant's notice received on: 22 November 2005 (22.11.2005), the following priority claim has been corrected, according to paragraph 176 of the PCT Receiving Guidelines where application, to read as follows:

US 26 September 2005 (26.09.2005) 11/235,519

- ☐ even though the indication of the number of the earlier application is missing.
☐ even though the following indication in the priority claim is not the same as the corresponding indication appearing in the priority document:

2. ☐ **Addition of priority claim.** In accordance with the applicant's notice received on: , the following priority claim has been added:

- ☐ even though the indication of the number of the earlier application is missing.
☐ even though the following indication in the priority claim is not the same as the corresponding indication appearing in the priority document:

3. ☐ **As a result of the correction and/or addition of (a) priority claim(s) under items 1 and/or 2, the (earliest) priority date is:**

4. ☐ **Priority claim considered not to have been made.**

- ☐ The applicant failed to respond to the invitation under Rule 26bis.2(a) (Form PCT/IB/316) within the prescribed time limit.
☐ The applicant's notice was received after the expiration of the prescribed time limit under Rule 26bis.1(a).
☐ The applicant's notice failed to correct the priority claim so as to comply with the requirements of Rule 4.10.

The applicant may, before the technical preparations for international publication have been completed and subject to the payment of a fee, request the International Bureau to publish, together with the international application, information concerning the priority claim. See Rule 26bis.2(c) and the PCT Applicant's Guide, Volume I, Annex B2(IB).

5. ☐ **Where multiple priorities have been claimed, the above item(s) relate(s) to the following priority claim(s):**

6. A copy of this notification has been sent to the receiving Office and

- ☒ to the International Searching Authority (where the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have not yet been issued).
☐ the designated Offices (in accordance with Rule 93bis).

The International Bureau of WIPO
 34, chemin des Colombettes
 1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.89.95

Authorized officer

Céline Faust (Fax 338-8995)

Telephone No. (41-22) 338 9729

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 29 December 2005 (29.12.2005)		To: SUN, Jing G. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 ETATS-UNIS D'AMERIQUE	
Applicant's or agent's file reference 10387 - PCT		IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/US2005/034512		International filing date (day/month/year) 27 September 2005 (27.09.2005)	
International publication date (day/month/year)		Priority date (day/month/year) 28 September 2004 (28.09.2004)	
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY et al			

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
28 September 2004 (28.09.2004)	60/613,656	US	21 November 2005 (21.11.2005)
26 September 2005 (26.09.2005)	11/235,519	US	19 December 2005 (19.12.2005)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Céline Faust (Fax 338-8995) Facsimile No. (41-22) 338.89.95 Telephone No. +41 22 338 9729
---	---

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.173)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	10387 - PCT
I	Title of Invention	CRYSTALLINE FORMS OF A FACTOR XA INHIBITOR
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
II-5	Address	Route 206 and Province Line Road Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	609-252-4000
II-9	Facsimile No.	609-252-4526
III-1	Applicant and/or Inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	GLEESON, Margaret M.
III-1-5	Address	121 Lorraine Drive Berkeley Heights, New Jersey 07922 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	MCGEORGE, Gary
III-2-5	Address	1 Coral Court Franklin Park, New Jersey 08823 United States of America
III-2-6	State of nationality	GB
III-2-7	State of residence	US
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	CHEN, Bang-Chi
III-3-5	Address	28 Marion Drive Plainsboro, New Jersey 08536 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	ZHANG, Huiping
III-4-5	Address	9 Hudnut Lane Belle Mead, New Jersey 08502 United States of America
III-4-6	State of nationality	CN
III-4-7	State of residence	US
III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	MALLEY, Mary F.
III-5-5	Address	50 Merion Place Lawrenceville, New Jersey 08648 United States of America
III-5-6	State of nationality	US
III-5-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-6	Applicant and/or inventor	applicant and inventor
III-6-1	This person is	US only
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	DIMARCO, John D.
III-6-5	Address	16 Neal Drive East Brunswick, New Jersey 08816 United States of America
III-6-6	State of nationality	US
III-6-7	State of residence	US
III-7	Applicant and/or inventor	applicant and inventor
III-7-1	This person is	US only
III-7-2	Applicant for	US only
III-7-4	Name (LAST, First)	MURPHY, Denette K.
III-7-5	Address	29-H Chicopee Drive Princeton, New Jersey 08540 United States of America
III-7-6	State of nationality	US
III-7-7	State of residence	US
III-8	Applicant and/or inventor	applicant and inventor
III-8-1	This person is	US only
III-8-2	Applicant for	US only
III-8-4	Name (LAST, First)	YIN, Xiaotian S.
III-8-5	Address	18 Paddock Drive Plainsboro, New Jersey 08536 United States of America
III-8-6	State of nationality	CA
III-8-7	State of residence	US
III-9	Applicant and/or inventor	applicant and inventor
III-9-1	This person is	US only
III-9-2	Applicant for	US only
III-9-4	Name (LAST, First)	FABIAN, Steven R.
III-9-5	Address	15 Periwinkle Drive Barnegat, New Jersey 08005 United States of America
III-9-6	State of nationality	US
III-9-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-10	Applicant and/or Inventor	
III-10-1	This person is	applicant and inventor
III-10-2	Applicant for	US only
III-10-4	Name (LAST, First)	GUPTA, Jasmine M.
III-10-5	Address	4203 Twin Oaks Court Monmouth Junction, New Jersey 08852 United States of America
III-10-6	State of nationality	IN
III-10-7	State of residence	US
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	SUN, Jing G.
IV-1-2	Address	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	609-252-3791
IV-1-4	Facsimile No.	609-252-4526
IV-1-6	Agent's registration No.	45,914
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	RODNEY, Burton (22,076); WANG, Joseph C. (44,391); DUNCAN, Laurelee A. (44,096); KORSEN, Elliott (32,705); GREENBLATT, Gary D. (47,609); BAXAM, Deanna L. (45,266); VANATTEN, Mary, K. (39,408); GIBBONS, Maureen (44,121); WINSLOW, Anastasia (40,875); O'BRIEN, Maureen (42,043); GOLIAN, Paul, D. (42,591); BABAJKO, Suzanne (32,880); BOGIE, Terence (44,544); BERGEN, Briana (39,123); D'AMICO, Stephen (46,652); DAVIS, Stephen (26,693); DUNCAN, Sammy (46,675); KILCOYNE, John (33,100); LAMERDIN, John (44,858); PROVOOST, Jonathan (44,292); SHER, Audrey (39,024); ALGIERI, Aldo (31,697);

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

		EPPERSON, James (52,867); MAKUJINA, Shah (41,174); RYAN, Richard (30,491); VOLLES, Warren, K. (33,810); MINGO, Pamela (48,256); PARLET, Nickki L. (44,996); WILLE, Louis J. (32,954); CHIN, Jennifer T. (47,487); KRIEGER, Stuart E. (28,731); COHEN, Jacqueline M. (51,574)
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	28 September 2004 (28.09.2004)
VI-1-2	Number	60/613,656
VI-1-3	Country	US
VI-2	Priority claim of earlier national application	
VI-2-1	Filing date	26 September 2005 (26.09.2005)
VI-2-2	Number	
VI-2-3	Country	US
VI-3	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1, VI-2
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)

211 212

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	1	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	1	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)



VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to this international application BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i v)		an assignment from GLEESON, Margaret M. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 27 October 2004 (27.10.2004)
VIII-2-1(i v)		an assignment from MURPHY, Denette K. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 29 October 2004 (29.10.2004)
VIII-2-1(i v)		an assignment from BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY to MCGEORGE, Gary, dated 02 November 2004 (02.11.2004)
VIII-2-1(i v)		an assignment from YIN, Xiaotian S. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 29 October 2004 (29.10.2004)
VIII-2-1(i v)		an assignment from FABIAN, Steven R. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 25 October 2004 (25.10.2004)
VIII-2-1(i v)		an assignment from GUPTA, Jasmine M. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 05 November 2004 (05.11.2004)
VIII-2-1(i x)	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America

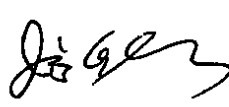
PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	in relation to this international application BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY is entitled to claim priority of earlier application No. 60/613,656 by virtue of the following:
VIII-3-1(i) v)		an assignment from GLEESON, Margaret M. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 27 October 2004 (27.10.2004)
VIII-3-1(i) v)		an assignment from MURPHY, Denette K. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 29 October 2004 (29.10.2004)
VIII-3-1(i) v)		an assignment from MCGEORGE, Gary to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 02 November 2004 (02.11.2004)
VIII-3-1(i) v)		an assignment from YIN, Xiaotian S. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 29 October 2004 (29.10.2004)
VIII-3-1(i) v)		an assignment from FABIAN, Steven R. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 25 October 2004 (25.10.2004)
VIII-3-1(i) v)		an assignment from GUPTA, Jasmine M. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 05 November 2004 (05.11.2004)
VIII-3-1(i) x)	This declaration is made for the purposes of:	all designations

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	9	✓
IX-2	Description	43	-
IX-3	Claims	6	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	17	-
IX-7	TOTAL	76	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-10	Original general power of attorney	✓	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract	1	
IX-20	Language of filing of the International application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name (LAST, First)	SUN, Jing G.	
X-1-2	Name of signatory		
X-1-3	Capacity		

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

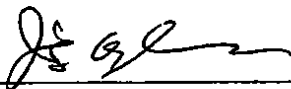
FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Original (for SUBMISSION)

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	Date stamp of the receiving Office	
0-4	Form PCT/RO/101 (Annex)	
0-4-1	PCT Fee Calculation Sheet Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.173)
0-9	Applicant's or agent's file reference	10387 - PCT
2	Applicant	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
12	Calculation of prescribed fees	fee amount/multiplier Total amounts (USD)
12-1	Transmittal fee T	⇒ 300
12-2-1	Search fee S	⇒ 1000
12-2-2	International search to be carried out by	EP
12-3	International filing fee (first 30 sheets) I1	1211
12-4	Remaining sheets	46
12-5	Additional amount (X) I3	13
12-6	Total additional amount I2	598
12-7	I1 + I2 = I	1809
12-12	EASY Filing reduction R	-87
12-13	Total International filing fee (I-R) I	⇒ 1722
12-14	Fee for priority document Number of priority documents requested	2
12-15	Fee per document (X) I20	20
12-16	Total priority document fee: P	⇒ 40
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P)	⇒ 3062
12-19	Mode of payment	authorization to charge deposit account
12-20	Deposit account instructions The receiving Office	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above	✓
12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above	✓
12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document	✓
12-21	Deposit account No.	19-3880
12-22	Date	27 September 2005 (27.09.2005)
12-23	Name and signature	SUN, Jing G. 

13-1-1	Applicant Remarks	The Serial Number for the priority filed 26 September 2005 is unknown and will be provided.
13-2-4	Validation messages Priority	Yellow Priority 2: Application No. is missing
13-2-6	Validation messages Declarations	Green? Manually inputted data. Please verify the contents of the information provided.
	Validation messages Declarations	Green? Manually inputted data. Please verify the contents of the information provided.
13-2-8	Validation messages Fees	Green? Please confirm that fee schedule utilized is the latest available
13-2-9	Validation messages Payment	Green? Please ensure that you have a valid deposit account with the receiving Office selected.
13-2-10	Validation messages Annotate	Green? All indications that can be made on the Request form are specifically provided for by the software. Please confirm validity of additional indication.

224

278

The instant invention provides crystalline forms of 1-(3-chlorophenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)pyridinyl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide and its solvates thereof; processes for the production of such crystalline forms; pharmaceutical compositions comprising such crystalline forms; and methods of treating thromboembolic disorders with such crystalline forms or such pharmaceutical compositions.

PETITORIO DEL PCT

Original (para ENVIO)

0 0-1	Para uso exclusivo de la Oficina receptora Solicitud Internacional No.	
0-2	Fecha de Presentación Internacional	
0-3	Nombre de la Oficina Receptora y "Solicitud Internacional PCT"	

0-4 0-4-1	Forma - PCT/RO/101 del Petitorio del PCT Preparada utilizando	PCT-SAFE (modo EASY) Versión 3.50 (actualizada 0002.173)
0-5	Petición El suscrito pide que la presente solicitud internacional sea procesada de acuerdo al tratado de cooperación en materia de patentes	
0-6	Oficina Receptora (especificada por el solicitante)	Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos (USPTO) (RO/US)
0-7	Referencia de presentación del solicitante	10387-PCT
I	Título de la invención	FORMAS CRISTALINAS DE UN INHIBIDOR DEL FACTOR XA,
II II-1 II-2 II-4 II-5	Solicitante Esta persona es: El solicitante para Nombre Domicilio:	el solicitante únicamente Todos los estados designados excepto US BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY Route 206 and Providence Line Road Princeton, New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América
II-6 II-7 II-8 II-9	Estado de nacionalidad Estado de residencia Teléfono No. Fax No.	US US 609-252-4000 509-252-4526
III-1	Solicitante y/o Inventor	
III-1-1	Esta persona es:	Solicitante e Inventor
III-1-2	Solicitante para	US únicamente
III-1-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	GLEESON, Margaret M.
III-1-5	Domicilio:	121 Lorraine Drive Berkeley Heights, New Jersey 07922 Estados Unidos de América
III-1-6 III-1-7	Estado de nacionalidad Estado de residencia	US US

227 210

PETITORIO DEL PCT

Original (para ENVIO)

III-2	Solicitante y/o Inventor	
III-2-1	Esta persona es:	Solicitante e Inventor
III-2-2	Solicitante para	US únicamente
III-2-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	MCGEORGE, Gary
III-2-5	Domicilio:	1 Coral Court Franklin Park, New Jersey 08823 Estados Unidos de América
III-2-6	Estado de nacionalidad	GB
III-2-7	Estado de residencia	US
III-3	Solicitante y/o Inventor	
III-3-1	Esta persona es:	Solicitante e Inventor
III-3-2	Solicitante para	US únicamente
III-3-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	CHEN, Bang-Chi
III-3-5	Domicilio:	28 Marion Drive Plainsboro, New Jersey 08536 Estados Unidos de América
III-3-6	Estado de nacionalidad	US
III-3-7	Estado de residencia	US
III-4	Solicitante y/o Inventor	
III-4-1	Esta persona es:	Solicitante e Inventor
III-4-2	Solicitante para	US únicamente
III-4-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	ZHANG, Huiping
III-4-5	Domicilio:	9 Hudnut Lane Belle Mead, New Jersey 08502 Estados Unidos de América
III-4-6	Estado de nacionalidad	CN
III-4-7	Estado de residencia	US
III-5	Solicitante y/o Inventor	
III-5-1	Esta persona es:	Solicitante e Inventor
III-5-2	Solicitante para	US únicamente
III-5-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	MALLEY, Mary F.
III-5-5	Domicilio:	50 Merion Place Lawrenceville, New Jersey 08648 Estados Unidos de América
III-5-6	Estado de nacionalidad	US
III-5-7	Estado de residencia	US

228/221

PETITORIO DEL PCT

Original (para ENVIO)

III-6	Solicitante y/o Inventor	
III-6-1	Esta persona es:	Solicitante e Inventor
III-6-2	Solicitante para	US únicamente
III-6-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	DIMARCO, John D.
III-6-5	Domicilio:	16 Neal Drive East Brunswick, New Jersey 08816 Estados Unidos de América
III-6-6	Estado de nacionalidad	US
III-6-7	Estado de residencia	US
III-7	Solicitante y/o Inventor	
III-7-1	Esta persona es:	Solicitante e Inventor
III-7-2	Solicitante para	US únicamente
III-7-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	MURPHY, Denette K.
III-7-5	Domicilio:	29-H Chicopee Drive Princeton, New Jersey 08540 Estados Unidos de América
III-7-6	Estado de nacionalidad	US
III-7-7	Estado de residencia	US
III-8	Solicitante y/o Inventor	
III-8-1	Esta persona es:	Solicitante e Inventor
III-8-2	Solicitante para	US únicamente
III-8-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	YIN, Xiaotian S.
III-8-5	Domicilio:	18 Paddock Drive Plainsboro, New Jersey 08536 Estados Unidos de América
III-8-6	Estado de nacionalidad	CA
III-8-7	Estado de residencia	US
III-9	Solicitante y/o Inventor	
III-9-1	Esta persona es:	Solicitante e Inventor
III-9-2	Solicitante para	US únicamente
III-9-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	FABIAN, Steven R.
III-9-5	Domicilio:	15 Periwinkle Drive Barnegat, New Jersey 08005 Estados Unidos de América
III-9-6	Estado de nacionalidad	US
III-9-7	Estado de residencia	US

PETITORIO DEL PCT

Original (para ENVIO)

III-10	Solicitante y/o Inventor	Solicitante e inventor
III-10-1	Esta persona es:	US únicamente
III-10-2	Solicitante para	GUPTA, Jasmine M.
III-10-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	4203 Twin Oaks Court
III-10-5	Domicilio:	Monmouth Junction, New Jersey 08852
III-10-6	Estado de nacionalidad	Estados Unidos de América
III-10-7	Estado de residencia	IN
IV-1	Agente o representante común; o domicilio para correspondencia La persona identificada abajo es señalada por la presente/para actuar a nombre de o de los solicitante(s) ante las autoridades internacionales competentes como:	Agente
IV-1-1	Nombre (APELLIDO, Nombre)	SUN, Jing G.
IV-1-2	Domicilio:	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América
IV-1-3	Teléfono No.	609-252-3791
IV-1-4	Fax No.	609-252-4526
IV-1-6	No. del Registro del Agente	45,914
IV-2	Agente(s) adicionales	Agente(s) adicional(es) con el mismo domicilio que el primer agente nombrado
IV-2-1	Nombre(s)	RODNEY, Burton (22,076); WANG, Joseph C. (44,391); DUNCAN, Laurelee A. (44,096); KORSEN, Elliott (32,705); GREENBLATT, Gary D. (47,609); BAXAM, Deanna L. (45,266); VANATTEN, Mary, K. (39,408); GIBBONS, Maureen (44,121); WINSLOW, Anastasia (40,875); O'BRIEN, Maureen (42,043); GOLIAN, Paul, D. (42,591); BABAJKO, Suzanne (32,880); BOGIE, Terence (44,544); BERGEN, Briana (39,123); D'AMICO, Stephen (46,652); DAVIS, Stéphen (26,693); DUNCAN, Sammy (46,675); KILCOYNE, John (33,100); LAMERDIN, John (44,858); PROVOOST, Jonathan (44,292); SHER, Audrey (39,024); ALGIERI, Aldo (31,697);

226 223

		EPPERSON, James (52,867); MAKUJINA, Shah (41,174); RYAN, Richard (30,491); VOLLES, Warren, X. (33,810); MINGO, Pamela (48,256); PARLET, Nickki L. (44,996); WILLE, Louis, J. (32,954); CHIN, Jennifer T. (47,487); KRIEGER, Stuart E. (28,731); COHEN, Jacqueline M. (51,574)
V	DESIGNACIONES	
V-1	La presentación de esta petitorio constituye bajo la Regla 4.5(a), la designación de todos los Estados contratantes encontrados por el PCT sobre la fecha de presentación internacional para la garantía de cualquier tipo de protección disponible y, donde aplica, para la garantía de las patentes regional y nacional	
VI-1	Reivindicación de prioridad de la primera solicitud nacional	
VI-1-1	Fecha de presentación	28 Septiembre 2004 (28.09.2004)
VI-1-2	Número	60/613,656
VI-1-3	Oficina Regional	US
VI-2	Reivindicación de prioridad de la primera solicitud nacional	
VI-2-1	Fecha de presentación	26 Septiembre 2004 (26.09.2004)
VI-2-2	Número	
VI-2-3	Oficina Regional	US
VI-2	Petitorio del documento de prioridad Se le pide a la Oficina Receptora que prepare y transmita a la Oficina Internacional una copia certificada de la o las solicitudes previas identificadas arriba como incisos:	VI-1, VI-2
VII-1	Autoridad de Búsqueda Internacional Elegida	Oficina de Patentes Europea (EPO) (ISA/EP)

224

PETITORIO DEL PCT

Original (para ENVIO)

VIII	Declaraciones	Número de declaraciones	
VIII-1	Declaración como la identidad del inventor	-	
VIII-2	Declaración como lo autorizó el solicitante, conforme a la fecha de presentación internacional	1	
VIII-3	Declaración como lo autorizó el solicitante, conforme a la fecha de presentación internacional, para la reivindicación de prioridad de la primera solicitud	1	
VIII-4	Declaración de la inventoria (únicamente para el propósito de la designación de los Estados Unidos de América)	-	
VIII-5	Declaración como descripciones no perjudiciales o excepciones que carecen de novedad	-	

22/ 225

PETITORIO DEL PCT

Original (para ENVIO)

VIII-2-1	Declaración: Autorización para solicitar y para que sea otorgada una patente Declaración relacionada al derecho del solicitante, a la fecha del depósito internacional, del solicitante y de obtener una patente (Reglas 4.17(ii) y 51bis.1(a)(ii)) en el caso donde la declaración de conformidad con la regla 4.17.iv.) no es apropiada Nombre	En relación a esta solicitud internacional BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY está autorizado para solicitar y para que le sea otorgada una patente en virtud de lo siguiente:
VIII-2-1 (iv)		Una cesión de GLESSON, Margaret M. a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, fechada el 27 de Octubre del 2004 (27.10.2004)
VIII-2-1 (iv)		Una cesión de MURPHY, Denette K. a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, fechada el 29 de Octubre del 2004 (29.10.2004)
VIII-2-1 (iv)		Una cesión de BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY a MCGEORGE, Gary, fechada el 02 de Noviembre del 2004 (02.11.2004)
VIII-2-1- (iv)		Una cesión de YIN, Xiaotian S. a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, fechada el 29 de Octubre del 2004 (29.10.2004)
VIII-2-1- (iv)		Una cesión de FABIAN, Steven R. a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, fechada el 25 de Octubre del 2004 (25.10.2004)
VIII-2-1- (iv)		Una cesión de GUPTA, Jasmine M. a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, fechada el 05 de Noviembre del 2004 (05.11.2004)
VIII-2-1 (ix)	Esta declaración es realizada para el propósito de:	Todas las designaciones excepto la designación de los Estados Unidos de América

229 226

PETITORIO DEL PCT

Original (para ENVIO)

VIII-3-1	Declaración: Respecto a reclamar la prioridad Declaración respecto a la autorización del solicitante a la fecha de presentación internacional para reclamar la prioridad de la primera solicitud especificada abajo, donde el solicitante no es el solicitante quien presentó la primera solicitud, o donde el nombre del solicitante ha cambiado desde la presentación de la primera solicitud (Reglas 4.17(iii) y 51bis.1(a)(iii)) Nombre	En relación a esta solicitud internacional BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY está autorizado para reclamar la prioridad de la primera solicitud No. 60/613,656 en virtud de lo siguiente:
VIII-3-1 (iv)		Una cesión de GLESSON, Margaret M. a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, fecha el 27 de Octubre del 2004 (27.10.2004)
VIII-3-1 (iv)		Una cesión de MURPHY, Denette K. a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, fecha el 29 de Octubre del 2004 (29.10.2004)
VIII-3-1 (iv)		Una cesión de MCGEORGE, Gary a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, fecha el 02 de Noviembre del 2004 (02.11.2004)
VIII-3-1 (iv)		Una cesión de YIN, Xiaotian S. a BRISTOL- MYERS SQUIBB COMPANY, fecha el 29 de Octubre del 2004 (29.10.2004)
VIII-3-1 (iv)		Una cesión de FABIAN, Steven R. a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, fecha el 25 de Octubre del 2004 (25.10.2004)
VIII-3-1 (iv)		Una cesión de GUPTA, Jasmine M. a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, fecha el 05 de Noviembre del 2004 (05.11.2004)
VIII-3-1 (ix)	Esta declaración es realizada para el propósito de:	Todas las designaciones

227

PETITORIO DEL PCT

Original (para ENVIO)

IX	Lista de Verificación	Número de hojas	Archivo(s) electrónico(s) anexo(s)
IX-1	Petitorio	9	✓
IX-2	Descripción	43	-
IX-3	Reivindicaciones	6	-
IX-4	Resumen	1	✓
IX-5	Dibujos	17	-
IX-7	TOTAL	76	
	Incisos anexos	Documento(s) anexo(s)	Archivo(s) electrónico(s) anexo(s)
IX-8	Hoja de cálculo de derechos	✓	-
IX-10	Original del poder general de abogado	✓	
IX-17	PCT-SAFE medio físico	-	✓
IX-19	Figura de los dibujos que podría acompañar el extracto	1	
IX-20	Idioma de presentación de la solicitud internacional	Inglés	
X-1	Firma del solicitante, agente o representante común	Rúbrica	
X-1-1	Nombre	SUN, Ping G.	
IX-1-2	Nombre del signatario		
IX-1-3	Capacidad		

PARA LA OFICINA RECEPTORA ÚNICAMENTE

10-1	Fecha de la recepción efectiva de la solicitud internacional pretendida	
10-2	Dibujos:	
10-2-1	Recibido	
10-2-2	No recibido	
10-3	Fecha corregida de la recepción efectiva debida a documentos recibidos posteriormente pero a tiempo o los dibujos que comprenden la solicitud internacional pretendida	
10-4	Fecha de la recepción a tiempo de las correcciones requeridas bajo el Artículo 11(2) del PCT	
10-5	Autoridad de Búsqueda Internacional	ISA/EP
10-6	Transmisión de la copia de búsqueda retrasada hasta que se paguen los derechos de búsqueda	

PARA USO EXCLUSIVO DE LA OFICINA INTERNACIONAL

11-1	Fecha de recepción de la copia de registro por la Oficina Internacional	
------	---	--

228

23

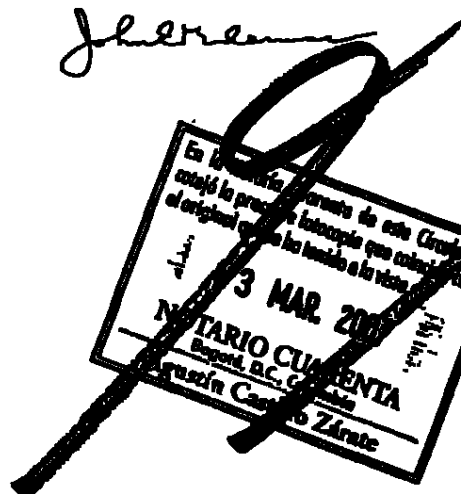
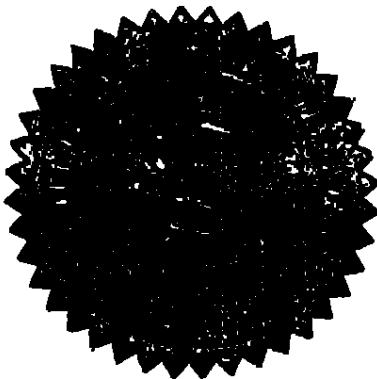
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA.
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MAURA O KNOBL
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MAURA O KNOBL, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 13TH DAY OF JANUARY 2006
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A248886
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Brigard & Castro
BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

I (We) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domicillado(s) en

domiciled in Princeton, New Jersey, USA

Nombro(amos) a: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o MARTIN E. TORRES CARDOZO, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recibir de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales, lemas comerciales y enseñanzas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

Hereby appoints JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or MARTIN E. TORRES CARDOZO, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names, slogans and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistír a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades legales necesarias.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistír, transigir, comprometer, y la de sustituir en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o MARTIN E. TORRES CARDOZO, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoints JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or MARTIN E. TORRES CARDOZO, domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Otorgado y firmado en

dated and signed in

hoy de de

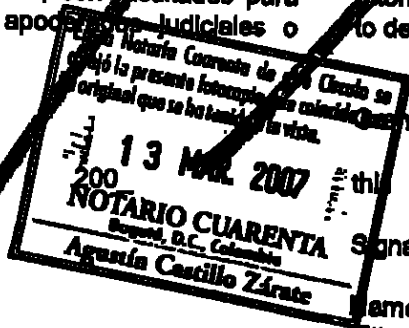
17th day Jan of 2006

Firma

Signature

Nombre
Cargo

Suzanne E. Babajko
Senior Patent Counsel



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy de
personalmente compareció ante mí

On this 11 day of January of 2006 personally
appeared before me SUZANNE E. BABAJKO

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior
documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él
(ella) es

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 (she) is the
SENIOR PATENT COUNSEL

de

of BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Sociedad legalmente constituida para un periodo de
duración que aún no ha terminado; 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
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 objeto social de la
sociedad.

Which is legally constituted for a term not yet expired, that
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
purpose of company.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las
pruebas de la existencia de la sociedad.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the
documents that prove the existence of the company.

Estado de
con fecha

State of
under date of

y que quien confiere el presente poder es su representante.

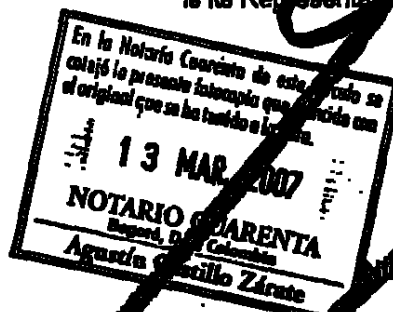
and that he (she) grants the present power of attorney
is its Representative.

Notario Público (sello)

Public Notary (Seal)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**



Hoy de de , compareció(eron) ante mí

On this 11th day of January of 2006
personally appeared before me

Suzanne E. Babajko

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede y
quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y
propósitos que en él se expresan.

who is(are) known to me and who I attest executed the
foregoing document and he (they) declared he (they)
grant(s) the document for the uses and purposes therein
expressed.

Maura O. Knobl
Notary Public

Notario Público (sello)

MAURA O. KNOBL
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires July 2, 2008

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

237

234

TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Poder otorgado por
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY domiciliada en Princeton, New
Jersey, Estados Unidos de América.

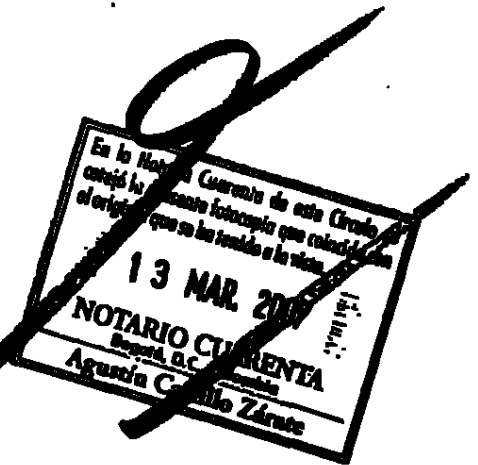
APOSTILLA
(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. ESTE DOCUMENTO PUBLICO HA SIDO FIRMADO POR:
MAURA O KNOBL
3. ACTUANDO EN CAPACIDAD DE:
NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY
4. LLEVA EL SELLO/TIMBRE DE:
MAURA O KNOBL, NOTARIO

CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NEW JERSEY
6. EL 13 DE ENERO DE 2006
7. POR: John E. McCormac, CPA, TESORERO DE NEW JERSEY
8. NO. A248886
9. SELLO/TIMBRE:
10. FIRMA

(Firma)



232 235

GOBIERNO DE COLOMBIA
Ministerio de Industria y Comercio
Rég. 07-029/85-00000-0000
P.O. 2007-03-20 10:00:20 Dep. 2020 NUEVEAJONES
FOL. 11 PATENTE
EVS: 3/10 PATENTAJUNAL
ACT 411 PRESENTACION

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de 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 ☒

COMPLETA ☒ INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

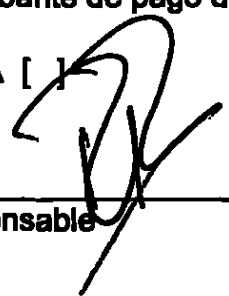
- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

Firma Responsable 

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

233

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 236

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

REFERENCIA	Radicación No.	7 29765
	Solicitud internacional	PCT/US2005/034512
	Fecha inicio fase nacional	28/04/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	3434
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

30 JUL 2007

ALIX CARMENZA CESPEDOS DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa11