

Doctor

José Luis Salazar

Director de División de Nuevas Creaciones (C)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-205149- -00002-0000

Fecha: 2014-02-18 17:22:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 19

Referencia: Expediente No. 13.205.149

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Estructuras cristalinas de dapagliflozina, sus composiciones farmacéuticas y procesos para preparar tales estructuras cristalinas".

Solicitante: Bristol-Myers Squibb Company

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA

DEL 26 DE NOVIEMBRE DE 2013, TRÁMITE: 11, EVENTO: 378, ACTUACIÓN: 519, OFICIO

NO. 21607 (EXAMEN DE FONDO)

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término legal:

1. Respuesta a las observaciones del Examinador

1.1. Excepción a la patentabilidad

Su Despacho establece que el objeto de la reivindicación 14 no es patentable de acuerdo al artículo 14 de la Decisión 486.

Con el propósito de atender a la anterior observación informo a su Despacho que se ha canceló la reivindicación 14, por lo tanto, se supera la anterior observación.

1.2. Título de la invención

Establece su Despacho que se requiere ajustar el título de la solicitud al objeto reclamado.

Con el objeto de atender a la anterior observación se presenta un nuevo título de la siguiente forma:

"Estructuras cristalinas de dapagliflozina, sus composiciones farmacéuticas y procesos para preparar tales estructuras cristalinas".

De esta forma se da por superada la anterior observación

1.3. Claridad de las reivindicaciones

Su Despacho menciona que la reivindicación 1 caracteriza una estructura cristalina por el tipo de solvato, lo cual no permite identificar claramente el cristal. El examinador establece que un cristal se puede caracterizar apropiadamente en una reivindicación, por sus parámetros fisicoquímicos, tales como: el patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, el patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP) (...) los métodos de análisis térmico: TGA, DTA y DSC.

El examinador también menciona que el término *"sustancialmente pura"* utilizado en las reivindicaciones es ambiguo y no limita el alcance de la reclamación, ni se considera una característica técnica.

1.3.1. Modificación a una solicitud en trámite

Con el objeto de atender a las anteriores observaciones y de conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486 que permite al solicitante en cualquier

momento del trámite modificar su solicitud, sin que se presente ampliación de la invención originalmente presentada, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 23 reivindicaciones.

El nuevo pliego reivindicatorio se encuentra totalmente sustentado en la memoria descriptiva originalmente presentada.

Su Despacho podrá verificar que la nueva reivindicación 1 se modificó de tal forma que se caracteriza cada una de las estructuras por los parámetros de unidad de celda. De esta forma se tiene que las estructuras cristalinas están adecuadamente caracterizadas.

Por otro lado, con relación al término "*sustancialmente pura*", informamos a su Despacho que aunque no se está de acuerdo con el examinador, se cancela la reivindicación 2.

De conformidad con lo anterior, el nuevo pliego reivindicatorio cumple a cabalidad con el artículo 30 de la Decisión 486.

1.4 Análisis de la oposición

Su Despacho establece que los documentos presentados en la oposición no desvirtúan la novedad del objeto de esta solicitud; igualmente, ni tampoco el nivel inventivo y por lo tanto, el documento citado por el opositor no se tendrán en cuenta.

1.5 Nivel inventivo

El examinador afirma que los documentos **D1**¹ (US2002/0137903) y **D2**² (Advanced Drug Delivery Reviews, 48 (2001) 3-26 afectan el nivel inventivo de la presente invención.

¹ C-aryl glucoside SGLT2 inhibitors and method

² Crystalline solids. Sudha R. Vippagunta, Harry G. Brittain, David J.W. Grant

En forma resumida el examinador argumenta:

" (...) La reivindicación 1 consiste en una estructura cristalina de un compuesto de fórmula (I).... el documento del estado de la técnica más cercano es D1 que enseña de forma específica el compuesto dapagliflozina el cual es un inhibidor de SGLT2 útil en el tratamiento de diabetes.... la solicitud se diferencia de D1 en que las formas cristalinas de dapagliflozina reivindicadas, exhiben unas dimensiones de celda específicas (...) El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud consiste en como obtener nuevas formas cristalinas de dapagliflozina alternativas a la conocida (...)

De acuerdo con la información suministrada en la descripción, las tablas 5, 9, 15, 16 y 17 describen la estructura de la celda unitaria de los cristales del compuesto dapagliflozina objeto de la presente solicitud, que si bien no se encuentran divulgados en el estado de la técnica, dicha información es simplemente una caracterización de las estructuras cristalinas que no permiten establecer que se haya resuelto algún problema mediante los mismos, o que estos posean un efecto sorprendente o inesperado en relación con el compuesto ya conocido previamente divulgado en D1.

Por lo tanto se puede concluir que no existe un efecto técnico probado, porque no se demuestran las ventajas relacionadas con propiedades mejoradas de las nuevas formas cristalinas del compuesto dapagliflozina o de las composiciones que las contienen reclamadas en la actual solicitud, con respecto a los derivados previamente divulgados en D1(...)

De tal manera que la solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia porque la anterioridad D2 divulga que cada compuesto sólido responde de manera individual a la posible formación de solvatos o hidratos, y algunas formas son más estables en la presencia agua y/o solventes, igualmente no existen programas disponibles para predecir las estructuras de hidratos y solvatos (pag. 18, predicción de la formación de hidratos y solvatos) por lo cual este proceso se fundamenta en la aleatoriedad. En consecuencia, la formación de solvatos no obedece a un diseño racional del solicitante para lograr un compuesto que solucione un problema específico, y aunque se trata de un nuevo estado cristalino correspondiente los solvatos denominados forma SA-1, estructura de etilenglicol (EG) forma SB-2, estructura de 1:2 L-prolina forma 3, estructura 1:1 L-prolina forma 6, y estructura de 1:1 hemidrato L-prolina forma H.5-2, del compuesto de fórmula I, los cristales obtenidos son producto de la aplicación de una tecnología ampliamente reconocida como lo es la recrystalización efectuada sobre la molécula y que se basa en la capacidad intrínseca del compuesto para cristalizar en una estructura determinada y retener parte del solvente en la red cristalina. Es así como posteriormente el investigador procede a establecer las propiedades fisicoquímicas del cristal obtenido y plantea una eventual aplicación industrial para el mismo y en consecuencia la identificación del presente cristal no parte de una necesidad o un problema a resolver ya que no involucra un trabajo intelectual previo que permita resolverlo mediante un diseño metodológico racional puesto que los resultados en cristalización son impredecibles.

Adicionalmente, el documento D2 enseña diferentes métodos útiles en la determinación de la presencia de diferentes estructuras cristalinas de una molécula y da a conocer los avances en la identificación, predicción y caracterización de polimorfos (pags. 6 a 14).

También es conocido en el campo técnico que los polimorfos son diferentes arreglos estructurales dentro de un cristal de una misma molécula o sustancia, por lo tanto una persona del oficio normalmente versada en la materia, conociendo lo divulgado en el documento D1, el cual enseña el compuesto dapagliflozina, se vería motivada a utilizar métodos como los revelados en D2 para identificar otras posibles formas polimórficas de la molécula en cuestión, que además pueden ser analizadas por métodos de cristalografía conocidos (Pág. 15, col. derecha). De tal manera, no es posible concluir que la identificación de la nueva forma cristalina envuelva actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya había sido sintetizada con anterioridad; es decir, la identificación de la nueva forma cristalina reclamada y caracterizada fisicoquímicamente, no representa un avance técnico real y tampoco un salto cualitativo a la regla técnica porque el efecto asociado no fue demostrado en la descripción de la solicitud, debido a que no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar las ventajas reales de las formas cristalinas del compuesto dapagliflozina reclamado, con respecto a la forma ya conocida con anterioridad, que permita probar un efecto realmente inesperado asociado una mejora en sus propiedades.

En este orden de ideas, es evidente que se pretende protección para un estado cristalino más de la molécula dapagliflozina, que aunque es nuevo por no encontrar reportados los datos de celda unitaria presentados, se deriva de la naturaleza del estado sólido de la misma, propiedad alrededor de la cual se tiene amplio conocimiento, de acuerdo con la materia técnica que los documentos D1 y D2 ya enseñaban al momento de la presentación de la solicitud.

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, encontraría la sugerencia o motivación suficiente aplicando los métodos y conocimientos que se tiene sobre el polimorfismo y formación de solvatos revelados en D2, al compuesto dapagliflozina con el fin de determinar la existencia de la otra forma cristalina para el mismo compuesto tal como la reivindicada.

En conclusión la estructura cristalina de fórmula Id de la reivindicación 1 y sus dependientes al igual que las composiciones que la contienen carecen de nivel inventivo.

Las reivindicaciones 15 a 25 reclaman un proceso para preparar compuestos cristalinos derivados de la fórmula I.

Como se indicó anteriormente, el documento D1 se considera el estado de la técnica cercano porque divulga los procesos para la obtención de los compuestos de fórmula (I) que consiste entre otros en reaccionar el compuesto de fórmula (II) (párrafo 30), con una base como LiOH o NaOH en un solvente como es una mezcla 1:2:3 de agua/THF/MeOH, o MeOH acuoso o EtOH acuoso (párrafo 31).

La diferencia entre la invención, definida en la presente solicitud y el proceso de D1 consiste en que no se especifica como producto la formación de los solvatos denominados forma SA-1, estructura de etilenglicol (EG) forma SB-2, estructura de 1:2

L-prolina forma 3, estructura 1:1 L-prolina forma 6, y estructura de 1:1 hemidrato Lprolina, forma H.5-2, del compuesto de fórmula I.

Por su parte, el documento D2 divulga que se ha estimado que aproximadamente un tercio de las sustancias farmacéuticamente activas son capaces de formar hidratos cristalinos. Los solvatos pueden formarse cuando un solvente orgánico puro o una mezcla de solventes se usan para cristalizar un compuesto (pag. 15, introducción a solvatos e hidratos).

El efecto logrado por el proceso reivindicado consiste en la obtención de solvatos de dapagliflozina derivados de la fórmula (I). Sin embargo, la solicitud carece de información que permita establecer una ventaja o efecto técnico inesperado o sorprendente en relación con este proceso y los compuestos obtenidos.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo a resolver consiste en ¿cómo obtener compuestos alterativos tipo solvato a partir del compuesto divulgado en D1 mediante las técnicas reconocidas?

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, con fundamento en las enseñanzas de D2 se encontraría motivada a identificar los posibles solvatos del compuesto de fórmula (I) mediante los procesos sugeridos en D1 y D2 utilizando diversos solventes orgánicos o sus mezclas en diversos medios, para llegar así al objeto de la reivindicación 12 de la solicitud y sus dependientes. Por lo cual se considera obvia "reconocida..."

1.5.1. Argumentos en favor del nivel inventivo

El nivel inventivo de una solicitud se encuentra definido en el Artículo 18 de la Decisión 486 y se establece cuando *"si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica."*

Contrario a lo que plantea el Examinador, los documentos D1 y D2 no afectan el nivel inventivo de la presente solicitud por cuanto no es posible derivar la presente invención a partir de las enseñanzas presentadas en dichos documentos.

Su Despacho considera que los documentos US2002/0137903 (D1) y Advanced Drug Delivery (D2) "Cristalline solids" afectarían el nivel inventivo de la presente solicitud.

D1 enseña el compuesto base dapagliflozina. El documento D2 es una revisión general acerca del polimorfismo cristalino en general. Su Despacho parece basarse en D2 para sugerir que, dado que era de conocimiento general que muchos compuestos forman uno o más polimorfos, solvatos o hidratos, el polimorfo particular reivindicado de dapagliflozin de la presente invención sería obvio. El solicitante manifiesta

su total desacuerdo.

En primer lugar, su Despacho esta equivocado en cuanto a las diferencias entre la materia reivindicada en la presente solicitud y el documento D1. El examinador establece que la única diferencia es que la materia reivindicada exhibe dimensiones de celda específicas, mientras que D1 no. En efecto, la materia reivindicada es una forma diferente que la revelada en D1.

En la presente solicitud la materia reivindicada es una forma cristalina que incluye una molécula de dapagliflozina, una molécula de etilenglicol y dos moléculas de agua en la celda unitaria. Por lo tanto, la materia es un complejo de dapagliflozina 1:1:2, etilenglicol y agua. Por el contrario, la forma específica de dapagliflozina específica descrita en D1 es una forma amorfa que incluye 0.11% de acetato de etilo. Por favor ver el documento D1, columna 25, líneas 9-10. En los documentos D1 y D2 no hay enseñanza ni sugerencia alguna que lleve a la persona medianamente experta en el arte a la estructura cristalina con etilenglicol y agua tal como se reivindica.

La técnica del polimorfismo es bien conocida por ser impredecible. El documento D2 confirma esto en la página 12: *"no existe actualmente un método disponible para la predicción o interpretación de las propiedades de sistemas polimórficos o pseudopolimórficos"*. De manera similar, en la página 18, el documento D2 establece que: *"predecir la formación de solvatos o hidratos de un compuesto y el número de moléculas de agua o solvente incorporadas en la red cristalina de un compuesto es complejo y difícil. Cada compuesto sólido responde de manera única a la posible formación de solvatos o hidratos y de esta forma no se pueden hacer generalizaciones para una serie de compuestos relacionados."* De hecho, D2 establece que solo aproximadamente 1/3 de las sustancias farmacéuticamente activas son capaces de formar hidratos. Por favor, ver Página 15.

De esta forma la persona medianamente versada es incapaz de predecir si un compuesto formará polimorfos cristalinos y cuales de aquellos podrían ser polimorfos. Además, no hay evidencia que el dapagliflozin formara solamente un tipo de forma cristalina. De hecho, el documento D2 sugiere exactamente lo opuesto (y la presente solicitud demuestra que esto no es cierto para la dapagliflozina, ver más adelante). Por lo tanto, la persona medianamente versada en la técnica no podría haber predicho la existencia

de la forma de hidrato de solvato de etilenglicol reivindicada aquí ni tampoco los métodos particulares para su preparación. Por esta sola razón la forma reivindicada es inventiva.

Además, el documento D2 enseña que hay diferencias usualmente significativas en las propiedades físicas de las diferentes formas cristalinas. Ver la página 4. La persona medianamente versada, no tendría manera de predecir *a priori* qué formas tendrían las propiedades deseadas. En la presente solicitud el hidrato de solvato de etilenglicol, actualmente reivindicado, tiene ventajas sobre otras formas cristalinas. Por ejemplo, la presente solicitud demuestra que la prolina forma por lo menos, algunos complejos diferentes con dapagliflozina (por ejemplo, las formas 1h, 1i y 1j), cada uno con diferente estequiometría (1:2 dapagliflozina: prolina; 1:1 dapagliflozina: prolina; y 1:2:0.5 dapagliflozina: prolina: agua, respectivamente).

De acuerdo con esto, cuando se purifica un complejo de prolina deseado o un hidrato por cristalización, existe la posibilidad de que también se formen otras especies con diferentes estequiometrías. La existencia de múltiples complejos de prolina, con estequiometrías múltiples en una muestra recristalizada que impactará su pureza analítica, haciéndola menos adecuada para su uso en aplicaciones farmacéuticas. Por el contrario, la solicitud en estudio muestra solamente una estequiometría para los hidratos de solvato de etilenglicol (1:1:2 dapagliflozin: etilen glicol: agua)

De conformidad con lo anterior, la forma reivindicada presenta ventajas en el sentido de que durante la purificación por recristalización existe poco riesgo de la formación de múltiples polimorfos con diferentes estequiometrías. Esto claramente es una ventaja técnica sorprendente e inesperada.

Esta ventaja permite que la forma reivindicada por la solicitud en estudio sea reproducible con una pureza alta, lo que permite su fabricación y uso farmacéutico.

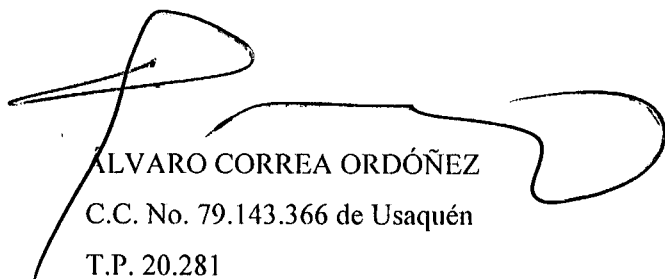
Al menos, por las anteriores razones, una persona medianamente versada en la materia no esperaría que una forma cristalina se comportara de la misma manera que otra y por lo tanto una forma cristalina sería inventiva a la luz de otra, por lo que resulta claro que la reivindicación 1 no solamente es novedosa como ya lo ha

reconocido su Despacho sino que también posee nivel inventivo.

De igual forma, el proceso para preparar dichas estructuras cristalinas también es inventivo.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,



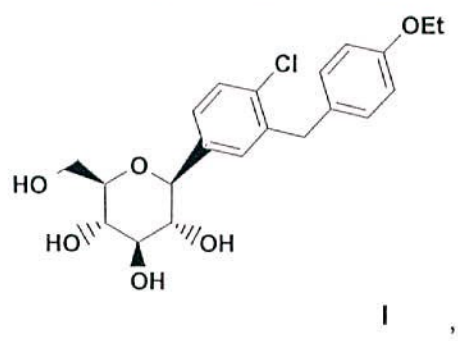
ALVARO CORREA ORDÓÑEZ
C.C. No. 79.143.366 de Usaquén
T.P. 20.281

Anexos: - Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 23 reivindicaciones

BOGMGT/BOGDMS-#1951361-VI-P2008_000521C-MEMORIAL_RESPUESTA_FONDO.DOC

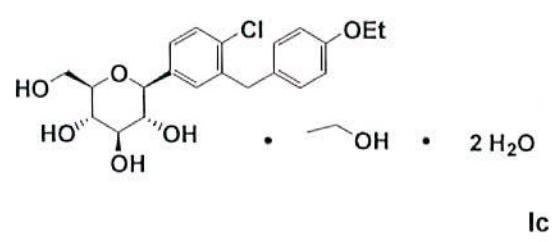
Revindicaciones de la solicitud divisional No. 13.205.149

1. Una estructura cristalina de un compuesto de formula I



seleccionado del grupo que consiste de

- (a) (forma SA-1), que tiene la formula estructural



y caracterizado por los siguientes parámetros de unidad de celda:

dimensiones de celda:

$a = 11.519(1) \text{ \AA}$

$b = 4.799(1) \text{ \AA}$

$c = 22.648(1) \text{ \AA}$

$\alpha = - \text{ grados}$

$\beta = 94.58 (1) \text{ grados}$

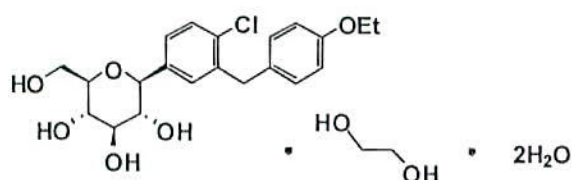
$\gamma = - \text{ grados}$

grupo espacio = $P2_1$

Moléculas/unidad asimétrica 1

en donde la medición de dicha estructura cristalina es a -50°C ;

(b) la forma SB-2, que tiene la formula estructural



1e

caracterizado por los siguientes parámetros de unidad de celda:

dimensiones de celda:

$$a = 11.4950(1) \text{ \AA}$$

$$b = 4.7443(1) \text{ \AA}$$

$$c = 44.4154(5) \text{ \AA}$$

$$\alpha = - \text{grados}$$

$$\beta = - \text{grados}$$

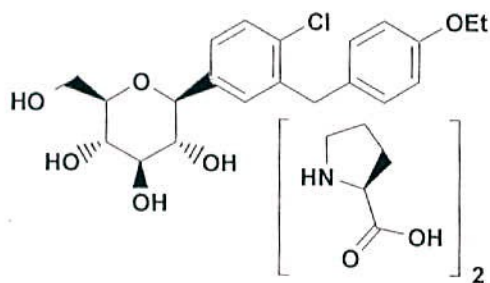
$$\gamma = - \text{grados}$$

Grupo espaciado $P2_12_12_1$

Moléculas/ unidad asimétrica 1

en donde la medición de dicha estructura cristalina es a temperatura ambiente

(c) la forma 3 que tiene la formula estructural



1h

caracterizado por los siguientes parámetros de unidad de celda:

dimensiones de celda (a -60°C):

$$a = 10.311(1) \text{ \AA}$$

$$b = 11.334(1) \text{ \AA}$$

$$c = 27.497(1) \text{ \AA}$$

$\alpha = 95.94$ grados

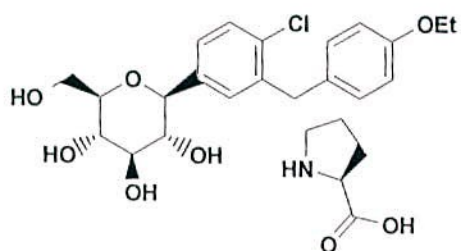
$\beta = 99.22$ grados

$\gamma = 90$ grados

Grupo espaciado = P_1

Moléculas/unidad asimétrica 4;

(d) la forma 6 que tiene la formula estructural



li

caracterizado por los siguientes parámetros de unidad de celda:

dimensiones de celda (a -40°C):

$a = 11.441(1)$ Å

$b = 10.235(1)$ Å

$c = 45.358(1)$ Å

$\alpha = 90$ grados

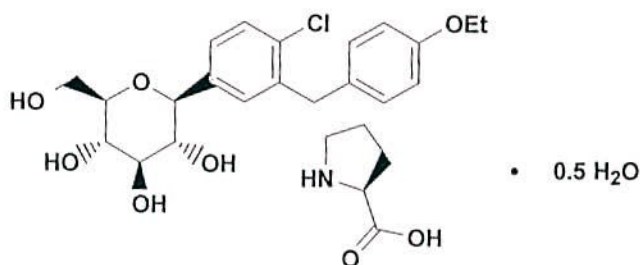
$\beta = 90$ grados

$\gamma = 90$ grados

grupo espaciado = $P2_12_12_1$

Moléculas/unidad asimétrica 2; y

(e) la forma H.5-2 que tiene la formula estructural



lj

caracterizado por los siguientes parámetros de unidad de celda:

dimensiones de celda (a -40°C):

$$a = 11.539(1) \text{ \AA}$$

$$b = 10.199(1) \text{ \AA}$$

$$c = 23.183(1) \text{ \AA}$$

$$\alpha = 103.96 \text{ grados}$$

$$\beta = 97.16 \text{ grados}$$

$$\gamma = 90.25 \text{ grados}$$

Grupo espaciado = P_1

Moléculas/unidad asimétrica 4.

2. La estructura cristalina (forma SA-1) de acuerdo con la reivindicación 1.
3. La estructura cristalina de acuerdo con la reivindicación 2 caracterizada por las coordenadas atómicas fraccionales sustancialmente como se muestra en la tabla 6.
4. La estructura cristalina (forma SB-1) de acuerdo con la reivindicación 1.
5. La estructura cristalina de acuerdo con la reivindicación 4 caracterizada por las coordenadas atómicas fraccionales sustancialmente como se muestra en la tabla 10.
6. La estructura cristalina forma 3 de acuerdo con la reivindicación 1.
7. La estructura cristalina de acuerdo con la reivindicación 6 caracterizada por uno o más de los siguientes parámetros:
 - coordenadas atómicas fraccionales como se muestra en la tabla 15A;
 - un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende valores 2θ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) seleccionados del grupo que consiste de 3.3 ± 0.1 , 6.5 ± 0.1 , 8.6 ± 0.1 , 15.7 ± 0.1 , 16.4 ± 0.1 , 17.2 ± 0.1 , 18.9 ± 0.1 , 19.8 ± 0.1 y 20.3 ± 0.1 , a temperatura ambiente;

un termograma de calorimetría diferencial de barrido que tiene una endotermia de 185°C o como se muestra en la figura 19; o

curva de análisis gravimétrico térmico con pérdida de peso insignificante hasta 150°C o como se muestra en la Figura 16.

8. La estructura cristalina forma 6 de acuerdo a la reivindicación 1.

9. La estructura cristalina de acuerdo con la reivindicación 8 caracterizada por uno o más de los siguientes parámetros:

coordenadas atómicas fraccionales como se muestra en la tabla 16A;

un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende valores 2θ ($\text{CuK}\alpha$ λ = 1.5418 Å) seleccionados del grupo que consiste de 3.9 ± 0.1 , 9.5 ± 0.1 , 15.4 ± 0.1 , 15.7 ± 0.1 , 15.9 ± 0.1 , 17.5 ± 0.1 , 18.7 ± 0.1 , 19.7 ± 0.1 y 20.3 ± 0.1 , a temperatura ambiente;

un termograma de calorimetría diferencial de barrido que tiene una endotermia de aproximadamente 167°C o como se muestra en la Figura 20; o

curva de análisis gravimétrico térmico con pérdida de peso insignificante desde aproximadamente a temperatura ambiente hasta 150°C o como se muestra en la figura 17.

10. La estructura cristalina forma H.5-2 de acuerdo con la reivindicación 1.

11. La estructura cristalina de acuerdo con la reivindicación 10 caracterizada por una o más de los siguientes parámetros:

coordenadas atómicas fraccionales como se muestra en la tabla 18;

un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende valores 2θ ($\text{CuK}\alpha$ λ = 1.5418 Å) seleccionados del grupo que consiste de 3.9 ± 0.1 , 8.8 ± 0.1 , 15.5 ± 0.1 , 15.8 ± 0.1 , 16.5 ± 0.1 , 17.8 ± 0.1 , 19.4 ± 0.1 , 19.7 ± 0.1 y 20.8 ± 0.1 , a temperatura ambiente;

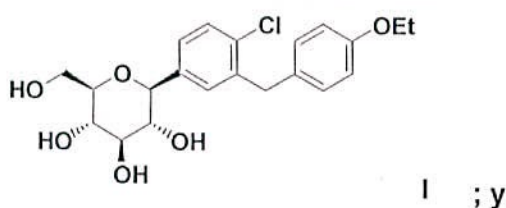
un termograma de calorimetría diferencial de barrido con una endotermia de aproximadamente 25°C hasta 125°C o como se muestra en la figura 21; o

una curva de análisis gravimétrico con una pérdida de peso de aproximadamente 1.7% de aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 125°C o como se muestra en la figura 18.

12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de una estructura cristalina tal como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y un portador farmacéuticamente aceptable o diluyente.

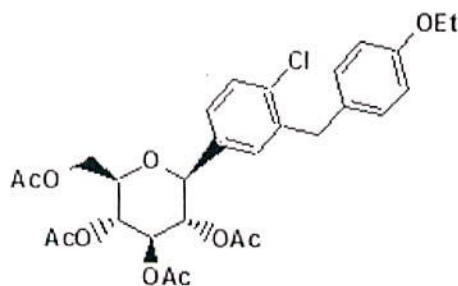
13. Un proceso para preparar una estructura cristalina forma SA-1 tal como se definió en las reivindicaciones 2 o 3 que comprende

- a) proporcionar el compuesto I de la estructura



b) disolver el compuesto I en etanol mientras se enfría a una temperatura dentro del rango de aproximadamente -10 a aproximadamente -30°C para formar la estructura cristalina.

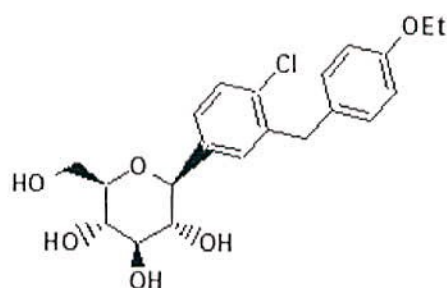
14. El proceso tal como se definió en la reivindicación 13 que incluye la etapa de formar el compuesto I al disolver el compuesto A de la estructura



Compuesto A

en un alcohol acuoso y una base acuosa al calentar hasta hervir y luego neutralizar con ácido para formar la estructura cristalina.

15. Un proceso para preparar una estructura cristalina forma SB-1 tal como se definió en las reivindicaciones 4 o 5 que comprende disolver el compuesto I de la estructura

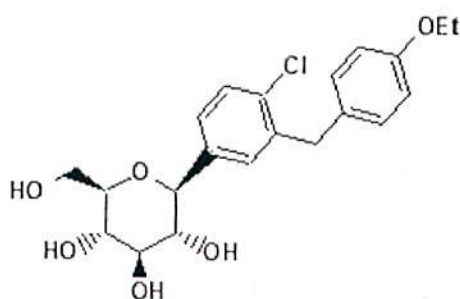


Compuesto I

en etilenglicol acuoso para formar una solución, y agregar semillas de la estructura cristalina de forma SA-1 o forma SB-1 para formar cristales de la estructura cristalina de forma SB-2.

16. Un proceso para la preparación de un cristal estructura de forma 3, tal como se definió en la reivindicación 6 o en la reivindicación 7, que comprende las etapas de:

- a) proporcionar el compuesto I de la estructura



Compuesto I

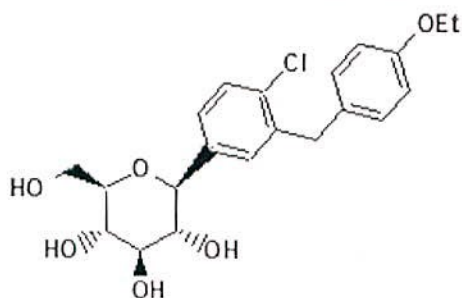
;

- b) preparar una solución de L-prolina en agua calentando a temperatura dentro del rango de aproximadamente 70 a aproximadamente 90°C;

- c) tratar el compuesto I en un disolvente alcohol con una solución de L-prolina en agua y un disolvente alcohol que contiene aproximadamente dos veces el número de moles de L-prolina como el compuesto I; y
- d) enfriar la solución resultante a aproximadamente la temperatura ambiente para formar la estructura cristalina.

17. Un proceso para preparar la estructura cristalina de forma 6 tal como se definió en la reivindicación 8 o en la reivindicación 9, que comprende las etapas de:

- a) proporcionar el compuesto I de la estructura



Compuesto I

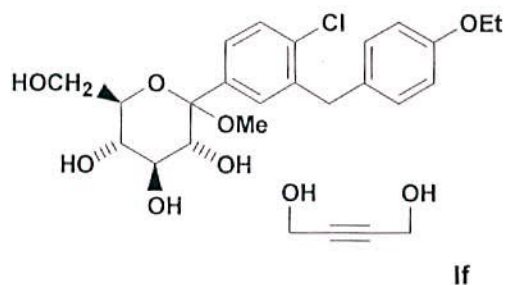
;

- b) tratar una solución de compuesto I en un disolvente alcohol con una solución hervida de L-prolina en un disolvente alcohol/agua empleando aproximadamente cinco veces tanto el compuesto I como L-prolina; y
- c) enfriar la mezcla resultante para formar la estructura cristalina.

18. Un proceso para la preparación de la estructura cristalina de forma H.5-2 tal como se definió en la reivindicación 10 o la reivindicación 11, que comprende las etapas de:

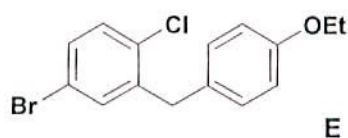
- a) proporcionar cristales de semilla de la estructura cristalina de forma 6;
- b) mezclar los cristales de semilla de forma 6 con una solución enfriada de L-prolina y el compuesto I en un disolvente alcohol/agua; y
- c) enfriar la mezcla resultante para formar la estructura cristalina de forma H.5-2.

- 19. Un proceso para preparar un compuesto de la estructura

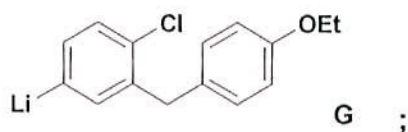


utilizando un proceso no criogénico que comprende, en un proceso continuo, las etapas de:

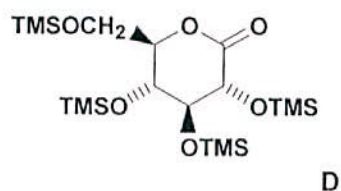
- a) litar un reactivo aromático E de la estructura



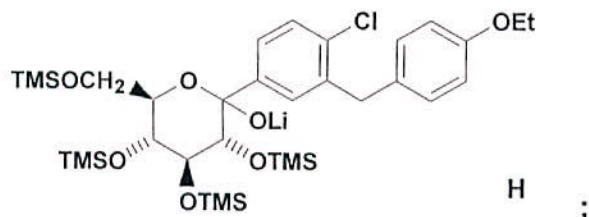
utilizando un reactivo de litio a temperaturas no criogénicas para formar un anión G litiado de la estructura



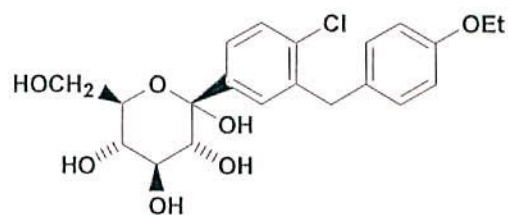
- b) acoplar las especies anteriores G de anión litiadas con un reactivo de carbonilo D sustituido de la estructura



a temperaturas no criogénicas para formar un glicósido H de la estructura

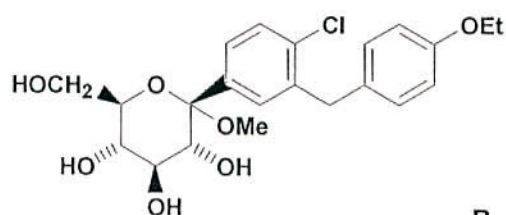


- c) tratar el glicósido H preparado en la etapa b) con un ácido para formar un hemiacetal H' desilutado



H' ;

que convierte el compuesto B



B ; y

d) tratar el compuesto B de la etapa c) con 2-butino-1,4-diol J en tolueno/EtOAc para formar cristales del compuesto If.

20. El método de acuerdo con la reivindicación 19, en donde dicha etapa litante se desarrolla en una temperatura de aproximadamente -30°C a aproximadamente 20°C.

21. El método de acuerdo con la reivindicación 19, en donde dicha etapa litante se desarrolla en una temperatura de aproximadamente -17°C a aproximadamente -10°C.

22. El método de acuerdo con la reivindicación 21, en donde dicho reactivo de litio se selecciona del grupo que consiste de n-BuLi, s-BuLi y t-BuLi.

23. El método de acuerdo con la reivindicación 19, en donde dicha etapa de acoplamiento se desarrolla a una temperatura de aproximadamente -30°C a aproximadamente -10°C.