

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-136743-B-00004-0000

Fecha: 2013-08-29 15:23:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 19



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-205149-00000-0000

Fecha: 2013-08-29 15:23:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 19

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

☐

Conversión

☒

División

☐

Fusión

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

2. Datos del solicitante

☐

Persona Natural

☒

Persona Jurídica

BRISTOL-MYERS SQUIBB, COMPANY

Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa

☐

Micro

☐

Pequeña

☐

Mediana

☒

Otra

Documento de Identificación

☐

C.C.

☐

C.E.

☐

NIT

☒

Otro

Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
Estados Unidos de América	Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000	Princeton
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
alvaro.correa@bakermckenzie.com	3762211	6341500

☐

Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Correa Ordóñez Álvaro

Apellidos y Nombre

79,143,366

Documento de identificación

20,281

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio	Dirección del titular	Ciudad
Av. 82 No. 10-62, Piso 5, Bogotá, Colombia	Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000	Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
alvaro.correa@bakermckenzie.com	3762211	6341500

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite:

CONVERSION

Expediente No.

De:
A:

DIVISION

Expediente No.
08.136.743B
No. de divisionales
1

FUSION

Expediente No.

Expediente No.

5. Comprobante de Pago No

Fecha

DD

MM

AA

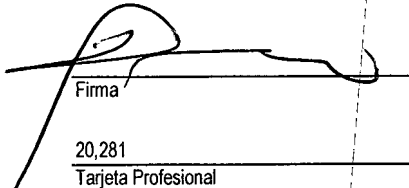
6. Anexos

☒	Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación
☒	Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
☐	Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
☒	Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
☒	Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma

Álvaro Correa Ordoñez
Nombre y apellidos

79,143,366
C.C.


Firma

20,281
Tarjeta Profesional



Fecha: 2013 / 8 / 29
AAAA MM DD

Recorrido:

Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐

Radicador:

Planilla:

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

Observaciones:

folio 3 cd

Pathy

2013/05/09

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0044503
		Bogotá D.C., Mayo 09 de 2013 - 09:06:11

RECIBIDO DE : BAKER NI 900.532.339

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	(VR) PAGO
RECIBO DE CA	999999999	44433	09/05/2013		79.105.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1603 INVOCAR LA NOTORIEDAD DENTRO DE UN TRAMITE DE OPOSICION	450.000.00
			\$450.000.00

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

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-136743-B-00004-0000
Fecha: 2013-08-29 15:23:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 19

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-205149- -00000-0000
Fecha: 2013-08-29 15:23:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 19

13013/02

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



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0044502

Bogotá D.C., Mayo 09 de 2013 - 09:06:11

RECIBIDO DE : BAKER

NI 900.532.339

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	44433	09/05/2013		79.105.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1603 INVOCAR LA NOTORIEDAD DENTRO DE UN TRAMITE DE OPOSICION	450.000.00	450.000.00
			\$450.000.00

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-136743-B-00004-0000
Fecha: 2013-08-29 15:23:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 19

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-205149- -00000-0000
Fecha: 2013-08-29 15:23:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 19

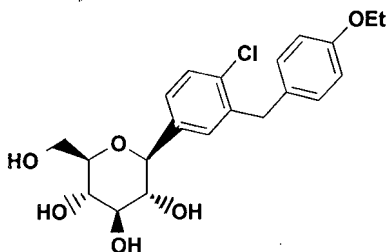
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 9 de 2013 - 09:06:31

Divisional de la solicitud 08.136.743 B

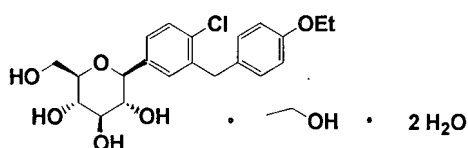
- 5 1. Una estructura cristalina de un compuesto de formula I



seleccionado del grupo que consiste de EtOH (forma SA-1),
 estructura de etilenglicol (EG) (forma SB-2), estructura de 1:2
 L-prolina (forma 3), estructura de 1:1 L-prolina (forma 6), y
 10 estructura de 1:1 hemihidrato L- prolina (forma H.5-2).

2. La estructura cristalina de la reivindicación 1, en forma
 sustancialmente pura.

- 15 3. La estructura cristalina EtOH (forma SA-1) de acuerdo con
 la reivindicación 1 o 2 que tiene la formula 1c



1c

4. La estructura cristalina EtOH (forma SA-1) de acuerdo con la
 20 reivindicación 3 caracterizado por uno o más de los parámetros de
 unidad de celda sustancialmente iguales a los siguientes:

Dimensiones de celda:

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

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

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

$$5 \quad \alpha = - \text{ grados}$$

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

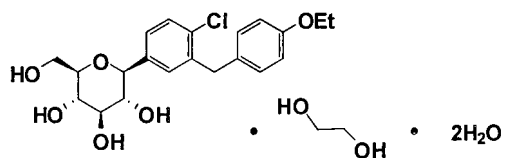
$$\gamma = - \text{ grados}$$

grupo espacio = $P2_1$

Moléculas/unidad asimétrica 1

10 en donde la medición de dicha estructura cristalina es a -50°C y la cual se caracteriza por las coordenadas atómicas fraccionales sustancialmente como se muestra en la tabla 6.

5. La estructura cristalina EG (forma SB-1) de acuerdo con la
15 reivindicación 1 o 2 que tiene la formula 1e



1e

6. La estructura cristalina EG (SB-2) de acuerdo con la
reivindicación 5
20 caracterizado por uno o más de los parámetros de unidad de celda sustancialmente iguales a los siguientes:

Dimensiones de celda:

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

$$25 \quad b = 4.7443(1) \text{ \AA}$$

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

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

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

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

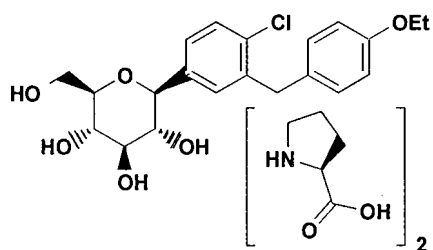
5 Grupo espaciado $P2_12_12_1$

Moléculas/ unidad asimétrica 1

en donde la medición de dicha estructura cristalina es a temperatura ambiente y se caracteriza por las coordenadas atómicas fraccionales sustancialmente como se muestra en la tabla

10 10.

7. La estructura cristalina del complejo 1:2 L-prolina forma 3 de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 que tiene la formula Ih



Ih.

15

8. La estructura cristalina del complejo 1:2 L-prolina Ih forma 3 de acuerdo con la reivindicación 7 caracterizado por uno más de los siguientes:

20 Dimensiones de celda (a -60°C):

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

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

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

$$\alpha = 95.94 \text{ grados}$$

$\beta = 99.22$ grados

$\gamma = 90$ grados

Grupo espaciado = P_1

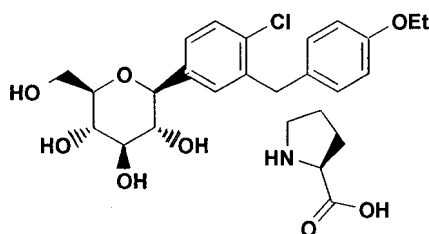
Moléculas/unidad asimétrica 4

5 caracterizado por las coordenadas atómicas fraccionales como se muestran 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 , $17.2 \pm$
10 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
15 insignificante hasta 150°C o como se muestra en la Figura 16.

9. La estructura cristalina del complejo 1:1 L-prolina forma 6 de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 que tiene la estructura li



li.

20

10. La estructura cristalina del complejo 1:1 L-prolina li forma 6 de acuerdo con la reivindicación 9 caracterizado por uno o más de los siguientes:

Dimensiones de celda (a -40°C):

$$a = 11.441(1) \text{ \AA}$$

$$b = 10.235(1) \text{ \AA}$$

$$c = 45.358(1) \text{ \AA}$$

5 $\alpha = 90$ grados

$$\beta = 90 \text{ grados}$$

$$\gamma = 90 \text{ grados}$$

grupo espaciado = $P2_12_12_1$

Moléculas/unidad asimétrica 2

- 10 caracterizado por las coordenadas atómicas fraccionales como se muestra en la tabla 16A;

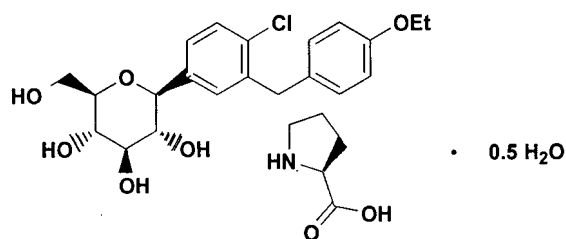
un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende valores 2θ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) seleccionados del grupo que consiste de 3.9 ± 0.1 , 9.5 ± 0.1 , 15.4 ± 0.1 , 15.7 ± 0.1 , 15.9 ± 0.1 , $17.5 \pm$

- 15 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 endoterma de aproximadamente 167°C o como se muestra en la Figura 20; o

- 20 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.

11. La estructura cristalina de complejo hemihidrato 1:1 L-prolina forma H.5-2 de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 que
25 tiene la fórmula Ij:



1j

12. La estructura cristalina de complejo hemihidrato 1:1 L-prolina 1j forma H.5-2 de acuerdo con la reivindicación 11
5 caracterizado por uno o más de los siguientes:

Dimensiones de celda (a -40°C):

a = 11.539(1) Å

b = 10.199(1) Å

10 c = 23.183(1) Å

α = 103.96 grados

β = 97.16 grados

γ = 90.25 grados

Grupo espaciado = P₁

15 Moléculas/unidad asimétrica 4

caracterizada por las coordenadas atómicas fraccionales como se muestra en la tabla 18;

un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende valores
2 θ (CuK α λ = 1.5418 Å) seleccionados del grupo que consiste de
20 3.9 $\pm$ 0.1, 8.8 $\pm$ 0.1, 15.5 $\pm$ 0.1, 15.8 $\pm$ 0.1, 16.5 $\pm$ 0.1, 17.8 $\pm$
0.1, 19.4 $\pm$ 0.1, 19.7 $\pm$ 0.1 y 20.8 $\pm$ 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 figure 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.

5

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

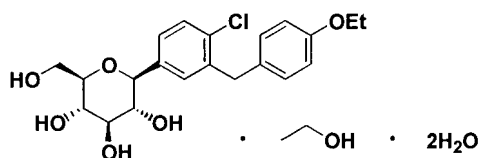
10

14. Un método para tratar diabetes, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retraso de cicatrización de heridas, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperinsulinemia, niveles sanguíneos elevados de

15 ácidos grasos o glicerol, hiperlipidemia, dislipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, Síndrome X, complicaciones diabéticas, aterosclerosis o hipertensión, o para incrementar los niveles de lipoproteína de densidad alta en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de

20 la estructura cristalina tal como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1-12.

15. Un proceso para preparar una estructura cristalina de la formula Ic



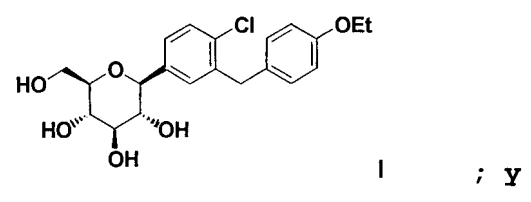
25

Ic

tal como se definió en las reivindicaciones 3 o 4

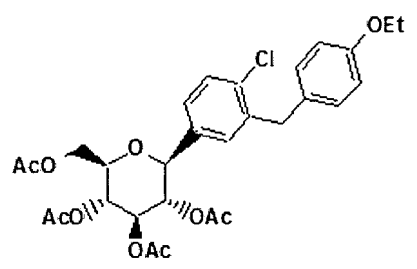
que comprende

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 el compuesto cristalino Ic.

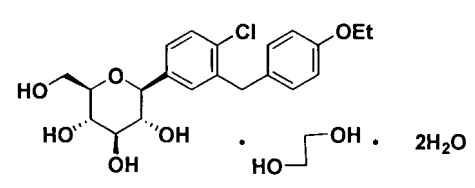
16. El proceso tal como se definió en la reivindicación 15 que incluye la etapa de formar el compuesto I al disolver el compuesto A de la estructura



Compuesto A

en un alcohol acuoso y una base acuosa al calentar hasta hervir y luego neutralizar con ácido para formar el compuesto Ic.

15 17. Un proceso para preparar la estructura Ic del etilenglicol de forma SB-2

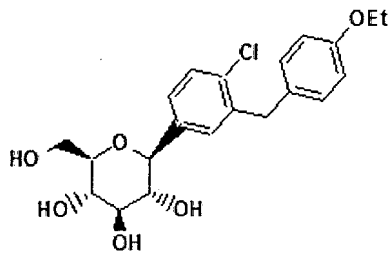


Ic

tal como se definió en las reivindicaciones 5 o 6

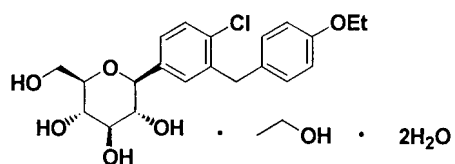
que comprende

disolver el compuesto I de la estructura



Compuesto I

en etilenglicol acuoso para formar una solución, y agregar
5 semillas del cristal de la formula Ic (forma SA-1)

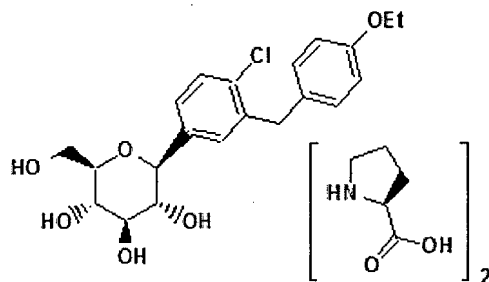


Ic

o cristales del dihidrato de etilenglicol Id forma SB-1 para
formar cristales de la estructura de etilenglicol (forma SB-2),
Ie.

10

18. Un proceso para la preparación del complejo de compuesto
cristalino 1:2 con L-prolina de la estructura Ih (forma 3)

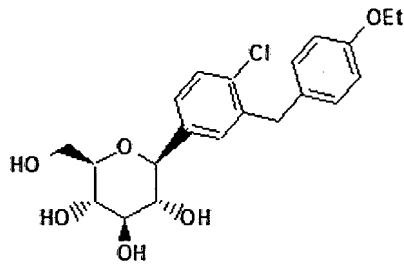


Compuesto Ih

como se define en la reivindicación 7 o en la reivindicación 8,

15 que comprende las tapas de:

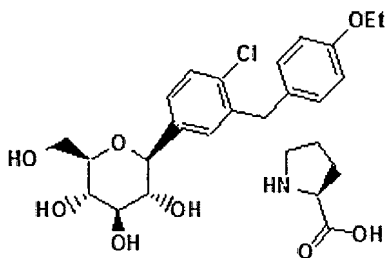
a) proporcionar el compuesto I de la estructura



Compuesto I

- b) preparar una solución de L-prolina en agua calentando a temperatura dentro del rango de aproximadamente 70 a aproximadamente 90°C;
- 5 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
- 10 temperatura ambiente para formar el compuesto Ih.

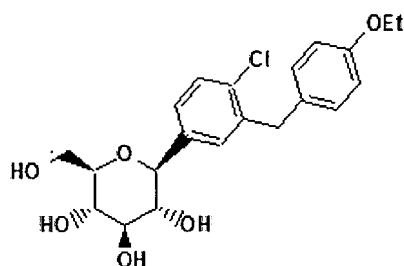
19. Un proceso para preparar el complejo de compuesto cristalino 1:1 con L prolina de la estructura Ii (forma 6)



Compuesto Ii

- 15 como se define en la reivindicación 9 o en la reivindicación 10, que comprende las etapas de:

a) proporcionar el compuesto I de la estructura

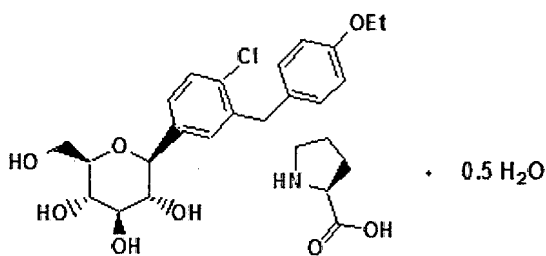


Compuesto I

- 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
- 5 compuesto I como L-prolina; y
- c) enfriar la mezcla resultante para formar el compuesto Ii.

20. Un proceso para la preparación del hemihidrato cristalino del complejo 1:1 con L-prolina de la estructura Ij (forma H.5-2)

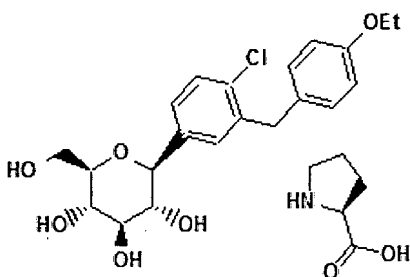
10 que tiene la estructura



Compuesto Ij

como se define en la reivindicación 11 o la reivindicación 12, que comprende las etapas de:

- a) proporcionar cristales de semilla del complejo 1:1 con L-
- 15 prolina Ii

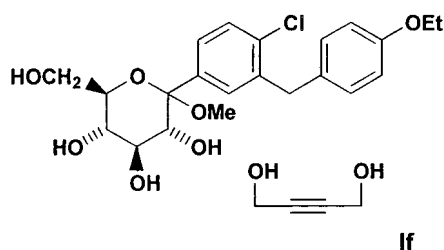


Compuesto Ii

(estructura Ii, forma 6);

- b) mezclar los cristales de semilla Ii, 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 el hemihidrato estructura Ij (forma H.5-2).

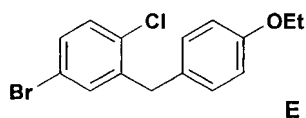
21. Un proceso para para preparar un compuesto de la estructura



10

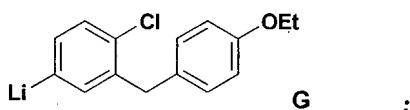
utilizando un proceso no criogénico que comprende, en un proceso continuo, las etapas de:

- a) litiar un reactivo aromático E de la estructura

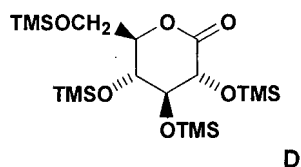


15

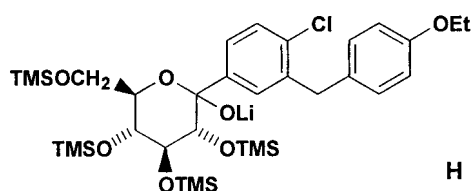
utilizando un reactivo de litio a temperaturas no criogénicas para formar un anión G litiado de la estructura



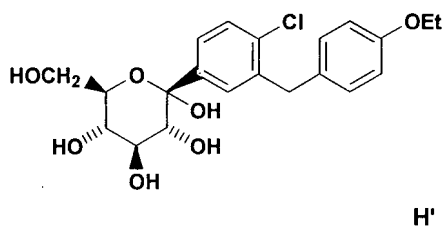
b) acoplar las especies anteriores G de anión litiadas con un reactivo de carbonilo D sustituido de la estructura



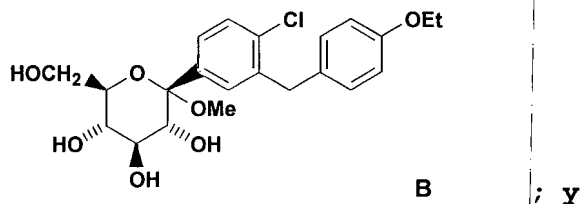
a temperaturas no criogénicas para formar un glicósido H de la estructura



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



10 que convierte el compuesto B



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.

15 22. El método de acuerdo con la reivindicación 21, en donde dicha etapa litante se desarrolla en una temperatura de aproximadamente -30°C a aproximadamente 20°C.

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

5

24. El método de acuerdo con la reivindicación 23, en donde dicho reactivo de litio se selecciona del grupo que consiste de n-BuLi, s-BuLi y t-BuLi.

10 25. El método de acuerdo con la reivindicación 21, en donde dicha etapa de acoplamiento se desarrolla a una temperatura de aproximadamente -30°C a aproximadamente -10°C .

15

APOSTILLA

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 OCTUBRE 1961)

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:
EVELYN VAZQUEZ
3. QUE ACTÚA EN CALIDAD DE:
NOTARIO PÚBLICO DE NEW JERSEY
4. LLEVA EL SELLO/TIMBRE DE:
EVELYN VAZQUEZ, NOTARIO

CERTIFICA

5. EN TRENTON, NEW JERSEY
6. EL DÍA 31 DE DICIEMBRE 2008
7. POR: R. David Rousseau, TESORERO DE NEW JERSEY
8. NO. A350399
9. SELLO/TIMBRE
10. FIRMA

Aparece sello
EL GRAN SELLO DEL
ESTADO DE NEW JERSEY

(Aparece firma)

Número certificado:113335303
Verifique este certificado en línea
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

Notario A. Lopez III
Official Translator and Interpreter
Resolution 264 Ministry of Justice
1997

10430 PCT

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

ESTADO DE NEW JERSEY)
) ss.
CONDADO DE MERCER)

Yo, Evelyn Vazquez, Notario Público, en y para dicho estado, certifico este día 29 de Diciembre 2008, que las copias adjuntas son copias completas, detalladas, fieles y exactas de las cesiones originales firmadas por los mencionados inventores.

(Aparece firma)
Notario Público
Evelyn Vazquez
Notario Público de New Jersey
No. 2106805
Mi comisión expira Diciembre 9, 2012
Registrado en el condado de Middlesex

Aparece timbre de Notario
EVELYN VASQUEZ
NOTARIO PÚBLICO
NEW JERSEY

Gustavo A. Hernandez
Official Translator and Interpreter
Registration #64 Ministry of Justice

10430 NP

CESIÓN

Nosotros,

Jack Z. Gougoutas, Srividya Ramakrishnan, Prashant P. Deshpande,
Jeffrey T. Bien, John Anthony Grosso, Alexandra A. Nirschl, Janak
Singh, Chiajen Lai, Chenchu Wang, John D. DiMarco

De conformidad con las obligaciones contractuales asumidas hasta
ahora por nosotros y/o a título oneroso, cuya exactitud y recibo
se reconocen, por el presente vende y cede a **Bristol-Myers Squibb
Company**, una corporación de Delaware, que tiene su domicilio
comercial en Rt. 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543-
4000, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todo
nuestro derecho, título e interés, que incluyen el derecho a y el
beneficio completo de tales prioridades que se nos puedan otorgar
tanto ahora como después por las leyes locales o por tratados,
que incluye cualquier convención internacional para la protección
de la propiedad industrial en y para todos los países del mundo,
que incluyen los Estados Unidos y sus territorios y posesiones,
en y para la invención titulada:

**ESTRUCTURAS DE CRISTAL DE INHIBIDORES SGLT2 Y SU PROCESO DE
PREPARACIÓN**

Inventado por nosotros y descrito en la solicitud de patente no
provisional Estadounidense

Guillermo A. Herra M.A.
Official Translator and Interpreter
Resolution 264 Ministry of Justice
1991

Solicitud No. 11/765,481, presentada Junio 20, 2007

Que incluye la solicitud de patentes no provisional Estadounidense y cualquier solicitud que reivindique prioridad de dicha solicitud no provisional, presentada en cualquier país, y cualquier patente que pueda ser emitida y/o otorgada a ésta, y todas las divisiones, continuaciones, republicaciones, certificados de reexamen y sus extensiones en todos los países, el mencionado interés es la propiedad completa de dicha invención y de todas las mencionadas solicitudes, patentes (que incluye republicación de patentes), extensiones y certificados de reexamen para ser tenido y disfrutado por la mencionada Bristol-Myers Squibb Company y sus sucesores, y cesionarios para el fin completo de los términos a los que dichas patentes (que incluye republicación de patentes), extensiones y certificados de reexamen se puedan otorgar y/o emitir, tan entera y completamente como si la misma hubiera sido tenida y disfrutada por nosotros si esta venta, cesión y transferencia no se hubiera hecho; y por la presente acordamos comunicar a dicho cesionario o sus representantes cualquier hecho conocido por nosotros con respecto a dicha invención, para testificar en cualquier procedimiento legal, para firmar y/o otorgar cualquier documento adicional y/o instrumentos que puedan ser necesarios, legales y apropiados en y/o para la presentación y/o proceso de todas las solicitudes, que incluyen solicitudes divisionales, continuación y republicación, extensión y certificados de reexamen y/o el otorgamiento y/o emisión de estas y/o para asegurar de otra forma el título a dicha invención y todas dichas solicitudes, patentes (que incluye republicación de patentes, extensiones y

Gustavo A. Benex M.H.
Official Translator and Interpreter
Resolution 264 Ministry of Justice
1991

certificados de reexamen en dicho cesionario, y en general hacer cualquier cosa posible para ayudar a dicho cesionario, sus sucesores y cesionarios a obtener y hacer cumplir la protección apropiada para dicha invención en todos los países.

Firmado este día 20 de Julio, 2007 por (aparece firma)

Jack Z. Gougoutas

ESTADO DE)

)

CONDADO DE)

El _____ día de _____, 2007, compareció ante mí Jack Z. Gougoutas de quien me consta que es la persona mencionada, y quien otorgó la anterior cesión y reconoce que él/ella la otorga.

[SELLO]

Notario Público

Testigo: (Aparece firma) 20-Julio-07

RAYMOND P. SCARINGE

Guillermo A. Barra M.E.
Official Translator and Interpreter
Resolution 264 Ministry of Justice
1991

10430 NP

Firmado este día 13 de Julio, 2007 por (aparece firma)
 Srividya Ramakrishnan

ESTADO DE NEW JERSEY)

)

CONDADO DE MIDDLESEX)

El día 13 de Julio, 2007, compareció ante mí Srividya Ramakrishnan de quien me consta que es la persona mencionada, y quien otorga la anterior cesión y reconoce que él/ella la otorga.

[SELLO]

 (aparece firma)

Notario Público

Aparece sello

MARIE S ALBERTA Notario público, Estado de New Jersey No.2264594 Calificado en el condado de Middlesex Comisión expira Sept. 29, 2010

Gustavo A. Lopez M.A.
 Official Translator and Interpreter
 Resolution 264 Ministry of Justice
 1991

10430 NP

Firmado este día 9 de Julio, 2007 por (aparece firma)
Prashant P. Deshpande

ESTADO DE NEW JERSEY)

)

CONDADO DE MIDDLESEX)

El día 9 de Julio, 2007, compareció ante mí Prashant P. Deshpande de quien me consta que es la persona mencionada, y quien otorga la anterior cesión y reconoce que él/ella la otorga.

[SELLO]

(aparece firma)

Notario Público

Aparece sello

Jo-Ann M. Cali
Notario público
Estado de New Jersey
Comisión expira 02/01/2012

Guillermo A. Pérez III
Official Translator and Interpreter
Resolution 264 Ministry of Justice
1091

10430 NP

Firmado este día 10 de Julio, 2007 por (aparece firma)
Jeffrey T. Bien

ESTADO DE NEW JERSEY)

)

CONDADO DE MIDDLESEX)

El día 10 de Julio, 2007, compareció ante mí Jeffrey T.
Bien de quien me consta que es la persona mencionada, y quien
otorga la anterior cesión y reconoce que él/ella la otorga.

[SELLO]

(aparece firma)

Notario Público

Aparece sello

Jo-Ann M. Cali
Notario público
Estado de New Jersey
Comisión expira 02/01/2012

Gustavo A. Haza M.D.
Official Translator and Interpreter
Resolution 264 Ministry of Justice
2001

10430 NP

Firmado este día 16 de Julio, 2007 por (aparece firma)
John Anthony Grosso

ESTADO DE NEW JERSEY)

)

CONDADO DE MIDDLESEX)

El día 16 de Julio, 2007, compareció ante mí John Anthony Grosso de quien me consta que es la persona mencionada, y quien otorga la anterior cesión y reconoce que él/ella la otorga.

[SELLO]

____ (aparece firma)

Notario Público

Aparece sello

MARIE S ALBERTA Notario público, Estado de New Jersey No.2264594 Calificado en el condado de Middlesex Comisión expira Sept. 29, 2010

Gustavo A. Baza M.D.
Official Translator and Interpreter
Lic. 264 Ministry of Justice
1991

10430 NP

por (aparece firma)

Alexandra A. Nirschl

)

)

)

El día 31 de Julio, 2007, compareció ante mí Alexandra A. Nirschl de quien me consta que es la persona mencionada, y quien otorga la anterior cesión y reconoce que él/ella la otorga.

_____ (aparece firma)

Notario Público

Aparece sello

Notario público
Estado de New Jersey
Julia Mary Kessler
Mi comisión expira
Diciembre 31, 2008

Official Translator and Interpreter
Resolution 264 Ministry of Justice

10430 NP

Firmado este día 7 de Agosto, 2007 por (aparece firma)
Janak Singh

ESTADO DE NEW JERSEY)

)

CONDADO DE SOMERSET)

El día 7 de Agosto, 2007, compareció ante mí Janak Singh
de quien me consta que es la persona mencionada, y quien otorga
la anterior cesión y reconoce que él/ella la otorga.

[SELLO]

____ (aparece firma)

Notario Público

Aparece sello

DAWNET BRAGG
Notario público, de New Jersey
Mi comisión expira Sept. 22, 2009

Elizabeth A. Hernandez
Official Translator and Interpreter
Resolution 264 Ministry of Justice
1991

10430 NP

Firmado este día 3 de Julio, 2007 por (aparece firma)
Chiajen Lai

ESTADO DE NEW JERSEY)
)
CONDADO DE MIDDLESEX)

El día 3 de Julio, 2007, compareció ante mí Chiajen Lai
de quien me consta que es la persona mencionada, y quien otorga
la anterior cesión y reconoce que él/ella la otorga.

[SELLO] (aparece firma)
Notario Público

Aparece sello

Jo-Ann M. Cali
Notario público
Estado de New Jersey
Comisión expira 02/01/2012

Guillermo A. Baez M.B.
Official Translator and Interpreter
Resolution 264/Ministry of Justice
1991

Firmado este día 30 de Julio, 2007 por (aparece firma)
Chenchi Wang

ESTADO DE NEW JERSEY)
)
CONDADO DE MIDDLESEX)

El día 30 de Julio, 2007, compareció ante mí Chenchi Wang de quien me consta que es la persona mencionada, y quien otorga la anterior cesión y reconoce que él/ella la otorga.

[SELLO]

____ (aparece firma)
Notario Público

Aparece sello

MARIE S ALBERTA
Notario público, Estado de New Jersey
No.2264594
Calificado en el condado de Middlesex
Comisión expira Sept. 29, 2010

~~Guillermo A. Perez M.D.~~
Official Translator and Interpreter
Resolution 264 Ministry of Justice
1991

Firmado este día 18 de Julio, 2007 por (aparece firma)
John D. DiMarco

ESTADO DE NEW JERSEY)
)
CONDADO DE SOMERSET)

El día 18 de Julio, 2007, compareció ante mí John D. DiMarco de quien me consta que es la persona mencionada, y quien otorga la anterior cesión y reconoce que él/ella la otorga.

____ (aparece firma)
Notario Público

Aparece sello

DAWNET BRAGG
Notario público, de New Jersey
Mi comisión expira Sept. 22, 2009

~~Gustaf A. Hoyer M.B.~~
~~Official Translator and Interpreter~~
~~Resolution 264 Ministry of Justice~~
 [100]

10430 NP

CESIÓN

Yo,

Hildegard Lobinger

De conformidad con las obligaciones contractuales asumidas hasta ahora por nosotros y/o a título oneroso, cuya exactitud y recibo se reconocen, por el presente vende y cede a **Bristol-Myers Squibb Company**, una corporación de Delaware, que tiene su domicilio comercial en Rt. 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543-4000, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todo mi derecho, título e interés, que incluyen el derecho a y el beneficio completo de tales prioridades que se me puede otorgar tanto ahora como después por las leyes locales o por tratados, que incluye cualquier convención internacional para la protección de la propiedad industrial en y para todos los países del mundo, que incluyen los Estados Unidos y sus territorios y posesiones, en y para la invención titulada:

ESTRUCTURAS DE CRISTAL DE INHIBIDORES SGLT2 Y SU PROCESO DE PREPARACIÓN

Inventado por mí y descrito en la solicitud de patente no provisional Estadounidense

Solicitud No. 11/765,481, presentada Junio 20, 2007

Gustavo A. Lopez M.B.
Official Translator and Interpreter
Resolution 264 Ministry of Justice
1991

Official Translator and Interpreter

sucesores y cesionarios a obtener y hacer cumplir la protección apropiada para dicha invención en todos los países.

Firmado este día 9 de Julio, 2007 por (aparece firma)
Hildegard Lobinger

Testigo

Dr. Peter Riebel
Nombre

(aparece firma) Julio 9 2007
Firma

[La firma se debe autenticar]

Gustaf A. Henz M.B.
Official Translator and Interpreter
Resolution 264 Ministry of Justice
2007

10430 NP

CESIÓN

Yo,

Peter Riebel

De conformidad con las obligaciones contractuales asumidas hasta ahora por mí y/o a título oneroso, cuya exactitud y recibo se reconocen, por el presente vende y cede a **Bristol-Myers Squibb Company**, una corporación de Delaware, que tiene su domicilio comercial en Rt. 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543-4000, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todo nuestro derecho, título e interés, que incluyen el derecho a y el beneficio completo de tales prioridades que se me pueda otorgar tanto ahora como después por las leyes locales o por tratados, que incluye cualquier convención internacional para la protección de la propiedad industrial en y para todos los países del mundo, que incluyen los Estados Unidos y sus territorios y posesiones, en y para la invención titulada:

ESTRUCTURAS DE CRISTAL DE INHIBIDORES SGLT2 Y SU PROCESO DE PREPARACIÓN

Inventado por mí y descrito en la solicitud de patente no provisional Estadounidense

Solicitud No. 11/765,481, presentada Junio 20, 2007

Gustaf A. Hertz III
Official Translator and Interpreter
Resolution 264 Ministry of Justice
1991

Que incluye la solicitud de patentes no provisional Estadounidense y cualquier solicitud que reivindique prioridad de dicha solicitud no provisional, presentada en cualquier país, y cualquier patente que pueda ser emitida y/o otorgada a ésta, y todas las divisiones, continuaciones, republicaciones, certificados de reexamen y sus extensiones en todos los países, el mencionado interés es la propiedad completa de dicha invención y de todas las mencionadas solicitudes, patentes (que incluye republicación de patentes), extensiones y certificados de reexamen para ser tenido y disfrutado por la mencionada Bristol-Myers Squibb Company y sus sucesores, y cesionarios para el fin completo de los términos a los que dichas patentes (que incluye republicación de patentes), extensiones y certificados de reexamen se puedan otorgar y/o emitir, tan entera y completamente como si la misma hubiera sido tenida y disfrutada por mí si esta venta, cesión y transferencia no se hubiera hecho; y por la presente acuerdo comunicar a dicho cesionario o sus representantes cualquier hecho conocido por mí con respecto a dicha invención, para testificar en cualquier procedimiento legal, para firmar y/o otorgar cualquier documento adicional y/o instrumentos que puedan ser necesarios, legales y apropiados en y/o para la presentación y/o proceso de todas las solicitudes, que incluyen solicitudes divisionales, continuación y republicación, extensión y certificados de reexamen y/o el otorgamiento y/o emisión de estas y/o para asegurar de otra forma el título a dicha invención y todas dichas solicitudes, patentes (que incluye republicación de patentes, extensiones y certificados de reexamen en dicho cesionario, y en general hacer cualquier cosa posible para ayudar a dicho cesionario, sus

Gustavo A. Lopez M.D.
Official Translator and Interpreter
Resolution 264 Ministry of Justice
1999

sucesores y cesionarios a obtener y hacer cumplir la protección apropiada para dicha invención en todos los países.

Firmado este día 9 de Julio, 2007 por (aparece firma)
Peter Riebel

Testigo

HILDEGARD LOBINGER
Nombre

(aparece firma) 9 de Julio 2007
Firma

[La firma se debe autenticar]

Gustavo A. Perez M.H.
Official Translator and Interpreter
Resolution 264 Ministry of Justice
1991

22

Caso 10430 PSP

CESIÓN

Nosotros,

**Jack Z. Gougoutas, Srividya Ramakrishnan, Prashant P. Deshpande,
Jeffrey T. Bien, Chiajen Lai, John Anthony Grosso**

De conformidad con las obligaciones contractuales asumidas hasta ahora por nosotros y/o a título oneroso, cuya exactitud y recibo se reconocen, por el presente vende y cede a **Bristol-Myers Squibb Company**, una corporación de Delaware, que tiene su domicilio comercial en Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ 08543-4000, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todo nuestro derecho, título e interés, que incluyen el derecho a y el beneficio completo de tales prioridades que se nos puedan otorgar tanto ahora como después por las leyes locales o por tratados, que incluye cualquier convención internacional para la protección de la propiedad industrial en y para todos los países del mundo, que incluyen los Estados Unidos y sus territorios y posesiones, en y para la invención titulada:

ESTRUCTURAS DE CRISTAL DE INHIBIDORES SGLT2 Y SU PROCESO DE PREPARACIÓN

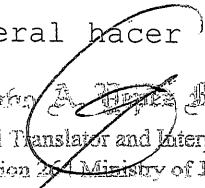
Inventado por nosotros y descrito en la solicitud de patente provisional Estadounidense

Solicitud No. 60/817,118, presentada Junio 28, 2006

Guillermo A. Torres M.B.
Official Translator and Interpreter
Resolution 254 Ministry of Justice
1991

Que incluye la solicitud de patentes provisional Estadounidense y cualquier solicitud que reivindique prioridad de dicha solicitud provisional, presentada en cualquier país, y cualquier patente que pueda ser emitida y/o otorgada a ésta, y todas las divisiones, continuaciones, republicaciones, certificados de reexamen y sus extensiones en todos los países, el mencionado interés es la propiedad completa de dicha invención y de todas las mencionadas solicitudes, patentes (que incluye republicación de patentes), extensiones y certificados de reexamen para ser tenido y disfrutado por la mencionada Bristol-Myers Squibb Company y sus sucesores, y cesionarios para el fin completo de los términos a los que dichas patentes (que incluye republicación de patentes), extensiones y certificados de reexamen se puedan otorgar y/o emitir, tan entera y completamente como si la misma hubiera sido tenida y disfrutada por nosotros si esta venta, cesión y transferencia no se hubiera hecho;

y por la presente acordamos comunicar a dicho cesionario o sus representantes cualquier hecho conocido por nosotros con respecto a dicha invención, para testificar en cualquier procedimiento legal, para firmar y/o otorgar cualquier documento adicional y/o instrumentos que puedan ser necesarios, legales y apropiados en y/o para la presentación y/o proceso de todas las solicitudes, que incluyen solicitudes divisionales, continuación y republicación, extensión y certificados de reexamen y/o el otorgamiento y/o emisión de estas y/o para asegurar de otra forma el título a dicha invención y todas dichas solicitudes, patentes (que incluye republicación de patentes, extensiones y certificados de reexamen en dicho cesionario, y en general hacer


Official Translator and Interpreter
Resolution 264 Ministry of Justice

cualquier cosa posible para ayudar a dicho cesionario, sus sucesores y cesionarios a obtener y hacer cumplir la protección apropiada para dicha invención en todos los países.

Firmado este día 9 de Mayo, 2007 por (aparece firma)

Jack Z. Gougoutas

ESTADO DE NEW JERSEY)

)

CONDADO DE SOMERSET)

El día 9 de Mayo, 2007, compareció ante mí Jack Z. Gougoutas de quien me consta que es la persona mencionada, y quien otorgó la anterior cesión y reconoce que él/ella la otorga.

[SELLO]

(aparece firmas)

Notario Público

DAWNET BRAGG
Notario público, de New Jersey
Mi comisión expira Sept. 22, 2009

Gustavo A. Lopez M.B.
Official Translator and Interpreter
Resolution 264 Ministry of Justice
1991

Caso 10430 PSP

Firmado este día 14 de Mayo, 2007 por (aparece firma)

Srividya Ramakrishnan

ESTADO DE) **BANGALORE**

) **ESTADO KARNATAKA**

CONDADO DE) **INDIA**

El día 14 de Mayo, 2007, compareció ante mí Srividya Ramakrishnan de quien me consta que es la persona mencionada, y quien otorgó la anterior cesión y reconoce que él/ella la otorga.

[SELLO]

(Aparece firma)

Notario Público

Aparece sello Notaria del Gobierno de India

Syed Abdulla Khazi
B.A.B.L.,
Dayamahal Area
Bangalore
Reg. No 3235

AVALADO

Syed Abdulla Khazi B.A.B.L
Abogado y Notario público,
Gobierno de India
No. 21/A, Firs Main Road,
Chinappa Garden
Bangalore: 560 046
14 Mayo 2007

Aparece sello ilegible

**Mi comisión expira
en. 22/12/2010**

Gustavo A. H. B.
Official Translator and Interpreter
Resolution 264 Ministry of Justice
1991

Caso 10430 PSP

Firmado este día 18 de Abril, 2007 por (aparece firma)

Prashant P. Deshpande

ESTADO DE NEW JERSEY)

)

CONDADO DE MIDDLESEX)

El día 18 de Abril, 2007, compareció ante mí Prashant P. Deshpande de quien me consta que es la persona mencionada, y quien otorga la anterior cesión y reconoce que él/ella la otorga.

[SELLO]

(aparece firma)

Notario Público

Aparece sello

Jo-Ann M. Cali
Notario público
Estado de New Jersey
Comisión expira 02/01/2012

Gustavo A. Lopez M.A.
Official Translator and Interpreter
Resolution 264 Ministry of Justice
1991

Caso 10430 PSP

Firmado este día 18 de Abril, 2007 por (aparece firma)

Jeffrey T. Bien

ESTADO DE NEW JERSEY)

)

CONDADO DE MIDDLESEX)

El día 18 de Abril, 2007, compareció ante mí Jeffrey T. Bien de quien me consta que es la persona mencionada, y quien otorga la anterior cesión y reconoce que él/ella la otorga.

[SELLO]

(aparece firma)

Notario Público

Aparece sello

Jo-Ann M. Cali
Notario público
Estado de New Jersey
Comisión expira 02/01/2012

Official Translator and Interpreter
Resolution 264 Ministry of Justice

Caso 10430 PSP

Firmado este día 1 de Mayo, 2007 por (aparece firma)
Chiajen Lai

ESTADO DE NEW JERSEY)
)
CONDADO DE MIDDLESEX)

El día 1 de Mayo, 2007, compareció ante mí Chiajen Lai de quien me consta que es la persona mencionada, y quien otorga la anterior cesión y reconoce que él/ella la otorga.

(aparece firma)

Notario Público

Aparece sello

Jo-Ann M. Cali
Notario público
Estado de New Jersey
Comisión expira 02/01/2012

Bustana A. Lopez M.A.
Official Translator and Interpreter
Resolution 264 Ministry of Justice

Caso 10430 PSP

Firmado este día 29 de Mayo, 2007 por (aparece firma)
John Anthony Grosso

ESTADO DE NEW JERSEY)

)

CONDADO DE MIDDLESEX)

El día 29 de Mayo, 2007, compareció ante mí John Anthony Grosso de quien me consta que es la persona mencionada, y quien otorga la anterior cesión y reconoce que él/ella la otorga.

[SELLO]

____ (aparece firma)

Notario Público

Aparece sello

MARIE S ALBERTA
Notario público, Estado de New Jersey
No.2264594
Calificado en el condado de Middlesex
Comisión expira Sept. 29, 2010

Gustaf A. Heuser III
 Official Translator and Interpreter
 Resolution 264 Ministry of Justice

Caso 10430 PSP

CESIÓN

Yo,

Hildegard Lobinger

De conformidad con las obligaciones contractuales asumidas hasta ahora por mí y/o a título oneroso, cuya exactitud y recibo se reconocen, por el presente vende y cede a **Bristol-Myers Squibb Company**, una corporación de Delaware, que tiene su domicilio comercial en Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ 08543-4000, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todo mí derecho, título e interés, que incluyen el derecho a y el beneficio completo de tales prioridades que se me pueda otorgar tanto ahora como después por las leyes locales o por tratados, que incluye cualquier convención internacional para la protección de la propiedad industrial en y para todos los países del mundo, que incluyen los Estados Unidos y sus territorios y posesiones, en y para la invención titulada:

ESTRUCTURAS DE CRISTAL DE INHIBIDORES SGLT2 Y SU PROCESO DE PREPARACIÓN

Inventado por mí y descrito en la solicitud de patente provisional Estadounidense

Solicitud No. 60/817,118, presentada Junio 28, 2006

Que incluye la solicitud de patentes provisional Estadounidense y cualquier solicitud que reivindique prioridad de dicha solicitud no provisional, presentada en cualquier país, y cualquier patente que pueda ser emitida y/o otorgada a ésta, y todas las divisiones, continuaciones, republicaciones, certificados de

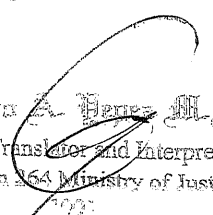
Gustavo A. Perez M.B.
Official Translator and Interpreter
Resolution 264 Ministry of Justice
1001

reexamen y sus extensiones en todos los países, el mencionado interés es la propiedad completa de dicha invención y de todas las mencionadas solicitudes, patentes (que incluye republicación de patentes), extensiones y certificados de reexamen para ser tenido y disfrutado por la mencionada Bristol-Myers Squibb Company y sus sucesores, y cesionarios para el fin completo de los términos a los que dichas patentes (que incluye republicación de patentes), extensiones y certificados de reexamen se puedan otorgar y/o emitir, tan entera y completamente como si la misma hubiera sido tenuta y disfrutada por mí si esta venta, cesión y transferencia no se hubiera hecho;

y por la presente acuerdo comunicar a dicho cesionario o sus representantes cualquier hecho conocido por mí con respecto a dicha invención, para testificar en cualquier procedimiento legal, para firmar y/o otorgar cualquier documento adicional y/o instrumentos que puedan ser necesarios, legales y apropiados en y/o para la presentación y/o proceso de todas las solicitudes, que incluyen solicitudes divisionales, continuación y republicación, extensión y certificados de reexamen y/o el otorgamiento y/o emisión de estas y/o para asegurar de otra forma el título a dicha invención y todas dichas solicitudes, patentes (que incluye republicación de patentes, extensiones y certificados de reexamen en dicho cesionario, y en general hacer cualquier cosa posible para ayudar a dicho cesionario, sus sucesores y cesionarios a obtener y hacer cumplir la protección apropiada para dicha invención en todos los países.

Firmado este día 11 de Julio, 2007

por (aparece firma)
Hildegard Lobinger


Gabriela A. Perez, M.B.
Official Translator and Interpreter
Resolution 464 Ministry of Justice
1991

Caso 10430 PSP

CESIÓN

Yo,

Peter Riebel

De conformidad con las obligaciones contractuales asumidas hasta ahora por mí y/o a título oneroso, cuya exactitud y recibo se reconocen, por el presente vende y cede a **Bristol-Myers Squibb Company**, una corporación de Delaware, que tiene su domicilio comercial en Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ 08543-4000, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todo mi derecho, título e interés, que incluyen el derecho a y el beneficio completo de tales prioridades que se me pueda otorgar tanto ahora como después por las leyes locales o por tratados, que incluye cualquier convención internacional para la protección de la propiedad industrial en y para todos los países del mundo, que incluyen los Estados Unidos y sus territorios y posesiones, en y para la invención titulada:

ESTRUCTURAS DE CRISTAL DE INHIBIDORES SGLT2 Y SU PROCESO DE PREPARACIÓN

Inventado por mí y descrito en la solicitud de patente provisional Estadounidense

Solicitud No. 60/817,118, presentada Junio 28, 2006

Que incluye la solicitud de patentes provisional Estadounidense y cualquier solicitud que reivindique prioridad de dicha solicitud provisional, presentada en cualquier país, y cualquier patente que pueda ser emitida y/o otorgada a ésta, y todas las

[Signature]
Suzanne A. H. [illegible]
Official Translator and Interpreter
Resolution 6444/2006

divisiones, continuaciones, republicaciones, certificados de reexamen y sus extensiones en todos los países, el mencionado interés es la propiedad completa de dicha invención y de todas las mencionadas solicitudes, patentes (que incluye republicación de patentes), extensiones y certificados de reexamen para ser tenido y disfrutado por la mencionada Bristol-Myers Squibb Company y sus sucesores, y cesionarios para el fin completo de los términos a los que dichas patentes (que incluye republicación de patentes), extensiones y certificados de reexamen se puedan otorgar y/o emitir, tan entera y completamente como si la misma hubiera sido tenida y disfrutada por mí si esta venta, cesión y transferencia no se hubiera hecho;

y por la presente acuerdo comunicar a dicho cesionario o sus representantes cualquier hecho conocido por mí con respecto a dicha invención, para testificar en cualquier procedimiento legal, para firmar y/o otorgar cualquier documento adicional y/o instrumentos que puedan ser necesarios, legales y apropiados en y/o para la presentación y/o proceso de todas las solicitudes, que incluyen solicitudes divisionales, continuación y republicación, extensión y certificados de reexamen y/o el otorgamiento y/o emisión de estas y/o para asegurar de otra forma el título a dicha invención y todas dichas solicitudes, patentes (que incluye republicación de patentes, extensiones y certificados de reexamen en dicho cesionario, y en general hacer cualquier cosa posible para ayudar a dicho cesionario, sus sucesores y cesionarios a obtener y hacer cumplir la protección apropiada para dicha invención en todos los países.

Firmado este día 3 de Mayo, 2007 por (aparece firma)

Peter Riebel

Gustavo A. Herrer M.B.
Official Translator and Interpreter
Resolution 264 Ministry of Justice
1997

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 31ST DAY OF DECEMBER 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A350399
9. SEAL/STAMP:

10. SIGNATURE



A handwritten signature, likely of R. David Rousseau, is written over a horizontal line.

Certificate Number: 113335303

Verify this certificate online at

https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

35

10430 PCT

NOTARY CERTIFICATION

STATE OF NEW JERSEY)
)
COUNTY OF MERCER) ss.

I, Evelyn Vazquez, a Notary Public, in and for said state, do certify on this
29th day of December 2008, that the attached are a complete, full, true and exact
copies of the original assignments signed by the named inventors.



Notary Public
Evelyn Vazquez

Notary Public of New Jersey
No. 2106805
My Commission Expires December 9, 2012
Registered in Middlesex County

ASSIGNMENT

We,

Jack Z. Gougoutas, Srividya Ramakrishnan, Prashant P. Deshpande, Jeffrey T. Bien, John Anthony Grosso, Alexandra A. Nirschl, Janak Singh, Chiajen Lai, Chenchi Wang, John D. DiMarco

pursuant to contractual obligations heretofore assumed by us and/or for good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, do hereby sell and assign to **Bristol-Myers Squibb Company**, a Delaware corporation, having a place of business at Rt. 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543-4000, its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest, which includes the right to and full benefit of such priorities as may now or hereafter be granted to us by local laws or by treaty, including any international convention for the protection of industrial property, in and for all countries of the world, including the United States and its territories and possessions, in and to the invention entitled:

CRYSTAL STRUCTURES OF SGLT2 INHIBITORS AND PROCESSES FOR PREPARING SAME

invented by us and described in the non-provisional United States patent application

Application No.11/765,481, filed June 20, 2007

including said non-provisional United States patent application and any application claiming priority from said non-provisional application, filed in any country, and any patents which may be issued and/or granted thereon, and all divisions, continuations, reissues, reexamination certificates and extensions thereof in all countries, the said interest being the entire ownership of said invention and all of said applications, patents (including reissue patents), extensions and reexamination certificates to be held and enjoyed by the said Bristol-Myers Squibb Company and its successors and assigns to the full end of the terms to which said patents (including reissue patents), extensions and reexamination certificates may be granted and/or issued, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made;

And we hereby agree to communicate to said assignee or its representatives any facts known to us respecting said invention, to testify in any legal proceedings, to sign and/or execute any further documents and/or instruments which may be necessary, lawful and proper in and/or for the filing and/or prosecution of all applications, including divisional, continuation and reissue applications, extensions and reexamination certificates and/or the granting and/or issuance thereof and/or to otherwise secure title to said invention and all of said applications, patents (including reissue patents, extensions and reexamination certificates in said assignee, and in general to do everything possible to aid said assignee, its successors and assigns to obtain and enforce proper protection for said invention in all countries.

Signed this 20 day of July, 2007 by Jack Z. Gougoutas
Jack Z. Gougoutas

STATE OF)
COUNTY OF)

On the _____ day of _____, 2007, before me came Jack Z. Gougoutas to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that he/she executed it.

[SEAL] _____
Notary Public

Witness : Raymond P. Scaringe 20-JUL-07
RAYMOND P. SCARINGE

Signed this 13 day of July, 2007 by Shrividya R
Srividya Ramakrishnan

STATE OF New Jersey
COUNTY OF Middlesex

On the 13 day of July, 2007, before me came Srividya Ramakrishnan to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that he/she executed it.

[SEAL]

Marie S. Alberta
Notary Public

MARIE S. ALBERTA
Notary Public, State of New Jersey
No. 2264594
Qualified in Middlesex County
Commission Expires Sept. 29, 2010

Signed this 9th day of July, 2007 by Prashant P. Deshpande

STATE OF New Jersey,
COUNTY OF Madison

On the 9th day of July, 2007, before me came Prashant P. Deshpande to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that he/she executed it.

[SEAL]

Jo Ann M. Cali
Notary Public

Jo-Ann M. Cali
Notary Public
State of New Jersey
Commission Expires 02/01/2012

Signed this 10 day of July, 2007 by Jeffrey T. Bien

STATE OF New Jersey)
COUNTY OF Middlesex)

On the 10th day of July, 2007, before me came Jeffrey T. Bien to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that he/she executed it.

[SEAL]

Jo-Ann M. Cali
Notary Public

Jo-Ann M. Cali
Notary Public
State of New Jersey
Commission Expires 02/01/2012

Signed this 16 day of July, 2007 by John Anthony Grosso
John Anthony Grosso

STATE OF New Jersey,
COUNTY OF Middlesex

On the 16 day of July, 2007, before me came John Anthony Grosso to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that he/she executed it.

[SEAL]

Marie S. Alberta
Notary Public

MARIE S. ALBERTA
Notary Public, State of New Jersey
No. 2264594
Qualified in Middlesex County
Commission Expires Sept. 29, 2010

Signed this 31 day of July, 2007 by Alexandra A. Nirschl
Alexandra A. Nirschl

STATE OF New Jersey)
COUNTY OF Mercer)

On the 31 day of July, 2007, before me came Alexandra A. Nirschl to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that he/she executed it.

[SEAL]

Julia Mary Kessler
Notary Public
Notary Public
State of New Jersey
Julia Mary Kessler
My Commission Expires
December 31, 2008

43

10430 NP

Signed this 7 day of August, 2007 by Janak Singh
Janak Singh

STATE OF New Jersey,
COUNTY OF Monmouth,

On the 7th day of August, 2007, before me came Janak Singh to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that he/she executed it.

[SEAL]

Dawn Bragg
Notary Public

DAWNET BRAGG
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Sept. 21, 2009

[Signature must be notarized or witnessed]

Signed this 3rd day of July, 2007 by Chiajen Lai
Chiajen Lai

STATE OF New Jersey,
COUNTY OF Middlesex

On the 3rd day of July, 2007, before me came Chiajen Lai to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that he/she executed it.

[SEAL]

Jo Ann M. Cali
Notary Public

Jo-Ann M. Cali
Notary Public
State of New Jersey
Commission Expires 02/01/2012

45

10430 NP

Signed this 30th day of July, 2007 by Chenchi Wang

STATE OF New Jersey)
COUNTY OF Middlesex)

On the 30th day of July, 2007, before me came Chenchi Wang to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that he/she executed it.

[SEAL]

Marie S. Alberta
Notary Public

MARIE S. ALBERTA
Notary Public, State of New Jersey
No. 2264594
Qualified in Middlesex County
Commission Expires Sept. 29, 2010

46

10430 NP

Signed this 18 day of July, 2007 by John D. DiMarco
John D. DiMarco

STATE OF New Jersey
COUNTY OF Somerset

On the 18th day of July, 2007, before me came John D. DiMarco to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that he/she executed it.

[SEAL]

Dawnet Bragg
Notary Public

DAWNET BRAGG
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Sept. 22, 2009

ASSIGNMENT

I,

Hildegard Lobinger

pursuant to contractual obligations heretofore assumed by me and/or for good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, do hereby sell and assign to **Bristol-Myers Squibb Company**, a Delaware corporation, having a place of business at Rt. 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543-4000, its successors, assigns and legal representatives, all my right, title and interest, which includes the right to and full benefit of such priorities as may now or hereafter be granted to me by local laws or by treaty, including any international convention for the protection of industrial property, in and for all countries of the world, including the United States and its territories and possessions, in and to the invention entitled:

CRYSTAL STRUCTURES OF SGLT2 INHIBITORS AND PROCESSES FOR PREPARING SAME

invented by me and described in the non-provisional United States patent application

Application Number 11/765,481, filed June 20, 2007

Including said non-provisional United States patent application and any application claiming priority from said provisional application, filed in any country, and any patents which may be issued and/or granted thereon, and all divisions, continuations, reissues, reexamination certificates and extensions thereof in all countries, the said interest being the entire ownership of said invention and all of said applications, patents (including reissue patents), extensions and reexamination certificates to be held and enjoyed by the said Bristol-Myers Squibb Company and its successors and assigns to the full end of the terms to which said patents (including reissue patents), extensions and reexamination certificates may be granted and/or issued, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by me if this sale, assignment and transfer had not been made;

18

And I hereby agree to communicate to said assignee or its representatives any facts known to me respecting said invention, to testify in any legal proceedings, to sign and/or execute any further documents and/or instruments which may be necessary, lawful and proper in and/or for the filing and/or prosecution of all applications, including divisional, continuation and reissue applications, extensions and reexamination certificates and/or the granting and/or issuance thereof and/or to otherwise secure title to said invention and all of said applications, patents (including reissue patents, extensions and reexamination certificates in said assignee, and in general to do everything possible to aid said assignee, its successors and assigns to obtain and enforce proper protection for said invention in all countries.

Signed this 9 day of July, 2007 by Hildegard Lobinger
Hildegard Lobinger

witnessed by

Dr. Peter Riebel
Name

[Signature] July 9th 2007
Signature

[Signature must be notarized or witnessed]

ASSIGNMENT

I,

Peter Riebel

pursuant to contractual obligations heretofore assumed by me and/or for good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, do hereby sell and assign to **Bristol-Myers Squibb Company**, a Delaware corporation, having a place of business at Rt. 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543-4000, its successors, assigns and legal representatives, all my right, title and interest, which includes the right to and full benefit of such priorities as may now or hereafter be granted to me by local laws or by treaty, including any international convention for the protection of industrial property, in and for all countries of the world, including the United States and its territories and possessions, in and to the invention entitled:

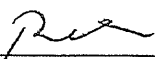
CRYSTAL STRUCTURES OF SGLT2 INHIBITORS AND PROCESSES FOR PREPARING SAME

invented by me and described in the non-provisional United States patent application

Application Number 11/765,481, filed June 20, 2007

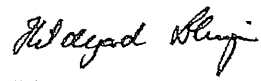
Including said non-provisional United States patent application and any application claiming priority from said provisional application, filed in any country, and any patents which may be issued and/or granted thereon, and all divisions, continuations, reissues, reexamination certificates and extensions thereof in all countries, the said interest being the entire ownership of said invention and all of said applications, patents (including reissue patents), extensions and reexamination certificates to be held and enjoyed by the said Bristol-Myers Squibb Company and its successors and assigns to the full end of the terms to which said patents (including reissue patents), extensions and reexamination certificates may be granted and/or issued, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by me if this sale, assignment and transfer had not been made;

And I hereby agree to communicate to said assignee or its representatives any facts known to me respecting said invention, to testify in any legal proceedings, to sign and/or execute any further documents and/or instruments which may be necessary, lawful and proper in and/or for the filing and/or prosecution of all applications, including divisional, continuation and reissue applications, extensions and reexamination certificates and/or the granting and/or issuance thereof and/or to otherwise secure title to said invention and all of said applications, patents (including reissue patents, extensions and reexamination certificates in said assignee, and in general to do everything possible to aid said assignee, its successors and assigns to obtain and enforce proper protection for said invention in all countries.

Signed this 9th day of July, 2007 by 
Peter Riebel

Witnessed by

HILDEGARD LOBINGER
Name

 9. July 2007
Signature

51

ASSIGNMENT

We,

Jack Z. Gougoutas, Srividya Ramakrishnan, Prashant P. Deshpande, Jeffrey T. Bien, Chiajen Lai, John Anthony Grosso

pursuant to contractual obligations heretofore assumed by us and/or for good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, do hereby sell and assign to **Bristol-Myers Squibb Company**, a Delaware corporation, having a place of business at Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ 08543-4000, its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest, which includes the right to and full benefit of such priorities as may now or hereafter be granted to us by local laws or by treaty, including any international convention for the protection of industrial property, in and for all countries of the world, including the United States and its territories and possessions, in and to the invention entitled:

CRYSTAL STRUCTURES OF SGLT2 INHIBITORS AND PROCESSES FOR PREPARING SAME

invented by us and described in the provisional United States patent application

Application Number 60/817,118, filed June 28, 2006

Including said provisional United States patent application and any application claiming priority from said provisional application, filed in any country, and any patents which may be issued and/or granted thereon, and all divisions, continuations, reissues, reexamination certificates and extensions thereof in all countries, the said interest being the entire ownership of said invention and all of said applications, patents (including reissue patents), extensions and reexamination certificates to be held and enjoyed by the said Bristol-Myers Squibb Company and its successors and assigns to the full end of the terms to which said patents (including reissue patents), extensions and reexamination certificates may be granted and/or issued, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made;

52

And we hereby agree to communicate to said assignee or its representatives any facts known to us respecting said invention, to testify in any legal proceedings, to sign and/or execute any further documents and/or instruments which may be necessary, lawful and proper in and/or for the filing and/or prosecution of all applications, including divisional, continuation and reissue applications, extensions and reexamination certificates and/or the granting and/or issuance thereof and/or to otherwise secure title to said invention and all of said applications, patents (including reissue patents, extensions and reexamination certificates in said assignee, and in general to do everything possible to aid said assignee, its successors and assigns to obtain and enforce proper protection for said invention in all countries.

Signed this 9 day of May, 2007 by Jack Z. Gougoutas
Jack Z. Gougoutas

STATE OF New Jersey
COUNTY OF Dominick

On the 9th day of May, 2007, before me came Jack Z. Gougoutas to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that he/she executed it.

[SEAL]

Dawnnet Bragg
Notary Public

DAWNET BRAGG
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Sept. 22, 2009

Signed this 14th day of May, 2007 by

Srividya Ramakrishnan

STATE OF

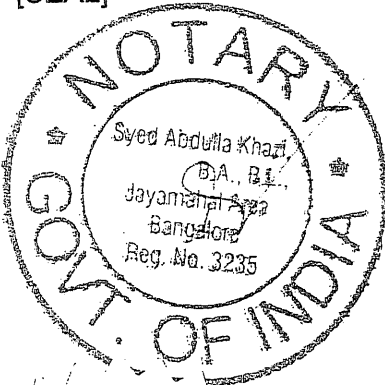
) BANGALORE

COUNTY OF

) KARNATAKA STATE
) INDIA

On the 14th day of May, 2007, before me came Srividya Ramakrishnan to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that he/she executed it.

[SEAL]



Notary Public

ATTESTED

SYED ABDULLA KHAZI B.A.B.L.
Advocate & Notary Public,
Govt. Of India
No.21/A, First Main Road,
Chinappa Garden
Bangalore : 560 046

14 MAY 2007

MY COMMISSION EXPIRES
ON 22/12/2010

Signed this 18th day of April, 2007 by Prashant P. Deshpande
Prashant P. Deshpande

STATE OF New Jersey)
COUNTY OF Middlesex)

On the 18th day of April, 2007, before me came Prashant P. Deshpande to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that he/she executed it.

[SEAL]

[Signature]
Notary Public

Jo-Ann M. Cali
Notary Public
State of New Jersey
Commission Expires 02/01/2012

SS

Signed this 18 day of April, 2007 by Jeffrey T. Bien
Jeffrey T. Bien

STATE OF New Jersey)
COUNTY OF Middlesex)

On the 18th day of April, 2007, before me came Jeffrey T. Bien to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that he/she executed it.

[SEAL]

JoAnn M. Cali
Notary Public

Jo-Ann M. Cali
Notary Public
State of New Jersey
Commission Expires 02/01/2012

56

Signed this 1st day of May, 2007 by Chiajen Lai
Chiajen Lai

STATE OF New Jersey)
COUNTY OF Madison)

On the 1st day of May, 2007, before me came Chiajen Lai to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that he/she executed it.

[SEAL]

Jo-Ann M. Cali
Notary Public

Jo-Ann M. Cali
Notary Public
State of New Jersey
Commission Expires 02/01/2012

57

Signed this 29 day of May, 2007 by John A. Grosso
John Anthony Grosso

STATE OF New Jersey)
COUNTY OF Middlesex)

On the 29 day of May, 2007, before me came John Anthony Grosso to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that he/she executed it.

[SEAL]

Marie S. Alberta
Notary Public

MARIE S. ALBERTA
Notary Public, State of New Jersey
No. 2264594
Qualified in Middlesex County
Commission Expires Sept. 29, 2010

ASSIGNMENT

I,

Hildegard Lobinger

pursuant to contractual obligations heretofore assumed by me and/or for good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, do hereby sell and assign to **Bristol-Myers Squibb Company**, a Delaware corporation, having a place of business at Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ 08543-4000, its successors, assigns and legal representatives, all my right, title and interest, which includes the right to and full benefit of such priorities as may now or hereafter be granted to me by local laws or by treaty, including any international convention for the protection of industrial property, in and for all countries of the world, including the United States and its territories and possessions, in and to the invention entitled:

CRYSTAL STRUCTURES OF SGLT2 INHIBITORS AND PROCESSES FOR PREPARING SAME

invented by me and described in the provisional United States patent application

Application Number 60/817,118, filed June 28, 2006

58

ASSIGNMENT

I,

Hildegard Lobinger

pursuant to contractual obligations heretofore assumed by me and/or for good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, do hereby sell and assign to **Bristol-Myers Squibb Company**, a Delaware corporation, having a place of business at Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ 08543-4000, its successors, assigns and legal representatives, all my right, title and interest, which includes the right to and full benefit of such priorities as may now or hereafter be granted to me by local laws or by treaty, including any international convention for the protection of industrial property, in and for all countries of the world, including the United States and its territories and possessions, in and to the invention entitled:

CRYSTAL STRUCTURES OF SGLT2 INHIBITORS AND PROCESSES FOR PREPARING SAME

invented by me and described in the provisional United States patent application

Application Number 60/817,118, filed June 28, 2006

Including said provisional United States patent application and any application claiming priority from said provisional application, filed in any country, and any patents which may be issued and/or granted thereon, and all divisions, continuations, reissues, reexamination certificates and extensions thereof in all countries, the said interest being the entire ownership of said invention and all of said applications, patents (including reissue patents), extensions and reexamination certificates to be held and enjoyed by the said Bristol-Myers Squibb Company and its successors and assigns to the full end of the terms to which said patents (including reissue patents), extensions and reexamination certificates may be granted and/or issued, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by me if this sale, assignment and transfer had not been made;

59

And I hereby agree to communicate to said assignee or its representatives any facts known to me respecting said invention, to testify in any legal proceedings, to sign and/or execute any further documents and/or instruments which may be necessary, lawful and proper in and/or for the filing and/or prosecution of all applications, including divisional, continuation and reissue applications, extensions and reexamination certificates and/or the granting and/or issuance thereof and/or to otherwise secure title to said invention and all of said applications, patents (including reissue patents, extensions and reexamination certificates in said assignee, and in general to do everything possible to aid said assignee, its successors and assigns to obtain and enforce proper protection for said invention in all countries.

Signed this 11 day of June, 2007 by Hildegard Lobinger
Hildegard Lobinger

ASSIGNMENT

I,

Peter Riebel

pursuant to contractual obligations heretofore assumed by me and/or for good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, do hereby sell and assign to **Bristol-Myers Squibb Company**, a Delaware corporation, having a place of business at Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ 08543-4000, its successors, assigns and legal representatives, all my right, title and interest, which includes the right to and full benefit of such priorities as may now or hereafter be granted to me by local laws or by treaty, including any international convention for the protection of industrial property, in and for all countries of the world, including the United States and its territories and possessions, in and to the invention entitled:

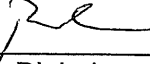
CRYSTAL STRUCTURES OF SGLT2 INHIBITORS AND PROCESSES FOR PREPARING SAME

invented by me and described in the provisional United States patent application

Application Number 60/817,118, filed June 28, 2006

Including said provisional United States patent application and any application claiming priority from said provisional application, filed in any country, and any patents which may be issued and/or granted thereon, and all divisions, continuations, reissues, reexamination certificates and extensions thereof in all countries, the said interest being the entire ownership of said invention and all of said applications, patents (including reissue patents), extensions and reexamination certificates to be held and enjoyed by the said Bristol-Myers Squibb Company and its successors and assigns to the full end of the terms to which said patents (including reissue patents), extensions and reexamination certificates may be granted and/or issued, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by me if this sale, assignment and transfer had not been made;

And I hereby agree to communicate to said assignee or its representatives any facts known to me respecting said invention, to testify in any legal proceedings, to sign and/or execute any further documents and/or instruments which may be necessary, lawful and proper in and/or for the filing and/or prosecution of all applications, including divisional, continuation and reissue applications, extensions and reexamination certificates and/or the granting and/or issuance thereof and/or to otherwise secure title to said invention and all of said applications, patents (including reissue patents, extensions and reexamination certificates in said assignee, and in general to do everything possible to aid said assignee, its successors and assigns to obtain and enforce proper protection for said invention in all countries.

Signed this 3rd day of May, 2007 by 
Peter Riebel

**SOLVATOS CRISTALINOS Y COMPLEJOS DE DERIVADOS DE (1S)-1,5-
ANHIDRO-1-C-(3-((FENIL)METIL)FENIL)-D-GLUCITOL CON AMINOÁCIDOS
COMO INHIBIDORES SGLT2 PARA EL TRATAMIENTO DE DIABETES**

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se relaciona con estructuras de cristal
polimórficas de ácido libre de Inhibidores SGLT2, sus
composiciones farmacéuticas, procesos para preparar tales
10 estructuras de cristal, y métodos para tratar trastornos, tales
como diabetes.

ANTECEDENTE DE LA INVENCION

15 Aproximadamente 100 millones de personas alrededor del mundo
sufren de diabetes tipo II (NIDDM), que se caracteriza por
hiperglucemia debido a la producción de glucosa hepática excesiva
y resistencia periférica a la insulina, para la que hasta ahora
se desconoce la causa raíz. El control consistente de niveles de
20 glucosa en plasma en pacientes con diabetes puede compensar el
desarrollo de complicaciones diabéticas y falla celular beta que
aparece en la enfermedad avanzada.

La glucosa en plasma normalmente se filtra en el riñón en el
25 glomérulo y se reabsorbe activamente en el túbulo proximal.
Noventa por ciento de la retoma de glucosa en el riñón ocurre en
las células epiteliales del segmento S1 inicial del túbulo
proximal cortical renal. El SGLT2, una proteína de aminoácido 672
que contiene 14 segmentos de expansión de membrana que se expresa

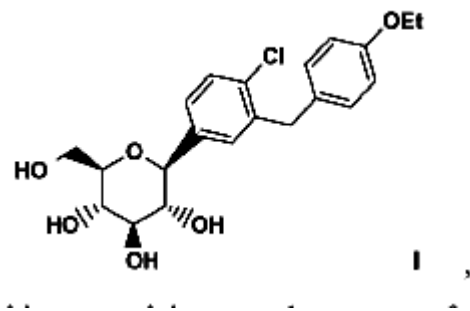
predominantemente en el segmento S1 inicial de los túbulos proximales renales, es probablemente el mayor transportador responsable de esta retoma. La especificidad del sustrato, dependencia de sodio, y ubicación de SGLT2 son consistentes con las propiedades de la alta capacidad, baja afinidad, transportador de glucosa dependiente de sodio caracterizado previamente en túbulos proximales de riñón corticales humanos. En adición, los estudios de reducción híbrida implican SGLT2 como el cotransportador de Na^+ /glucosa predominante en el segmento S1 del túbulo proximal, ya que virtualmente toda la actividad de transportador de glucosa dependiente de Na codificada en mRNA de la corteza de riñón de rata se inhibe mediante un oligonucleótido anticodificante específico para SGLT2 de ratas. En los humanos, las mutaciones en SGLT2 se han asociado con formas familiares de glucosuria renal, que proporciona evidencia adicional del papel principal de SGLT2 en la reabsorción de glucosa renal. En tales pacientes, la morfología renal y la función renal son de otra forma normales. La inhibición de SGLT2 se podría predecir para reducir los niveles de glucosa en plasma vía excreción de glucosa mejorada en pacientes diabéticos.

La inhibición selectiva de SGLT2 en pacientes diabéticos puede normalizar la glucosa en plasma al mejorar la excreción de glucosa en la orina, mejorando por lo tanto la sensibilidad de la insulina, y retrasando el desarrollo de complicaciones diabéticas, en la ausencia de efectos colaterales gastrointestinales significativos.

RESUMEN DE LA INVENCION

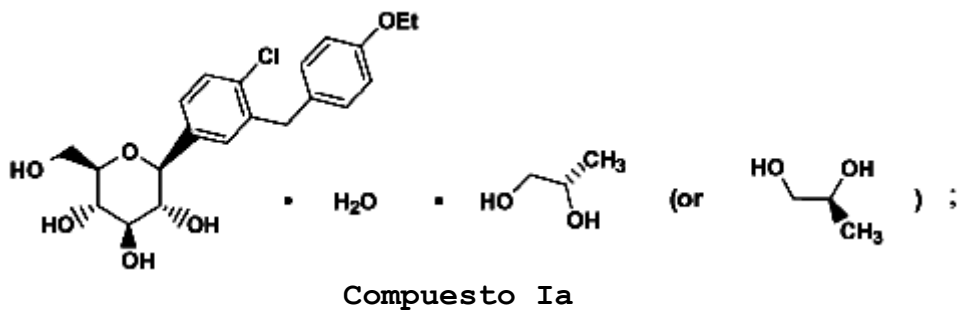
Un aspecto de la invención se relaciona con estructuras de cristal de un compuesto de la fórmula I

5



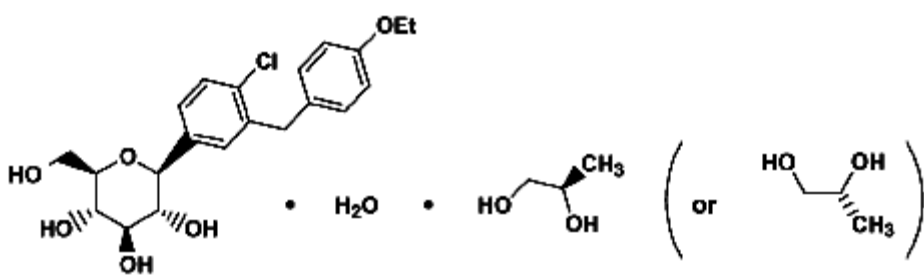
10 composiciones farmacéuticas que contienen estructuras de cristal del compuesto I, que incluye la estructura Ia S)-propilenglicol ((S)-PG) que es la forma SC-3

15



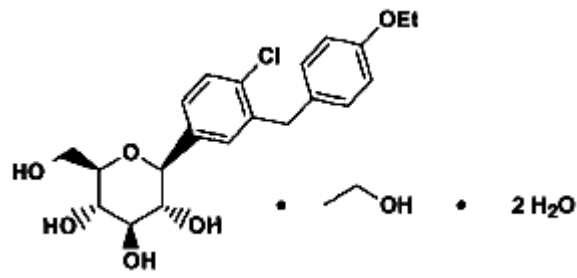
la estructura Ib (R)-propilenglicol(R)-PG) que es la forma SD-3

20



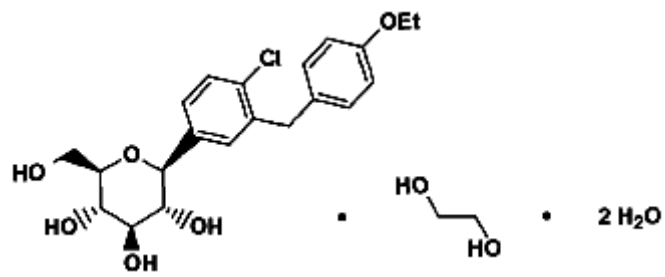
25

La estructura Ic de dihidrato de etanol o mono-etanol que es la forma SA-I



Compuesto Ic

la estructura Id de etilenglicol que es la forma SB-1



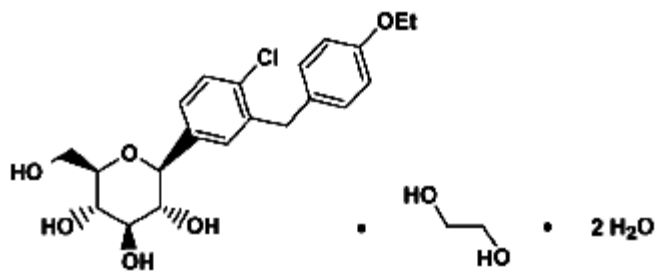
Etilenglicol

compuesto Id

Forma SB-1

;Y

La estructura Ie de etilenglicol que es la forma SB-2



Etilenglicol

Compuesto Ie

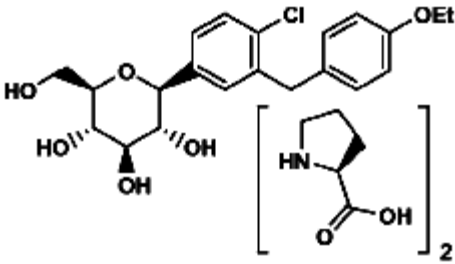
Forma SB-2

procesos para preparar tales estructuras de cristal;

el complejo cristalino 1:2 con la estructura Ih de L-prolina que

es la forma 3

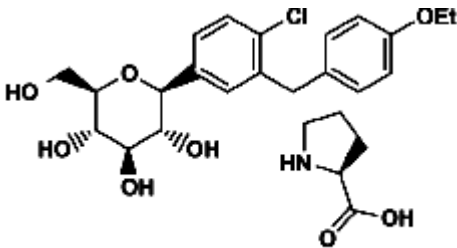
5



Compuesto Ih

El complejo cristalino 1:1 con la estructura Ii de L-prolina que es la forma 6

10

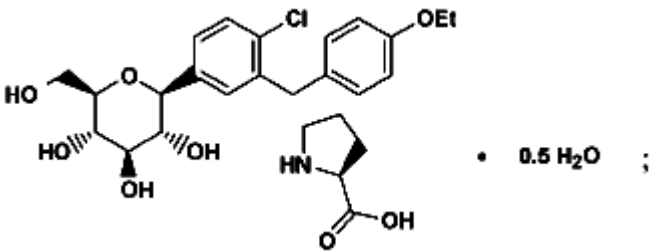


Compuesto Ii

15

El hemihidrato del complejo cristalino 1:1 con la estructura Ij de L-prolina que es la forma H.5-2

20

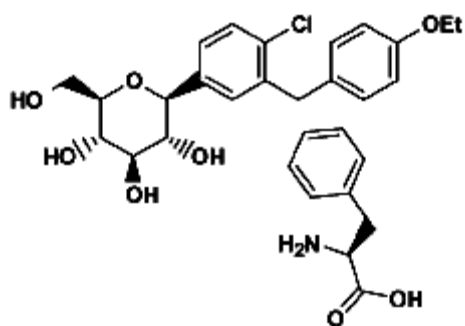


Compuesto Ij

y

el complejo cristalino 1:1 con la estructura Ik de L-fenilalanina que es la forma 2

25

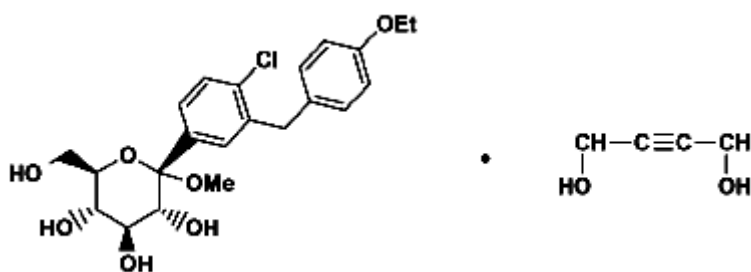


Compuesto Ik; y

métodos para tratar diabetes y enfermedades relacionadas
utilizando las estructuras de cristal del compuesto I, compuesto
10 Ia, compuesto Ib, compuesto Ih, compuesto Ii, compuesto Ij y
compuesto Ik, y compuesto II como se define aquí.

El compuesto de la fórmula I en la forma de un sólido no
cristalino se describe en la Patente U.S. No. 6,515,117, cuya
15 descripción se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

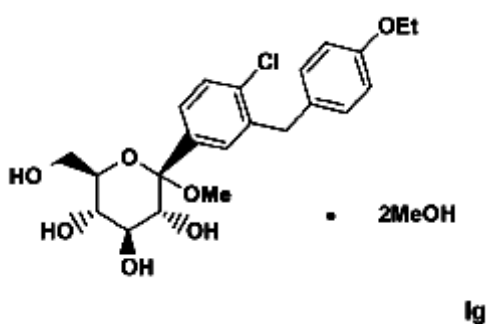
En adición, en otro aspecto de la invención, un compuesto
cristalino If que tiene la estructura



If;

25 (también se refiere como el "solvato 1,4-butine-diol" o "solvato
butine-diol"); y un también se proporcionan proceso para preparar
tal estructura de cristal y utilizar tal estructura de cristal
para preparar el compuesto cristalino Ia (S)-PG.

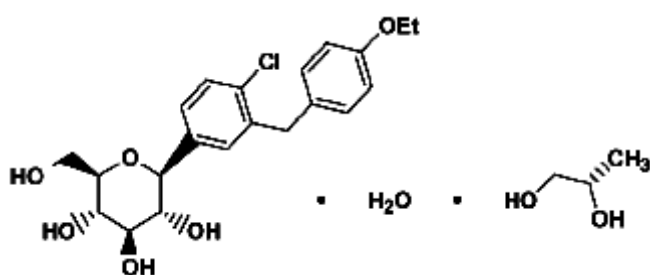
En todavía otro aspecto de la presente invención, un compuesto cristalino Ig que tiene la estructura



también se refiere como el "solvato dimetanol", y también se proporcionan un proceso para preparar el solvato dimetanol Ig y utilizar Ig para preparar el compuesto cristalino Ia (S)-PG.

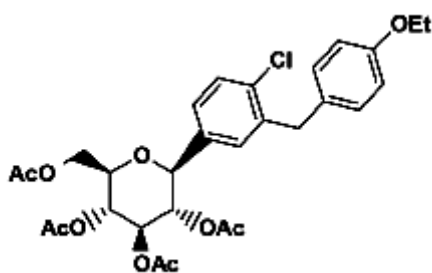
El solvato dimetanol Ig y el solvato If 1,4-butane-diol se puede utilizar como intermedios en la preparación del compuesto cristalino de la fórmula I de la invención.

En todavía otro aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación del compuesto cristalino (S)-PG de la estructura Ia (Forma SC-3)



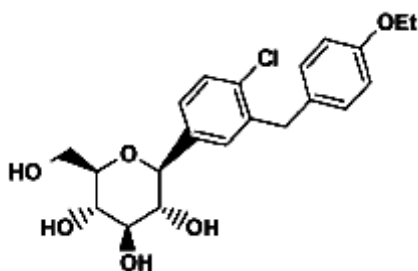
que incluye las etapas de proporcionar un compuesto A (preparado como se describe en la Solicitud U.S. Serie No. 10/745,075 presentada en Diciembre 23, 2003, Ejemplos 17 a 20), de la

estructura



Compuesto A

tratar el compuesto A con un disolvente alcohol tal como metanol
o etanol, y la base acuosa tal como hidróxido de sodio, y agua,
si es necesario, bajo una atmósfera inerte, y temperatura
elevada, si es necesario, agregar un ácido tal como ácido
clorhídrico para neutralizar la mezcla de reacción, para formar
el compuesto I de la estructura

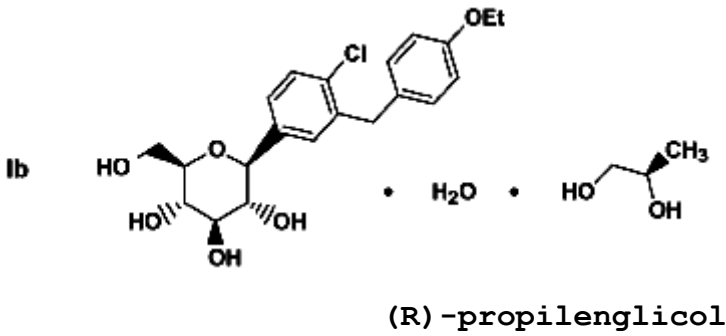


Compuesto I

y tratar la mezcla de reacción que contiene el compuesto I con un
disolvente orgánico tal como metil t-butil éter, un acetato
alquilo tal como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de
isopropilo, o acetato de butilo, y (S)-propilenglicol,
opcionalmente agregar semillas del compuesto Ia (SC-3) (S)-PG a
la mezcla, para formar el compuesto Ia (S)-PG (Forma SC-3).

En todavía otro aspecto de la presente invención, se proporciona
un proceso para preparar el compuesto cristalino (R)-PG de la

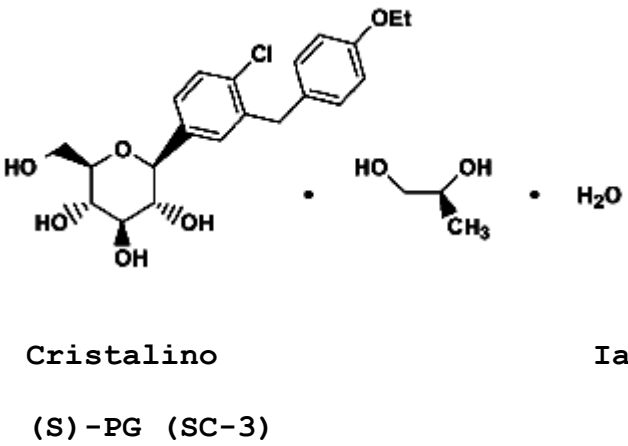
estructura Ib (Forma SD-3)



el cual es similar al proceso para preparar (S)-PG (Forma SC-3)
Ia descrito anteriormente excepto que se emplea (R)-
10 propilenglicol en lugar de (S)- propilenglicol.

En todavía otro aspecto de la invención, se proporciona un
proceso novedoso para preparar el compuesto Ia

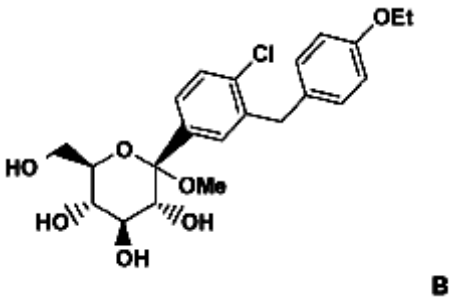
15



20

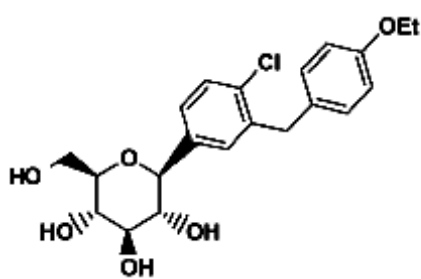
que incluye la etapa de reducir un compuesto B de la estructura

25



para remover el grupo metoxi al tratar el compuesto B (preparado

como se describe en la Solicitud U.S. Serie No. 10/745,075 presentada en Diciembre 23, 2003, Ejemplo 17), o un solvato cristalino tal como el solvato dimetanol Ig o el solvato 1,4-butine-diol (If), con un agente de reducción, tal como hidruro de trietilsililo y un grupo activante que es un ácido Lewis tal como $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ o $\text{BF}_3\cdot 2\text{CH}_3\text{COOH}$, preferiblemente $\text{BF}_3\cdot 2\text{CH}_3\text{COOH}$, y un disolvente orgánico tal como CH_3CN , y se agrega agua, separando el compuesto de la estructura I



y tratar el compuesto I con (S)-propilenglicol en la presencia de un disolvente tal como éter t-butilmetilo, opcionalmente con semillas del compuesto Ia ((S)-PG), para formar una suspensión de cristal del compuesto Ia ((S)-PG) y separar el compuesto Ia ((S)-PG).

El proceso anterior de la invención es una operación de un crisol que minimiza la producción de intermedios, que resulta en rendimiento mejorado y la prioridad del compuesto cristalino Ia final.

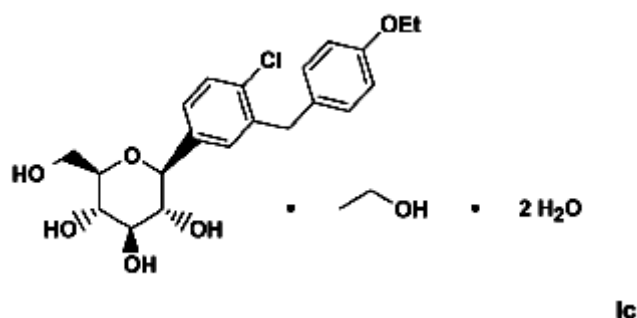
El compuesto cristalino Ia que también se refiere como el solvato (S)-propilenglicol del compuesto I es una estructura cristalina novedosa y es parte de la presente invención.

El compuesto de la fórmula B (forma amorfa) se describe en la

Solicitud U.S. Serie No. 10/745,075 presentada en Diciembre 23, 2003, cuya descripción se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

5 En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para preparar el mono-EtOH-dihidrato (estructura de etanol o EtOH) Forma SA-I que tiene la estructura Ic

10

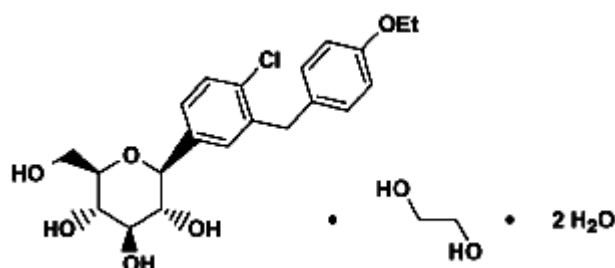


que incluye las etapas de disolver el compuesto I en etanol y
15 enfriar la solución a -20°C para formar cristales de la fórmula Ic forma SA-I.

El compuesto I se puede preparar al disolver el compuesto A en etanol al calentar preferiblemente en un hervidor para formar un
20 producto aceitoso que es el compuesto I.

En aún otra modalidad de la invención, se proporciona un proceso para formar la estructura dihidrato de etilenglicol de la fórmula Id

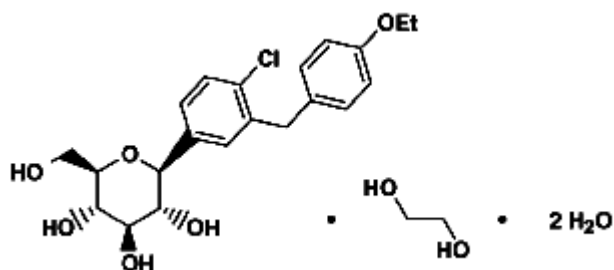
25



Etilenglicol**Id****Forma SB-1**

que incluye las etapas de disolver el compuesto I en etilenglicol
acuoso preferiblemente con calor, opcionalmente, hasta enfriar,
agregar semillas del cristal de (S)-propilenglicol forma SC-3
(Ia) a la solución anterior, y recuperar los cristales del
dihidrato de etilenglicol forma SB-1 (Id).

En una modalidad adicional de la invención, se proporciona un
proceso para formar la estructura dihidrato de etilenglicol forma
SB-2

**Etilenglicol****Forma SB-2****Ie**

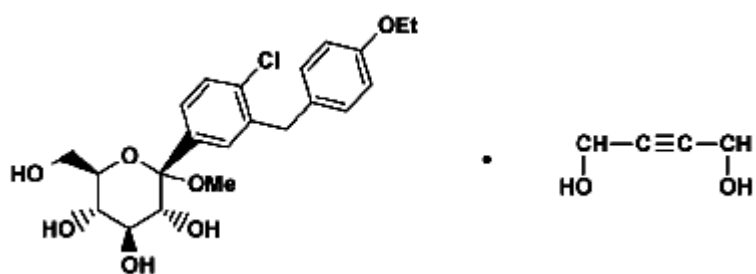
que incluye las etapas de:

disolver el compuesto I en etilenglicol acuoso, preferiblemente
con calor;

opcionalmente, hasta enfriamiento, agregar semillas del cristal
mono-EtOH-dihidrato forma SA-I (Ic) a la solución anterior; y

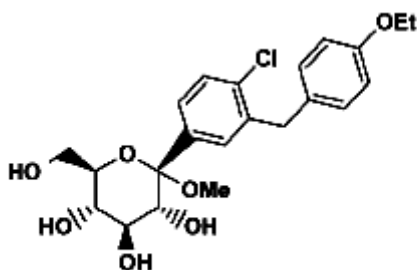
recuperar cristales del dihidrato de etilenglicol forma SB-2
(Ie).

En aún otra modalidad de la presente invención, se proporciona un proceso para preparar el solvato cristalino 1,4-butine-diol If



If

que incluye las etapas de disolver el compuesto base B



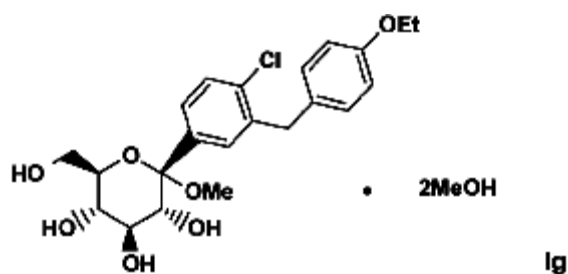
B

en un acetato alquilo tal como acetato de etilo, acetato propilo o acetato de butilo o un alcohol tal como isopropanol o butanol, o agua, agregar 2-butine-1,4-diol a la solución del compuesto B, calentar la mezcla resultante hasta disolver el diol, enfriar la mezcla, y recuperar los cristales del solvato 1,4 butine-diol If. Se puede emplear Tolueno o heptano como un antidisolvente cuando el solvato If se cristaliza en un acetato alquilo.

El solvato 1,4-butine-diol If se puede aislar y utilizar para preparar el compuesto I o el compuesto Ia en un proceso continuo o proceso en tandas como se describe adelante.

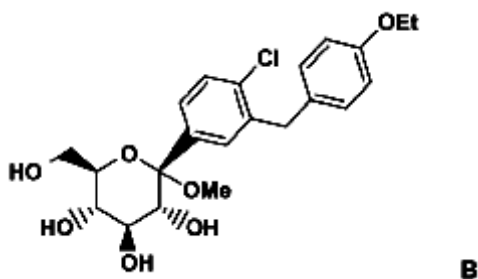
En adición, en otro aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para preparar el solvato cristalino dimetanol Ig

5



en donde el compuesto base B

10



15

se trata con metanol para formar el solvato cristalino dimetanol Ig.

20

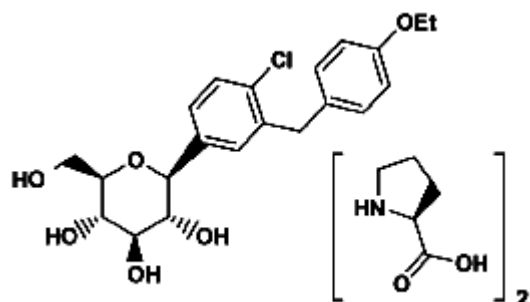
Todavía de acuerdo adicionalmente con la invención, se proporciona un proceso para preparar el solvato cristalino dimetanol Ig en donde el compuesto base B se disuelve en una mezcla de metanol/tolueno o en una mezcla de metanol/tolueno/heptano, o en una mezcla de metanol/tolueno/etil acetato u otro acetato de alquilo, con siembra de semillas de solvato dimetanol Ig.

25

El solvato dimetanol Ig y el solvato 1,4-butine-diol If se puede utilizar para preparar el compuesto cristalino Ia como se describe aquí.

En todavía otro aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación del complejo cristalino 1:2 con L-prolina de la estructura Ih (forma 3)

5

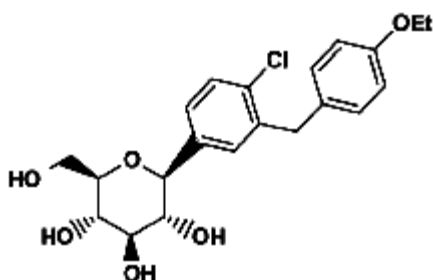


10

Compuesto Ih

que incluye las etapas de proporcionar el compuesto I de la estructura

15



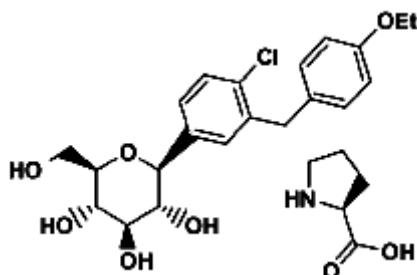
Compuesto I

20

formar una solución de L-prolina en agua y un disolvente alcohol tal como metanol, etanol o isopropanol calentado a una temperatura dentro del rango de aproximadamente 70 a aproximadamente 95° C, tratar el compuesto I en un disolvente alcohol tal como metanol, etanol, o isopropanol, con la solución caliente de L-prolina (que contiene dos veces el número de moles de L-prolina como el compuesto I), y enfriar la solución resultante a aproximadamente temperatura ambiente para formar el compuesto Ih.

En todavía otro aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para preparar el complejo de compuesto cristalino 1: 1 con L prolina de la estructura Ii (forma 6)

5



10

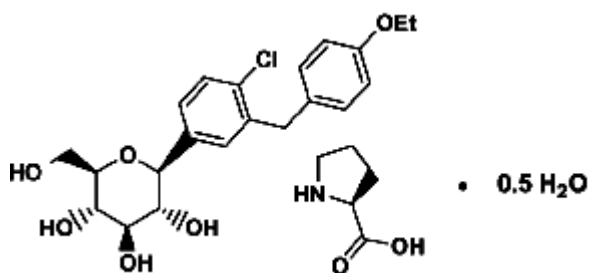
Compuesto Ii

que incluye las etapas de proporcionar el compuesto I, tratar una solución de compuesto I en un disolvente alcohol tal como etanol o metanol con una solución hervida de L-prolina en un disolvente alcohol/agua tal como etanol/agua (empleando aproximadamente cinco veces tanto compuesto I como L-prolina), y enfriar la mezcla resultante (por ejemplo de aproximadamente -10 a aproximadamente -25° C) para formar el compuesto Ii.

20

En todavía otro aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación del hemihidrato cristalino del complejo 1:1 con L-prolina de la estructura Ij (forma H.5-2) que tiene la estructura

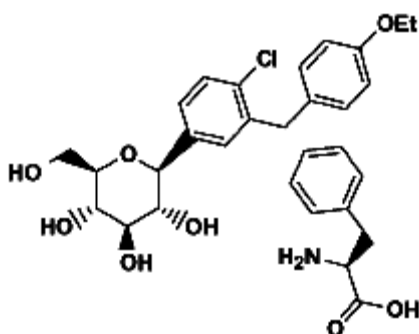
25



Compuesto Ij

que incluye las etapas de proporcionar semillas de cristales del complejo 1:1 con L-prolina (estructura Ii, forma 6), mezclar las semillas de cristales Ii, forma 6 con una solución enfriada de (-10 a -25° C) de L-prolina y el compuesto I en un disolvente alcohol/agua, y enfriar la mezcla resultante a una temperatura de aproximadamente -10 a -25° C para formar la estructura de hemihidrato Ij (forma H.5-2).

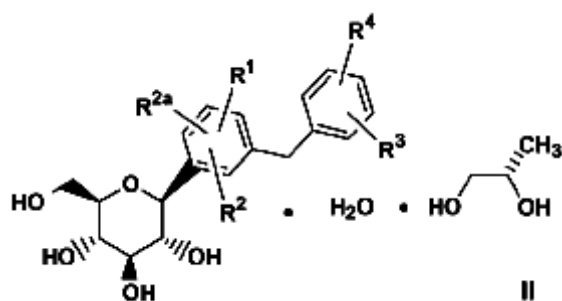
En todavía otro aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para preparar el complejo cristalino 1:1 con la estructura Ik L-fenilalanina forma 2



Compuesto Ik

que incluye las etapas de formar una solución de L-fenilalanina en agua caliente de aproximadamente 75 a aproximadamente 85° C, mezclar la solución de L-fenilalanina con el compuesto I, calentar la solución resultante de aproximadamente 75 a aproximadamente 85° C, y permitir a la solución resultante enfriar a temperatura ambiente para formar el compuesto Ik.

Otro aspecto de la invención se relaciona con estructuras de cristal de un compuesto de la fórmula II



5

que también se refiere como la estructura cristalina II (S)-propilenglicol ((S)-PG), en donde:

R^1 , R^2 y R^{2a} son independientemente hidrógeno, OH, OR^5 , alquilo, -
10 $OCHF_2$, $-OCF_3$, $-SR^{5a}$ o halógeno;

R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, OH, OR^{5b} , alquilo, alquénilo, alquínilo, cicloalquilo, CF_3 , $-OCHF_2$, $-OCF_3$, halógeno, $-CONR^6R^{6a}$, $-CO_2R^{5c}$, $-CO_2H$, $-COR^{6b}$, $-CH(OH)R^{6c}$, $-CH(OR^{5d})R^{6d}$, $-CN$, -
15 $NHCOR^{5e}$, $-NHSO_2R^{5f}$, $-NHSO_2$ arilo, $-SR^{5g}$, $-SOR^{5h}$, $-SO_2R^{5i}$, $-SO_2$ arilo, o un heterociclo de cinco, seis o siete miembros que puede contener 1 o 4 heteroátomos en el anillo que son N, O, S, SO, y/o SO_2 , o R^3 y R^4 junto con los carbonos a los cuales ellos se adhieren forman un carbociclo o heterociclo de cinco, seis o
20 siete miembros hibridados que puede contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo que son N, O, S, SO, y/o SO_2 ;

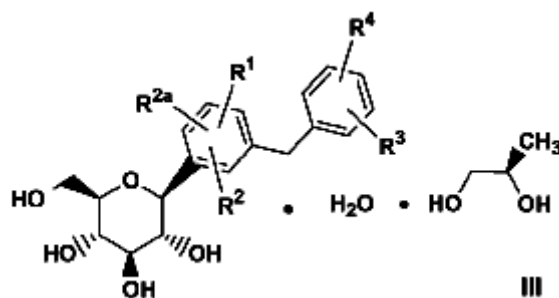
R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , R^{5h} y R^{5i} son independientemente alquilo; y R^6 , R^{6a} , R^6 , R^{6c} y R^{5d} son independientemente hidrógeno,
25 alquilo, arilo, alquilarilo o cicloalquilo, o R^6 y R^{6a} junto con el nitrógeno al que ellos se adhieren forman un heterociclo de cinco, seis o siete miembros hibridados que puede contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo que son N, O, S, SO, y/o SO_2 .

En adición, de acuerdo con la invención, también se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen una estructura de cristal del compuesto II y procesos para preparar tal estructura de cristal II.

5

Todavía otro aspecto de la invención se relaciona con estructuras de cristal de un compuesto de la fórmula III

10



Que también se refiere como la estructura cristalina III (R)-
15 propilenglicol ((R)-PG), en donde

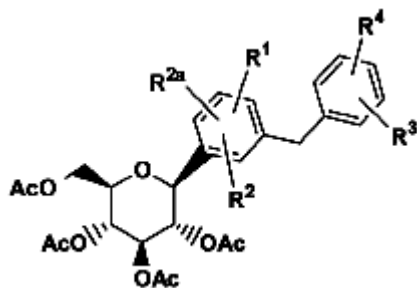
R^1 , R^2 y R^{2a} son independientemente hidrógeno, OH, OR^5 , alquilo, -
OCHF₂, -OCF₃, -SR^{5a} o halógeno;

20 R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, OH, OR^{5b} , alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, CF₃, -OCHF₂, -OCF₃, halógeno, -CONR^{6a}R^{6a}, -CO₂R^{5c}, -CO₂H, -COR^{6b}, -CH(OH)R^{6c}, -CH(OR^{5d})R^{6d}, -CN, -NHCOR^{5e}, -NHSO₂R^{5f}, -NHSO₂arilo, -SR^{5g}, -SOR^{5h}, -SO₂R⁵ⁱ, -SO₂arilo, o
un heterociclo de cinco, seis o siete miembros que puede contener
25 1 a 4 heteroátomos en el anillo que son N, O, S, SO, y/o SO₂, o R y R^4 junto con los carbonos a los cuales ellos se adhieren forman un carbociclo o heterociclo de cinco, seis o siete miembros hibridados que puede contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo que son N, O, S, SO, y/o SO₂;

R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , R^{5h} y R^{5i} son independientemente alquilo; y R^6 , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} y R^{5d} son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, alquilarilo o cicloalquilo, o R^6 y R^{6a} junto con el nitrógeno al que ellos se adhieren forman un heterociclo de cinco, seis o siete miembros hibridados que puede contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo que son N, O, S, SO, y/o SO₂.

En adición, de acuerdo con la invención, también se proporcionan composiciones farmacéuticas que contiene estructura cristal del compuesto III y con procesos para preparar tal estructura de cristal III.

En todavía otro aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación del compuesto cristalino (S)-PG de la estructura II que incluye las etapas de proporcionar un compuesto C (que incluye cuando R^3 o R^4 es alquenoilo o alquínilo, todos los cuales se pueden preparar utilizando los procedimientos como se describe en la Solicitud U.S. Serie No. 10/745,075 presentada en Diciembre 23, 2003, Ejemplos 17 a 20), de la estructura

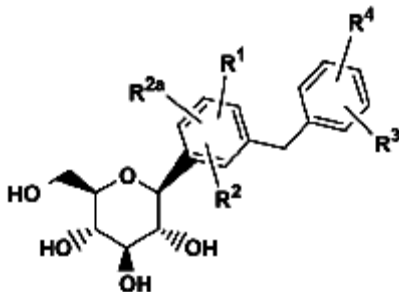


Compuesto C

en donde R^1 , R^2 , R^{2a} , R^3 y R^4 son como se describió anteriormente;

tratar el compuesto C con un disolvente alcohol tal como metanol, y la base acuosa tal como hidróxido de sodio, y agua, si es necesario, bajo una atmósfera inerte, y temperatura elevada para formar el compuesto D de la estructura

5



10

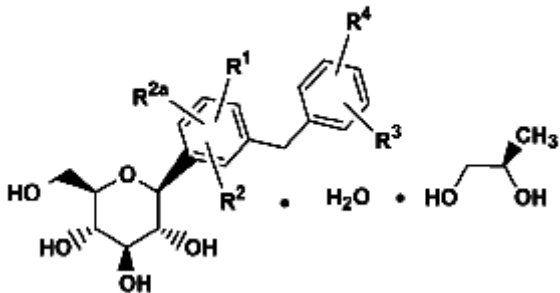
Compuesto D

y tratar la mezcla de reacción que contiene el compuesto D con un disolvente orgánico tal como metil t-butil éter, un acetato alquilo tal como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo, o acetato de butilo, y (S)-propilenglicol, opcionalmente agregar semillas del compuesto II (S)-PG a la mezcla, para formar el compuesto II (S)-PG.

15

En todavía otro aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para preparar el compuesto cristalino (R)-PG de la estructura III

20



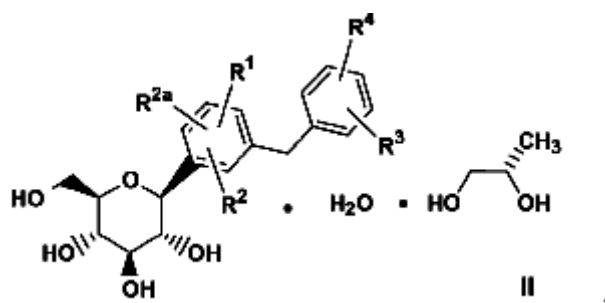
25

(R)-propilenglicol III

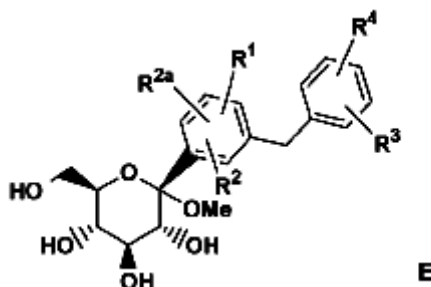
el cual es similar al proceso para preparar (S)-PG II descrito

anteriormente excepto que (R)-propilenglicol se emplea en lugar de (S)-propilenglicol.

En todavía otro aspecto de la invención, se proporciona un proceso novedoso para preparar el compuesto II



que incluye la etapa de reducir un compuesto E de la estructura



(que se describe en la Solicitud U.S. Serie No. 10/745,075 presentada en Diciembre 23, 2003) para remover el grupo metoxi al tratar el compuesto E con un agente de reducción, tal como hidruro trietilsililo y un grupo activante que es un ácido Lewis tal como $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, y un disolvente orgánico tal como CH_3CN , y agua, separando el compuesto de la estructura D y tratar el compuesto D con (S)-propilenglicol en la presencia de un disolvente tal como éter t-butilmetilo, opcionalmente con semillas del compuesto II ((S)-PG), para formar una suspensión de cristal del compuesto II ((S)-PG) y separando el compuesto II ((S)-PG).

El proceso anterior de la invención es una operación de un crisol

que minimiza la producción de intermedios.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

5 La invención se ilustra mediante la referencia que acompaña los dibujos descritos adelante.

FIGURA 1 muestra patrones de difracción de rayos X calculados (simulados a 25° C) y observados (experimental a temperatura
10 ambiente) de la estructura cristalina Ia (S)-PG, Forma SC-3.

FIGURA 2 muestra el patrón de difracción observado (experimental a temperatura ambiente) de la estructura cristalina Ib (R)-PG.

15 FIGURA 3 muestra el espectro CPMAS ^{13}C RMN para la estructura cristalina Ia (S)-PG Forma SC-3.

FIGURA 4 muestra el espectro CPMAS ^{13}C RMN para la estructura cristalina (R)-PG de Ib.

20 FIGURA 5 muestra una curva de análisis termogravimétrico (TGA) de la estructura cristalina Ia (S)-pG, Forma SC-3.

FIGURA 6 muestra una curva de análisis termogravimétrico (TGA) de
25 la estructura cristalina Ib de (R)-PG, Forma SD-3.

FIGURA 7 muestra un termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) de la estructura cristalina (S)-PG del compuesto de la forma Ia, Forma SC-3.

FIGURA 8 muestra un termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) de la estructura Ib cristalina (R)-PG.

5 FIGURA 9 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo observado (experimental a temperatura ambiente) de la estructura If de solvato cristalino 1,4-butine-diol.

FIGURA 10 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo
10 observado (experimental a temperatura ambiente) de la estructura Ig de solvato dimetanol cristalino.

FIGURA 11 muestra un termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) de la estructura If de solvato cristalino 1,4-
15 butine-diol.

FIGURA 12 muestra un termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) de la estructura cristalina Ib de solvato dimetanol.

20 FIGURA 13 muestra los patrones de difracción de rayos X en polvo calculados (simulados a -40° C), híbridos (a temperatura ambiente) y observados (experimental a temperatura ambiente) de la estructura cristalina Ih del complejo 1:2 L-prolina, forma 3,
25 N-1.

FIGURA 14 muestra los patrones de difracción de rayos X en polvo calculados (simulados a -40° C), híbridos (a temperatura ambiente) y observados (experimental a temperatura ambiente) de la

estructura cristalina Ii del complejo 1: 1 L-prolina, forma 6, N-1.

FIGURA 15 muestra los patrones de difracción de rayos X en polvo calculados (simulados a -40° C), híbridos (a temperatura ambiente) y observados (experimental a temperatura ambiente) de la estructura cristalina Ij 1: 1 hemihidrato de L-prolina, forma H.5-2.

FIGURA 16 muestra una curva de análisis termogravimétrico de la estructura cristalina Ih de complejo 1:2 L-prolina, forma 3, N-1.

FIGURA 17 muestra una curva de análisis termogravimétrico de la estructura cristalina Ii de complejo 1:1 L-prolina, forma 6, N-1.

FIGURA 18 muestra una curva de análisis termogravimétrico de la estructura cristalina Ij 1:1 hemihidrato de L-prolina, forma H.5-2.

FIGURA 19 muestra un termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) de la estructura cristalina Ih de complejo 1:2 L-prolina, forma 3, N-1.

FIGURA 20 muestra un termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) de la estructura cristalina Ii de complejo 1:1 L-prolina, forma 6, N-1.

FIGURA 21 muestra un termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) de la estructura cristalina Ij de 1:1

hemihidrato L-prolina, forma H.5-2.

FIGURA 22 es una representación esquemática de una configuración de reacción continua.

5

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona, por lo menos en parte, estructuras cristalinas del compuesto I como un material
10 novedoso.

El término "farmacéuticamente aceptable", como se utiliza aquí, se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que están, dentro del alcance del juicio
15 médico, adecuados para contacto con los tejidos de humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otras problemas de complicaciones con una proporción razonable de beneficio/riesgo. En ciertas modalidades preferidas, las estructuras cristalinas del compuesto I de la invención están en
20 forma sustancialmente pura. El término "sustancialmente puro", como se utiliza aquí, significa un compuesto que tiene a pureza mayor de aproximadamente 90% que incluye, por ejemplo, aproximadamente 91%, aproximadamente 92%, aproximadamente 93%, aproximadamente 94%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%,
25 aproximadamente 97%, aproximadamente 98%, aproximadamente 99%, y aproximadamente 100%.

La capacidad de un compuesto para existir en diferentes estructuras de cristal se conoce como polimorfismo. Como se

utiliza aquí "polimorfo" se refiere a formas cristalinas que tienen la misma composición química pero diferentes arreglos espaciales de las moléculas, átomos, y/o iones que forman el cristal. Mientras los polimorfos tienen la misma composición química, ellos difieren en el arreglo geométrico y de empaque, y pueden exhibir diferentes propiedades físicas tal como punto de ebullición, forma, color, densidad, dureza, capacidad de deformación, estabilidad, disolución, y similares. Dependiendo de su relación entre temperatura-estabilidad, dos polimorfos pueden ser monotrópicos o enantiotrópicos. Para un sistema monotrópico, la estabilidad relativa entre las dos fases sólidas permanece sin cambio cuando se cambia la temperatura. En contraste, en un sistema enantiotrópico existe una temperatura de transición en la estabilidad de las dos fases inversas. (Theory y Origin of Polymorphism in "Polymorphism in Pharmaceutical Solids" (1999) ISBN:)-8247-0237).

Muestras de las estructuras cristalinas de la invención se pueden proporcionar con homogeneidad de fase sustancialmente pura, indicando la presencia de una cantidad dominante de una estructura cristalina única y opcionalmente cantidades menores de una o más de otras estructuras cristalinas. La presencia de más de una estructura cristalina de la invención en una muestra se puede determinar mediante técnicas tales como difracción de rayos X en polvo (PXRD) o espectroscopia de resonancia magnética nuclear de estado sólido (SSRMN). Por ejemplo, la presencia de picos extra en la comparación de un patrón PXRD experimentalmente medido (observado) con un patrón PXRD estimulado (calculado) puede indicar más de una estructura cristalina en la muestra. El

PXRD simulado se puede calcular de los datos de rayos X de cristal únicos, (ver Smith, D. K., "A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns," Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196, Abril 5 1963; ver también Yin. S., Scaringe, R.P., DiMarco, J., Galella, M. y Gougoutas, J.Z., American Pharmaceutical Review, 2003, 6, 2, 80). Preferiblemente, la estructura cristalina tiene homogeneidad de fase sustancialmente pura como se indica por menos de 10%, preferiblemente menos de 5 %, y más preferiblemente menos de 2 % del área de pico total en el patrón PXRD medido experimentalmente que surge de los picos extra que están ausentes del patrón PXRD simulado. Más preferido es una estructura cristalina de la invención que tiene homogeneidad de fase sustancialmente pura con menos de 1% del área de pico total en el patrón PXRD experimentalmente medido que surge de los picos extra que están ausentes del patrón PXRD simulado.

Las varias estructuras cristalinas de la invención descritas aquí se pueden distinguir una de la otra a través del uso de varias técnicas analíticas conocidas por una persona medianamente versada en la técnica. Tales técnicas incluyen, pero no se limitan a, espectroscopia de resonancia magnética nuclear de estado sólido (SSRMN), difracción de rayos X en polvo (PXRD), calorimetría de exploración diferencial (DSC), y/o análisis termogravimétrico (TGA).

PREPARACIÓN DE ESTRUCTURAS DE CRISTAL

Las estructuras cristalinas de la invención se pueden preparar

mediante una variedad de métodos, que incluyen por ejemplo, la cristalización o la recristalización de un disolvente adecuado, sublimación, crecimiento de una ebullición, transformación del estado sólido de otra fase, la cristalización de un fluido supercrítico, y el rociado en chorro. Las técnicas para la cristalización o la recristalización de las estructuras cristalinas de una mezcla de disolvente incluyen, por ejemplo, evaporación del disolvente, reducción de la temperatura de la mezcla disolvente, siembra del cristal a una mezcla de disolvente supersaturada de la molécula y/o la sal, secado por congelamiento de la mezcla disolvente, y adición de antidisolventes (disolventes de conteo) a la mezcla disolvente. Se pueden emplear técnicas de cristalización de alto rendimiento para preparar estructuras cristalinas, que incluyen polimorfos.

15 Cristales de fármacos, que incluyen polimorfos, métodos de preparación, y caracterización de los cristales de fármaco se discuten en Solid-State Chemistry of Drugs, S.R. Byrn, R.R. Pfeiffer, y J.G. Stowell, 2^{da} Edición, SSCI, West Lafayette, Indiana, 1999.

Los cristales de semilla se pueden agregar a cualquier mezcla de cristalización para promover la cristalización. Como será claro para el experto, la siembra se utiliza como un medio para controlar el crecimiento de una estructura cristalina particular o como un medio para controlar la distribución del tamaño de partícula del producto cristalino. De acuerdo con lo anterior, el cálculo de la cantidad de las semillas necesitadas depende del tamaño de la semilla disponible y el tamaño deseado de una

partícula de producto promedio como se describe, por ejemplo, en "Programmed cooling of bath crystallizers," J. W. Mullin y J. Nyvlt, Chemical Engineering Science, 1971, 26, 369-377. En general, las semillas de tamaño pequeño se necesitan el control

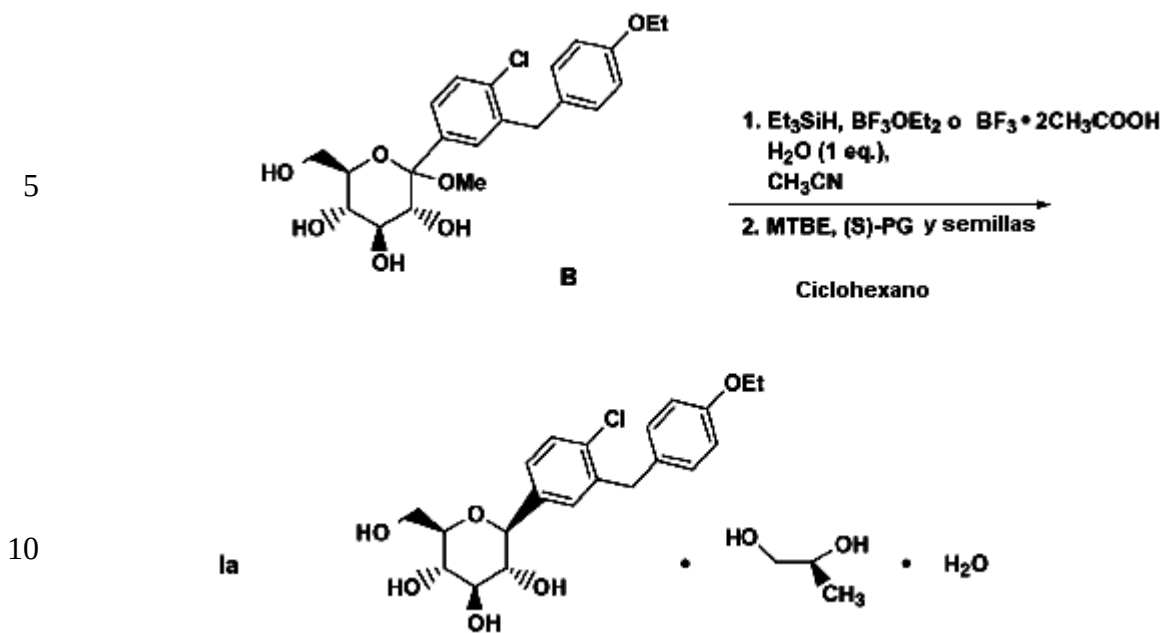
5 de crecimiento efectivo de los cristales en la tanda. Las semillas de tamaño pequeño se pueden generar al tamizar, moler, o micronizar los cristales más grandes, o mediante la microcristalización de las soluciones. Se debe tener cuidado que el molido o la micronización de los cristales no resulta en

10 cualquier cambio en la cristalinidad de la estructura de cristal deseada (es decir cambia a amorfo o a otro polimorfo). Como se utiliza aquí, el término "temperatura ambiente" o "TA" denota una temperatura ambiente de 20 a 25° C (68-77°F).

15 En general, al preparar el compuesto cristalino Ia como se describe adelante, los disolventes se emplearán para capacitar la formación del compuesto cristalino Ia, preferiblemente que tiene una densidad de masa como se describe adelante.

20 El compuesto cristalino de la estructura Ia (S-PG) SC-3 de la invención se prepara de acuerdo con los siguientes reacciones alcanzadas como se muestra en el Esquema I.

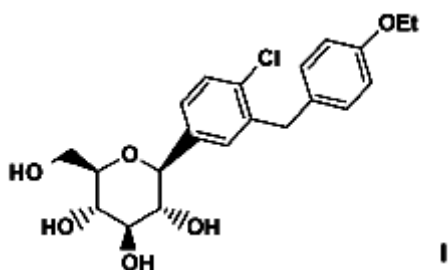
ESQUEMA I



15 Como se ve en el Esquema I, el compuesto B o If o Ig (se refiere colectivamente como el compuesto B) en donde el compuesto B en la forma de un sólido amorfo o sólido cristalino (If o Ig) se trata con un agente de reducción tal como un hidruro sililo, preferiblemente un hidruro alquilsililo, más preferiblemente

20 trietilsilano (o hidruro trietilsililo), en la presencia de un grupo activante que es un ácido Lewis, tal como $\text{BCl}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$, BBr_3 , BF_3OEt_2 , BCl_3 , o $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{COOH}$, preferiblemente BF_3OEt_2 o $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{COOH}$ y un disolvente orgánico tal como CH_3CN , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{tolueno}$ o $\text{CH}_3\text{CN}/\text{diclorometano}$, metileno cloruro o agua, a

25 una temperatura dentro del rango de aproximadamente -15 a aproximadamente 25°C , preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10°C , para reducir el compuesto B y forma el compuesto base correspondiente I



I

5

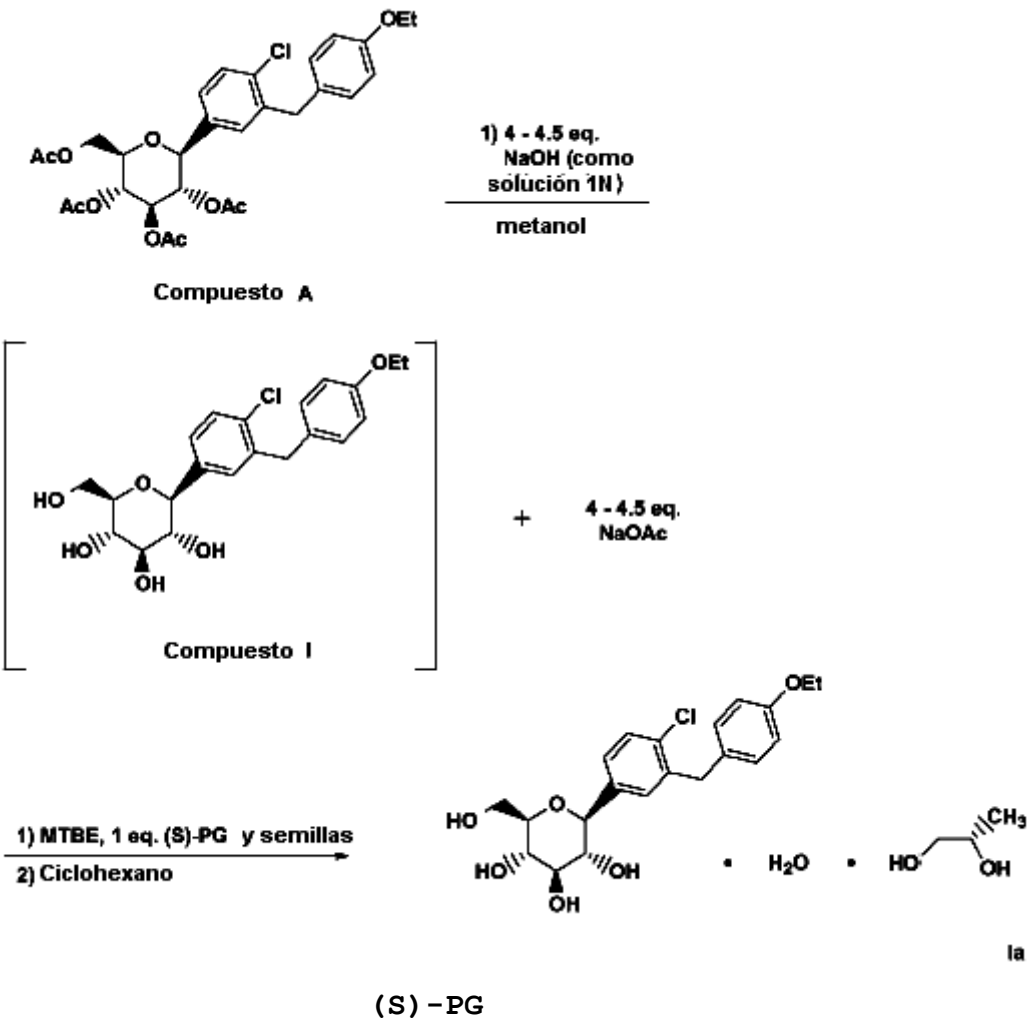
que se separa de la mezcla de reacción y se trata con (S)-propilenglicol ((S)-PG) y un disolvente orgánico tal como un acetato alquilo como se estableció aquí anteriormente, preferiblemente acetato de isopropilo, o éter de metil t-butilo (MTBE), y opcionalmente semillas del compuesto ((S)-PG) Ia (proporción molar de las semillas Ia: compuesto B dentro del rango de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10%, preferiblemente de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 3%), para formar una suspensión de cristal del compuesto ((S)-PG) Ia y separar el compuesto cristalino ((S)-PG) Ia de la suspensión de cristal.

Al llevar a cabo la reacción telescópica anterior del Esquema I, el agente de reducción sililo empleará una proporción molar al compuesto B dentro del rango de aproximadamente 1.2: 1 a aproximadamente 4.5: 1, preferiblemente de aproximadamente 2: 1 a aproximadamente 4: 1, mientras del grupo activante (ácido Lewis) empleará una proporción molar al agente de reducción sililo dentro del rango de aproximadamente 1.2: 1 a aproximadamente 4.5: 1, preferiblemente de aproximadamente 2: 1 a aproximadamente 4: 1. (S)-propilenglicol ((S)-PG) empleará una proporción molar al compuesto B dentro del rango de aproximadamente 0.9: 1 a aproximadamente 1.5: 1, preferiblemente de aproximadamente 0.98: 1 a aproximadamente 1.2: 1; agua empleará una proporción molar al

(S)-PG dentro del rango de aproximadamente 0.95: 1 a aproximadamente 5: 1, preferiblemente de aproximadamente 0.99: 1 a aproximadamente 2: 1.

El compuesto cristalino de la estructura Ia ((S)-PG) Forma SC-3 de la invención también se puede preparar de acuerdo con la reacción Esquema II establecido adelante.

ESQUEMA II



en donde el compuesto A se trata con un disolvente alcohol tal como metanol, etanol o alcohol isopropílico, preferiblemente metanol, agua y la base acuosa tal como un hidróxido de metal

álcali tal como NaOH, KOH o LiOH, preferiblemente NaOH, preferiblemente bajo una atmósfera inerte tal como nitrógeno, en una temperatura elevada dentro del rango de aproximadamente 50 a aproximadamente 85° C, preferiblemente de aproximadamente 60 a 5 aproximadamente 80° C para formar el compuesto I.

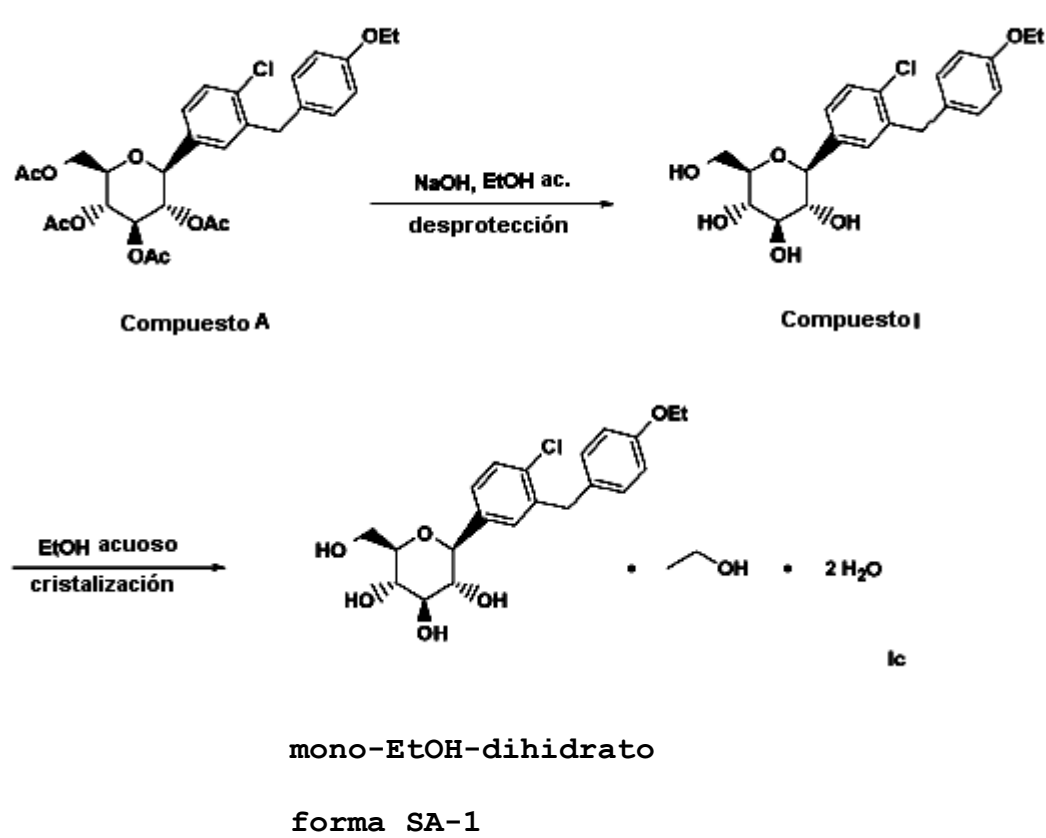
La base acuosa empleará una proporción molar del compuesto A dentro del rango de aproximadamente 3.5: 1 a aproximadamente 5.5: 1, preferiblemente de aproximadamente 3: 1 a aproximadamente 5: 1. La mezcla de reacción que contiene compuesto I se trata con un disolvente orgánico tal como metil-butil éter (MTBE) o un acetato alquilo como se describió anteriormente, preferiblemente acetato de isopropilo, o MTBE, para separar el compuesto I que se trata con (S)-propilenglicol para formar una solución espesa que contiene el producto cristalino Ia (S)- PG, forma SC-3. Opcionalmente, las semillas del compuesto ((S)-PG) Ia se agregan a la mezcla de reacción. El compuesto cristalino Ia se separa de la suspensión empleando procedimientos convencionales, por ejemplo, la suspensión del compuesto Ia se trata con un disolvente orgánico tal como ciclohexano, iso-octano o metil ciclohexano, preferiblemente ciclohexano, y el compuesto cristalino Ia se recupera.

Al llevar a cabo la formación del compuesto Ia, el (S)-PG se emplea una proporción molar al compuesto I con el rango de aproximadamente 0.9: 1 a aproximadamente 1.5: 1, preferiblemente de aproximadamente 0.98: 1 a aproximadamente 1.2: 1. Como se indicó aquí anteriormente, el solvato (R)-propilenglicol Ib del compuesto I se puede preparar en una forma similar al solvato

(S)-propilenglicol correspondiente Ia excepto que (R)-propilenglicol es utilizar en lugar de (S)-propilenglicol.

El proceso de la invención para preparar el mono-EtOH-dihidrato (etanol o EtOH/estructura) Forma SA- 1 (compuesto Ic) se muestra en el Esquema III adelante.

ESQUEMA III



en donde el compuesto A se disuelve en etanol mediante el calentamiento en un hervidor luego de agregar agua en una proporción en volumen al etanol dentro del rango de aproximadamente 1: 1 a aproximadamente 3: 1, preferiblemente de aproximadamente 1.5: 1 a aproximadamente 2.5: 1. El etanol se agrega y la mezcla se enfría a una temperatura con el rango de aproximadamente-10° C a aproximadamente-30° C, preferiblemente de

aproximadamente -15°C a aproximadamente -25°C . El compuesto Ic se recupera como cristales del mono-EtOH-di- hidrato.

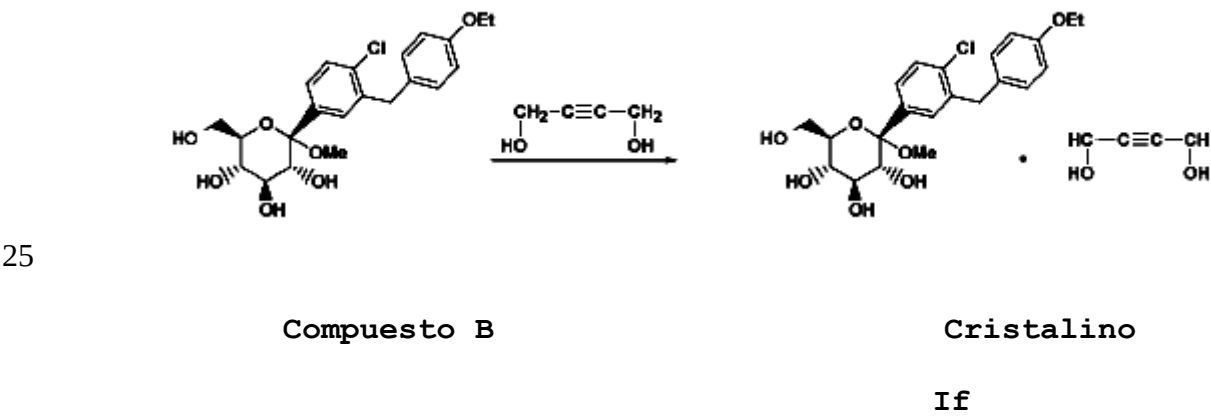
El proceso de la invención para preparar la estructura dihidrato de etilenglicoles forma SB-1 y forma SB-2 (compuestos Id y Ie, respectivamente), se lleva a cabo como sigue.

El Compuesto Id forma SB-1 se prepara al disolver el compuesto A en etilenglicol acuoso (agua: etilenglicol de aproximadamente 1: 1 a aproximadamente 0.4: 1, preferiblemente de aproximadamente 0.7: 1 a aproximadamente 0.5: 1), mediante el calentamiento a una temperatura dentro del rango de aproximadamente 35 a aproximadamente 55°C , preferiblemente de aproximadamente 40 a aproximadamente 50°C , durante aproximadamente 1.5 a aproximadamente 2 horas, preferiblemente de aproximadamente 0.30 min a aproximadamente 1 horas. La mezcla se enfría a una temperatura dentro del rango de aproximadamente 10 a aproximadamente 22°C , preferiblemente de aproximadamente 14 a aproximadamente 16°C , y semillas de los cristales mono-EtOH-dihidrato Ic o cristales dihidrato etilenglicol forma SB-1 Id se agregan una proporción molar al compuesto A dentro del rango de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10%, preferiblemente de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 3%, para formar el cristal dihidrato etilenglicol forma SB-1 Id. De acuerdo con la presente invención, el cristal dihidrato etilenglicol forma SB-2 Ie se forma al disolver el compuesto A en etilenglicol acuoso (agua: etilenglicol de aproximadamente 1: 1 a aproximadamente 0.4: 1, preferiblemente de aproximadamente 0.7: 1 a aproximadamente 0.5: 1), al calentar a una temperatura dentro del rango de

aproximadamente 35 a aproximadamente 55° C, preferiblemente de
aproximadamente 40 a aproximadamente 50° C, durante
aproximadamente 1.5 a aproximadamente 2 horas, preferiblemente de
aproximadamente 0.30 min a aproximadamente 1 hora. La mezcla se
5 enfría a a temperatura dentro del rango de aproximadamente 10 a
aproximadamente 30° C, preferiblemente de aproximadamente 20 a
aproximadamente 25° C, y se agregan semillas de los cristales de
dihidrato etilenglicol SB-2 Ie en una proporción molar al
compuesto A dentro del rango de aproximadamente 0.1 a
10 aproximadamente 10%, preferiblemente de aproximadamente 0.5 a
aproximadamente 3%, para formar el cristal dihidrato etilenglicol
forma SB-2 Ie.

El proceso de la invención para preparar la forma cristalina del
15 compuesto B, que es If, se lleva a cabo de acuerdo con el Esquema
IV establecido adelante. El solvato cristalino 1,4-butine-diol If
de la invención es preparado de acuerdo con el siguiente Esquema
de reacción IV.

20 **ESQUEMA IV**



en donde el compuesto no cristalino B (que se puede preparar como

se describe en la solicitud de Patente U.S. Serie No. 10/745,075 presentada en Diciembre 23, 2003 o en la Patente U.S. No. 6,515,117), preferiblemente en forma sustancialmente pura (por ejemplo 50 a 100% puro), se mezcla con tolueno/acetato de alquilo (tal como acetato de etilo), y la mezcla se calienta a una temperatura dentro del rango de aproximadamente 50 a aproximadamente 70° C, preferiblemente de aproximadamente 55 a aproximadamente 65° C, se agrega 2-butino-1,4-diol y se calienta como anteriormente hasta disolver el diol, se agregan semillas del compuesto If, y la mezcla se enfría para formar cristales del compuesto If.

En un proceso alternativo para preparar el compuesto cristalino If, compuesto B se disuelve en una mezcla de acetato alquilo (tal como acetato de butilo) o un acetato alquilo/heptano (0.5: 1 a 1.5: 1) en una temperatura elevada dentro del rango de aproximadamente 50 a aproximadamente 70° C, preferiblemente de aproximadamente 55 a aproximadamente 65° C, se agrega 1,4-butino-diol, y la mezcla se enfría a temperatura ambiente para formar cristales del compuesto If. En una modalidad preferida, el compuesto If se cristaliza a partir de una mezcla del compuesto B y tolueno/acetato de alquilo (preferiblemente acetato de etilo) que contiene una proporción en volumen de tolueno a acetato de alquilo dentro del rango de aproximadamente 1: 1 a aproximadamente 19: 1, preferiblemente de aproximadamente 4: 1 a aproximadamente 9: 1. La mezcla de tolueno/acetato de alquilo incluirá suficiente tolueno para proporcionar una proporción molar con el compuesto B dentro del rango de aproximadamente 40: 1 a aproximadamente 90: 1, preferiblemente de aproximadamente 60:

1 a aproximadamente 80: 1, así como la formación capaz del solvato 1,4-butine-diol If.

La cristalización para formar el solvato 1,4-butine-diol If se puede efectuar más fácilmente empleando cristales de semilla del compuesto If en una cantidad de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10%, preferiblemente de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 3% con base en el peso del compuesto de partida B.

En otra modalidad preferida, el compuesto If (que se puede o no purificar) se cristaliza a partir de una mezcla del compuesto B y acetato de alquilo/heptano (preferiblemente acetato de butilo/tolueno) opcionalmente con sembrado de semillas de el compuesto cristalino If empleando de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10%, preferiblemente de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 3% semillas de If con base en el peso del compuesto de partida B. El acetato de alquilo se empleará en una proporción de volumen con heptano dentro del rango de aproximadamente 0.5: 1 a aproximadamente 2: 1, preferiblemente de aproximadamente 1: 1 a aproximadamente 1: 1.5.

El solvato cristalino 1,4-butine-diol If también se puede preparar en un proceso continuo como se muestra en el Esquema IVA.

La síntesis del solvato If involucra dos etapas secuenciales con el compuesto E y el compuesto D: (I) Litiación del compuesto E para generar un intermedio litiado G, y (2) acoplar el intermedio

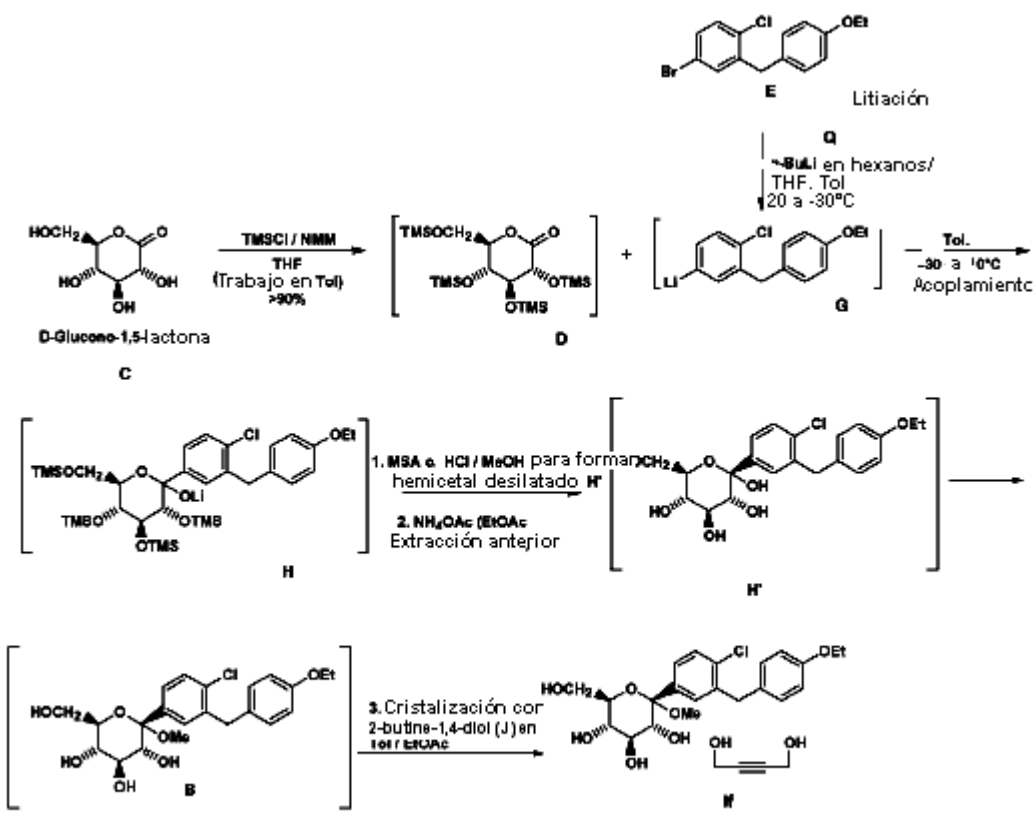
litiado G con el compuesto D.

ESQUEMA IV A

5

10

15



Con referencia ahora a la FIGURA 22, un diagrama de flujo de proceso esquemático (similar al descrito en la Patente U.S. No. 7,164,015 que se incorpora aquí como referencia), se muestra. En esta modalidad, el proceso entero para preparar el compuesto If como se muestra en el Esquema IVA se desarrolla bajo condiciones no criogénicas. Un reactivo aromático E que tiene un grupo adecuado para Li e intercambio de halógeno se almacena en un primer vaso 1 a temperatura ambiente. Un reactivo de litio Q se alimenta en un segundo vaso 2, también a temperatura ambiente. El reactivo aromático E y el reactivo de litio Q se transfieren de los vasos 1 y 2 vía bombas 3 y 4, respectivamente, en un primer mezclador estático de cubierta 5. La temperatura de una reacción para producir una especie de anión litiada se regula de

aproximadamente-30° C a aproximadamente 20° C, en un primer mezclador 5 mediante un refrigerador 6.

La especie de anión litiada G formada así se alimenta
5 directamente del primer mezclador 5 a un segundo mezclador
estático 22 a lo largo de una línea de transferencia convencional
19. Un reactivo carbonilo sustituido D se alimenta en un tercer
vaso 20 a temperatura ambiente y se transfiere vía la bomba 21 a
través del refrigerador 26 en donde esta se enfría a temperatura
10 dentro del rango de aproximadamente-10 a aproximadamente-30 ° C,
y luego se pasa al segundo mezclador estático de cubierta 22. Una
reacción para producir un producto glicósido H se regula en el
segundo mezclador 22 mediante un segundo refrigerador 23.

15 El procesamiento adicional bajo condiciones de glicosilación
ocurre en donde H se alimenta en un reactor convencional 25 en
donde este se trata con ácido en un disolvente alcohol,
preferiblemente MSA/MeOH o HCl/MeOH, para formar H' (hemicetal
desilataado) que se convierte adicionalmente al glicósido B. el
20 trabajo adicional y la extracción anterior y la cristalización
con 2-butino-1,4-diol (J) en tolueno/EtOAc produce el producto
cristalino If. El reactor 25 se puede mantener a temperatura
ambiente u otra no criogénica durante el curso de cualesquier
reacciones posteriores.

25 El reactivo de litio utilizado es deseablemente un reactivo de
órgano litio. Los reactivos de órgano litio adecuados incluyen n-
BuLi, S-BuLi y t-BuLi. Otros serán aparentemente aquellos que
tienen el experto en la técnica.

Después de la terminación de la reacción, el producto deseado Si se puede aislar y purificar de acuerdo con técnicas muy conocidas en el campo de la química orgánica (por ejemplo precipitación, extracción del disolvente, recristalización, y cromatografía). El compuesto desprotegido If puede por sí solo ser un intermedio útil o producto final. El compuesto If se puede hacer reaccionar adicionalmente para obtener la adición de ácido farmacéuticamente aceptable o sus sales base utilizando métodos que serán conocidos por aquellos expertos en la técnica.

La temperatura y el tiempo de reacción son dos parámetros importantes en el proceso continuo diseñados que se muestran en el Esquema IVA: la litiación se puede operar continuamente de -30° C (o menos) hasta 20° C (o más), preferiblemente de aproximadamente -17° a aproximadamente -10° C, de minutos a segundos del tiempo de reacción. Para la reacción de acoplamiento posterior, la corriente del derivado litiado G se mezcla adicionalmente con la corriente del compuesto D (la tercera alimentación) en un mezclador. El flujo mezclado se puede luego enviar a un reactor de flujo si se necesita tiempo de reacción extra para terminación. La reacción de acoplamiento se puede operar continuamente a temperaturas mayores de -30° C a -10° C (o mayores), preferiblemente de aproximadamente -30° a aproximadamente -20° C, de minutos a segundos del tiempo de reacción. La corriente de acoplamiento luego se envía a la tanda del reactor para reacciones adicionales como se describió aquí. Con procesamiento continuo, tanto las reacciones de litiación y acoplamiento pueden ser bien integradas y operadas a temperaturas

mayores utilizando reactores de flujo pequeños con temperatura de control eficiente, comparada con los reactores de tanda criogénica en escala.

- 5
- La temperatura de operación de litiación continua en el proceso anterior pueden ser tan alta como 20° C (no limitada a), preferiblemente-17 a -10° C, mientras se genera >95 RAP, del intermedio G litiado deseado.
- 10
- En la reacción de acoplamiento, el producto acoplante del proceso anterior de -20° C a -30° C, preferiblemente varía en 70-79 RAP.

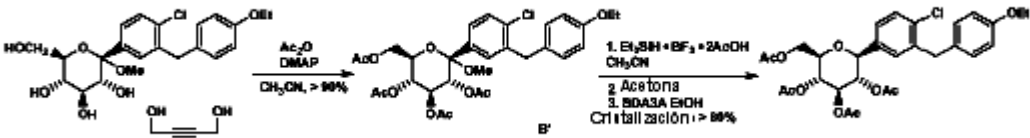
El Compuesto If se puede emplear para preparar el intermedio cristalino A como se muestra en el Esquema IVB.

15

ESQUEMA IVB

Preparación del Intermedio A

20



If

Intermedio final cristalino A

Con referencia al Esquema IVB, el compuesto sólido If, DMAP sólido, acetonitrilo líquido, y anhídrido acético líquido se calientan a una temperatura dentro del rango de aproximadamente 70 a aproximadamente 85° C y se mantiene hasta que la reacción se completa.

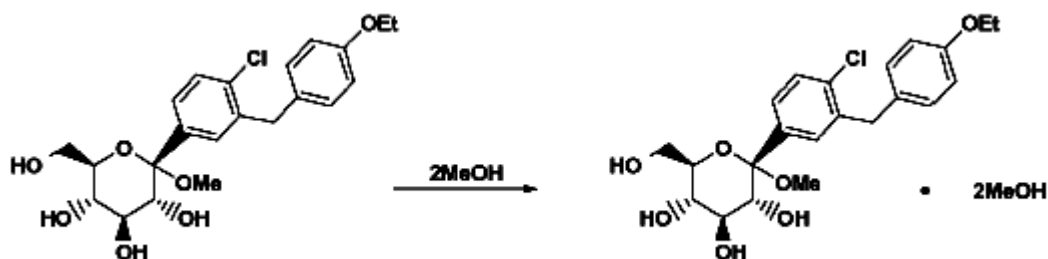
La tanda se enfría (por ejemplo 5° C). Complejo de trietilsilano y ácido acético de trifluoruro de boro u otro Ácido Lewis (como se describe con respecto al Esquema I) se agregan a la mezcla de reacción. Después de la terminación de la reacción, se agrega acetona u otro disolvente. La tanda se calienta (por ejemplo de aproximadamente 20 a aproximadamente 30° C) y se mantiene hasta que se consume el trietilsilano. Se agrega NH₄OAc acuoso y la tanda se mezcla, y se le permite decantarse hasta que se forman las fases superior e inferior. El volumen de tanda del producto en la fase superior rica se reduce mediante la destilación de acetonitrilo para agitación mínima. Se agrega etanol SDA3A a temperatura elevada (> 60° C).

El producto A se cristaliza al enfriar o enfriar con siembra (5 % en peso con base en el compuesto If molido en húmedo, molido con chorro de nitrógeno, o una tanda previa).

El producto se recrystaliza como una torta húmeda o seca de etanol SDA3A.

El solvato cristalino dimetanol Ig de la invención es preparado de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción V.

ESQUEMA V



Compuesto B**Cristalino****Ig**

en donde el compuesto no cristalino B (que se puede preparar como
5 se describe en la solicitud de Patente U.S. Serie No. 10/745,075
presentada en Diciembre 23, 2003 o en la Patente U.S. No.
6,515,117), preferiblemente en forma sustancialmente pura (50 a
100% puro), se disuelve en metanol, una mezcla de
metanol/tolueno, o una mezcla de metanol/tolueno/heptano, una
10 mezcla de metanol/metil t-butil éter (MTBE)/heptano, o una mezcla
de metanol/tolueno/etil acetato u otro acetato de alquilo con
agitación, para formar una suspensión acuosa que contiene solvato
de dimetanol cristalino Ig. El solvato cristalino dimetanol Ig se
puede recuperar de la suspensión utilizando procedimientos
15 convencionales, tal como filtración.

El proceso anterior se puede llevar a cabo a temperatura
ambiente, aunque temperaturas elevadas de hasta aproximadamente
20-25° C se pueden emplear para mejorar la cristalización.

20 En una modalidad preferida, el compuesto Ig se cristaliza a
partir de una mezcla de metanol/tolueno que contiene una
proporción en volumen de metanol a tolueno dentro del rango de
aproximadamente 6: 1 a aproximadamente 1: 1, preferiblemente de
25 aproximadamente 3: 1 a aproximadamente 5: 1. La mezcla de
metanol/tolueno incluirá suficiente metanol para proporcionar una
proporción molar con compuesto B dentro del rango de
aproximadamente 80: 1 a aproximadamente 10: 1, preferiblemente de
aproximadamente 40: 1 a aproximadamente 20: 1, así como la

formación capaz del solvato dimetanol Ig.

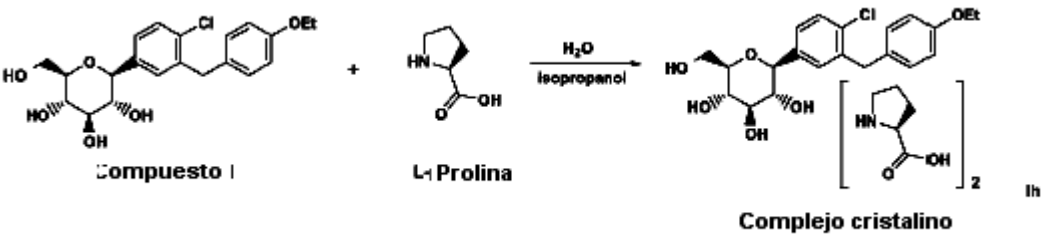
- La cristalización para formar solvato dimetanol Ig se puede efectuar más fácilmente empleando cristales de semilla del compuesto Ig en una cantidad de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10%, preferiblemente de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 3% con base en el peso del compuesto de partida B.
- 10 En otra modalidad preferida, el compuesto Ig (que se puede o no purificar) se cristaliza a partir de una mezcla de metanol/tolueno/heptano con sembrado de semillas del compuesto cristalino Ig empleando de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10%, preferiblemente de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 3% con base en el peso del compuesto de partida B. El metanol empleará en una proporción de volumen con tolueno dentro del rango de aproximadamente 1:0.5 a aproximadamente 1:6, preferiblemente de aproximadamente 1: 1.5 a aproximadamente 1:2.5, y una proporción en volumen de heptano: tolueno dentro del
- 15
- 20 rango de aproximadamente 2: 1 a aproximadamente 0.5: 1, preferiblemente de aproximadamente 1.3: 1 a aproximadamente 0.5: 1.

El complejo cristalina 1:2 L-prolina Ih de la invención es

25 preparado de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción VI.

ESQUEMA VI

5



10

15

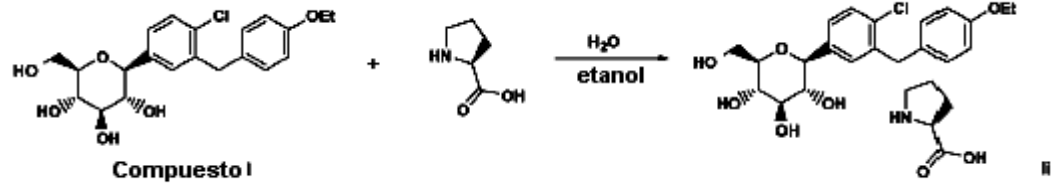
20

en donde una solución de L-prolina en agua se calienta a una temperatura dentro del rango de aproximadamente 70 a aproximadamente 90° C y un disolvente alcohol tal como metanol, etanol o alcohol isopropílico, preferiblemente se agrega alcohol isopropílico. Una solución de compuesto I se agrega a la solución L-prolina anterior (que se agita), en donde el compuesto I emplea una proporción molar a L-prolina de aproximadamente 0.5: 1. La solución se enfría lentamente a temperatura ambiente tiempo durante el cual se forman los sólidos. La solución se filtra para remover los sólidos que se lavan con disolvente alcohol. Los sólidos se secas y se recuperan en la forma de un sólido blanco que es el complejo 1:2 l-prolina cristalino Ih, forma 3, N-I.

El complejo cristalino 1:1 L-prolina Ii de la invención es preparado de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción VII.

ESQUEMA VII

25

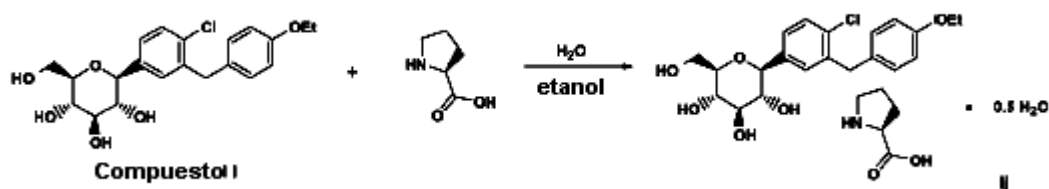


Una solución de L-prolina en etanol/agua se calienta a ebullición y se agrega una solución del compuesto I en etanol u otro disolvente alcohol. La solución resultante se enfría de - 10 a - 25° C en cuyo tiempo se forman los sólidos, cuyos sólidos son el

5 complejo cristalino 1:1 con L-prolina Ii que se recupera empleando procedimientos convencionales. Al llevar a cabo el procedimiento anterior para preparar el complejo 1: 1 L-prolina Ii, el L-prolina emplea una proporción molar al compuesto I dentro del rango de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1:6.

10 El complejo cristalino hemihidrato L-prolina Ij de la invención es preparado de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción VIII.

15 **ESQUEMA VIII**

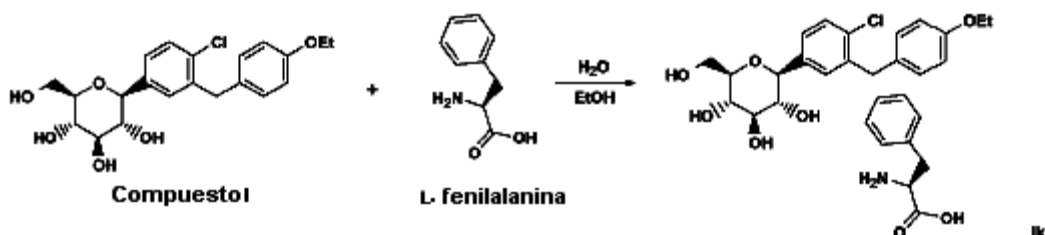


20 en donde una solución de L-prolina y el compuesto I (4.34 g, 10 mmol) en etanol/agua se calienta a 70° C para dar una solución clara. La solución resultante se enfría de -20 a -25° C y se agregan los cristales de semilla del complejo 1: 1 con L-prolina

25 Ii. Después de 3 días a -20° C, se recolectan los sólidos vía filtración, y la torta de filtro se lava con etanol frío (-20° C). Los sólidos resultantes se suspenden y se recuperan como un sólido blanco cristalino Ij, HO.5-2 empleando procedimientos convencionales.

El complejo cristalino L-fenilalanina Ik de la invención es preparado de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción IX.

5

ESQUEMA IX

10

Complejo cristalino

Se disuelve L-fenilalanina en agua con calentamiento. La solución resultante se filtra y se agrega a una solución de etanol (u otro alcohol) que contiene el compuesto I. La solución resultante se calienta de 70 a 90° C y se le permite enfriar lentamente a temperatura ambiente (se observa formación de cristal a 55° C). La solución se somete a procedimientos de recuperación convencionales. El complejo Ik de L-fenilalanina se recupera como un sólido blanco identificado como complejo 1: 1 del compuesto I con L-Phe.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para describir la invención en detalle adicional. Estos ejemplos, que establecen el mejor modo se contemplan actualmente para llevar a cabo la invención, se pretenden para ilustrar y no para limitar la invención.

La preparación de los compuestos de la fórmula I es generalmente

descrita en la Patente U.S. 6,414,126, y se describe específicamente en el Esquema 1 y Ejemplo 1 de La Patente U.S. 5,515,117. La Patente U.S. 6,414,126, y la Patente U.S. 5,515,117 incorporada aquí como referencia en su totalidad. Las formas estables de los compuestos de la fórmula (I) se pueden cristalizar como solvatos (por ejemplo, hidratos).

EJEMPLOS

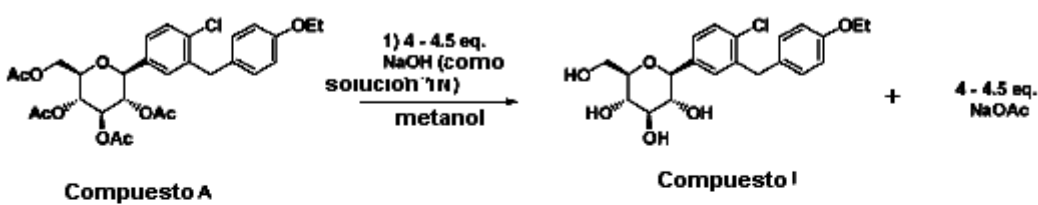
PREPARACIÓN DE ESTRUCTURAS DE CRISTAL

EJEMPLO 1

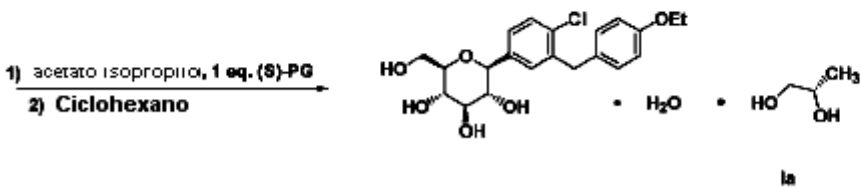
Preparación de (S)- Estructura Propilenglicol ((S)-PG) Forma SC-3-

Fórmula Ia

15



20



(S)-propilenglicol

forma SC-3

El Compuesto A se puede preparar como se describe en el Ejemplo 1, Parte E de la Patente U.S. 6,515,117.

Un reactor de vidrio de 10-L equipado con una termocupla y una entrada nitrógeno se carga con MeOH (1.25 L), agua desionizada

(3.6 L) seguido por 50% de NaOH acuoso (205.9 ml, 3.899 mol). La solución residual de NaOH en el cilindro de medición se transfiere con agua (94 ml) al vaso de reacción. El Compuesto A (503.11 g, 0.872 mol) se agrega y la mezcla se agita y se calienta a ~68° C durante 1.5 h. Después de 1 h, la temperatura de tanda de circulación es más baja de 80 a 70° C; la temperatura interna llega a ser 65° C. Después de un total de 3 h HPLC¹ indica la terminación de la reacción, Compuesto I AP-99.5. Después que la mezcla se enfría a 25° C, se agrega acetato de isopropilo (2.5 L). La mezcla se agita durante 10 minutos y luego la capa acuosa se separa (pH = 12.5) y la capa orgánica se lava con agua (1 L). Durante este lavado el pH del sistema bifásico se ajusta a 6.0 con HCl conc. (5.0 ml) y luego la capa acuosa se separa.² La capa orgánica se recolecta en un vaso de separación. El reactor se lava con agua (2 L), MeOH (2 L) y se enjuaga con gas de nitrógeno. La solución húmeda del compuesto B se recarga en el reactor y se introduce (S)-propilenglicol ((S)-PG) (67.03 g, 0.872 mol). Opcionalmente, los cristales de semilla de (S)-PG Ia se pueden agregar en esta etapa. La cristalización instantánea produce una solución espesa. Después de agitación durante 1 h, se agrega ciclohexano (2.5 L) rápidamente durante 10 minutos y la agitación se continua durante 21 h. El producto se filtra a través de un papel de filtro (Whatman #5, Buchner funnel 24" diameter). La filtración es rápida y toma aproximadamente 15 minutos. La torta de filtro se lava con una mezcla (1: 1) de MTBE/ciclohexano (2 x 1 L) y se seca bajo succión durante 0.5 h. El sólido se transfiere a una bandeja pirex y se seca bajo vacío (25 mm Hg) en un horno a 25-30° C durante dos días para análisis del agua mediante KF que corresponde a monohidrato (3.6 % en

peso).El producto (S)-PG Ia se obtiene (0.425 kg, rendimiento 97%) como un sólido blanco nieve, HPLC³ AP 99.7.

Los Cristales de semilla se pueden preparar al disolver el
5 compuesto I en un disolvente tal como MTBE y tratar la solución resultante con (S)-propilenglicol y proceder como se describió anteriormente sin el uso de sembrado.

¹HPLC: Columna: YMC ODS-A (C-18) S3, 4.6 x 50 mm. Disolvente A:
10 0.2% de H₃PO₄ ac. Disolvente B: 90% CH₃CN/10%H₂O Inicio %B = 0, final %B = 100 Tiempo de gradiente 8 min; tiempo de mantenimiento 3 min. Integración del tiempo de finalización 11.0 min. Proporción de flujo 2.5 ml/min. Longitud de onda UV 220 nm.

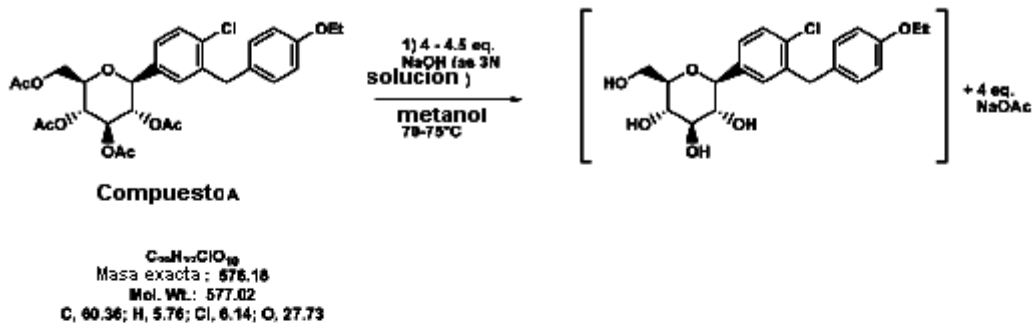
15 La neutralización antes de la fase dividida se hace para evitar la contaminación del producto con NaOH. (S)-PG estructura preparada sin neutralización es muy básica [pH 8.3 de una suspensión sonicada en agua (~20 mg/ml)].

20 Método ³HPLC: Fase móvil A: 0.05% de TFA en H₂O. Fase móvil B: 0.05% de TFA en CAN. Columna: YMC Hidrósfera 4.6x150 (3μ). Gradiente: 30-90%B durante 45 minutos, mantener en 5 minutos; de nuevo 30%B y re-equilibrar durante 10 min. Longitud de onda: 220 nm. Volumen de Inyección: 10μl. Temperatura: Ambiente

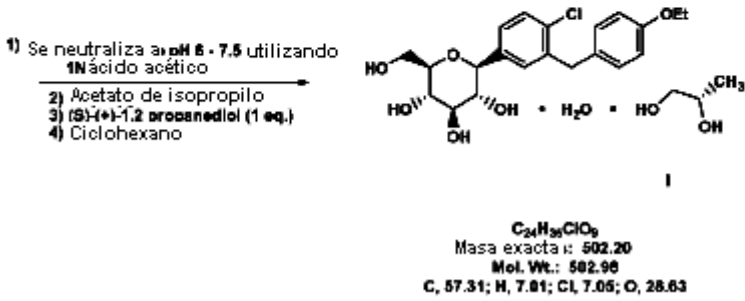
EJEMPLO 1A

(S)- Estructura Propilenglicol ((S)-PG) - Forma SC-3-Fórmula 1a

5



10



Procedimiento

15

20

Se carga 20g del compuesto A a un reactor a temperatura ambiente y presión. 30mL de Metanol y 49.75mL de 3N de NaOH se agregan al reactor y la mezcla de reacción se calienta a 80° C o se pone en reflujo, y se mantiene aproximadamente 2-3 horas para la terminación de la reacción < 0.5 AP. La tanda se enfría a 20° C y se neutraliza a pH 6.0-7.5 utilizando HCl con. o en ácido acético (se requiere ~ 1mL/gm de entrada).

Extracción

25

El producto se extrae de la mezcla de reacción en 100mL de acetato de isopropilo, la fase acuosa se particiona lejos y la fase orgánica se lava con agua hasta conductividad < 10mS (~ 4mL/gm entrada). La fase acuosa se particiona lejos.

Cristalización

Se agrega 2.8g (1.05 eq) (S)-(+)-1,2 Propanediol a la mezcla de
 5 reacción. La tanda se siembra con 0.1g del compuesto I sembrado.
 Se agrega 160 mL de Ciclohexano y la tanda se enfría de
 temperatura ambiente a 5° C. La tanda se le permite agitar de
 temperatura ambiente 5° C por lo menos 1 hora antes de
 aislamiento.

10

Aislamiento y secado

Cada carga de la torta aislada se lava con 50/50 por el volumen
 de la mezcla de acetato de isopropilo/ciclohexano. La torta se
 15 seca a 30° C en un horno de vacío bajo vacío completo. (la tora
 se seca cuando KF = 3.6%- 4.1%).

Rendimiento = 84% (no es correcto)

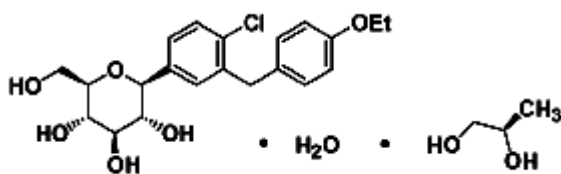
Pureza típica = 99.81AP

20 Contenido PG típico= 15.1- 15.8% por GC

EJEMPLO 2

Preparación de (R)- Estructura Propilenglicol - Ib

25



(R)-propilenglicol Ib

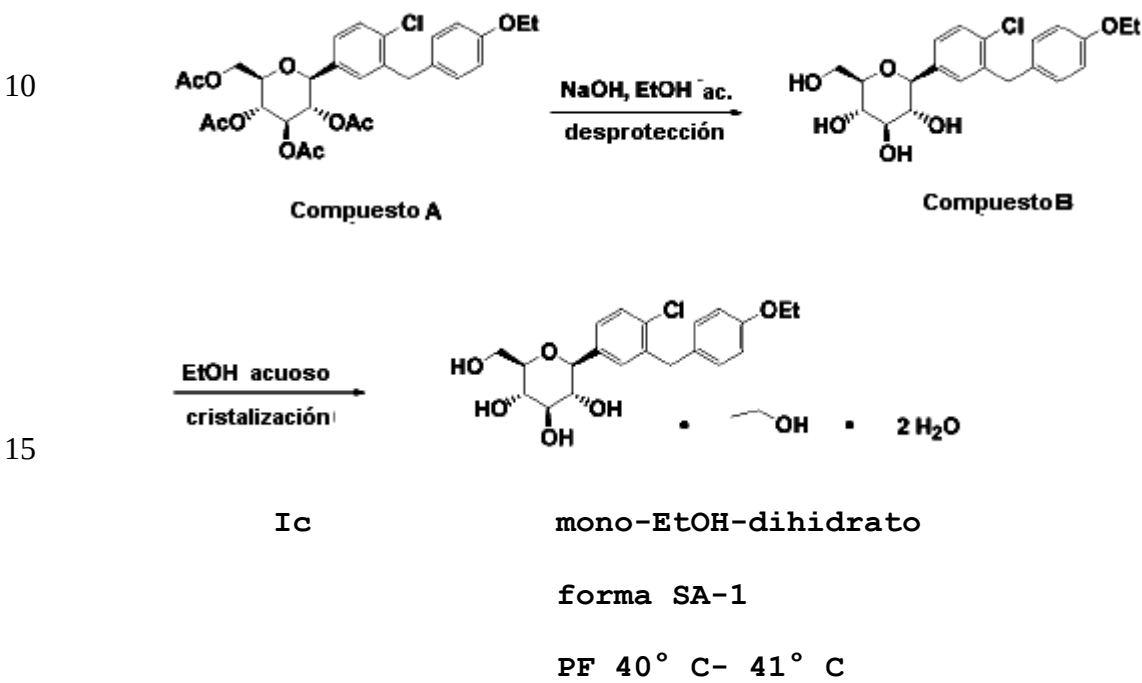
La estructura (R)-propilenglicol se prepara utilizando el mismo proceso como se describió anteriormente para la estructura (S)-propilenglicol Ia (Ejemplo 1) excepto que (R)-propilenglicol se utiliza en lugar de (S)-propilenglicol.

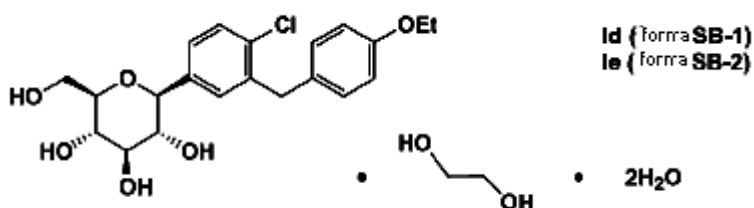
5

EJEMPLO 3

Preparación de Mono-EtOH-Dihidrato (Estructura Etanol o EtOH)-

Forma SA-1-Fórmula Ic





5

Etilenglicol

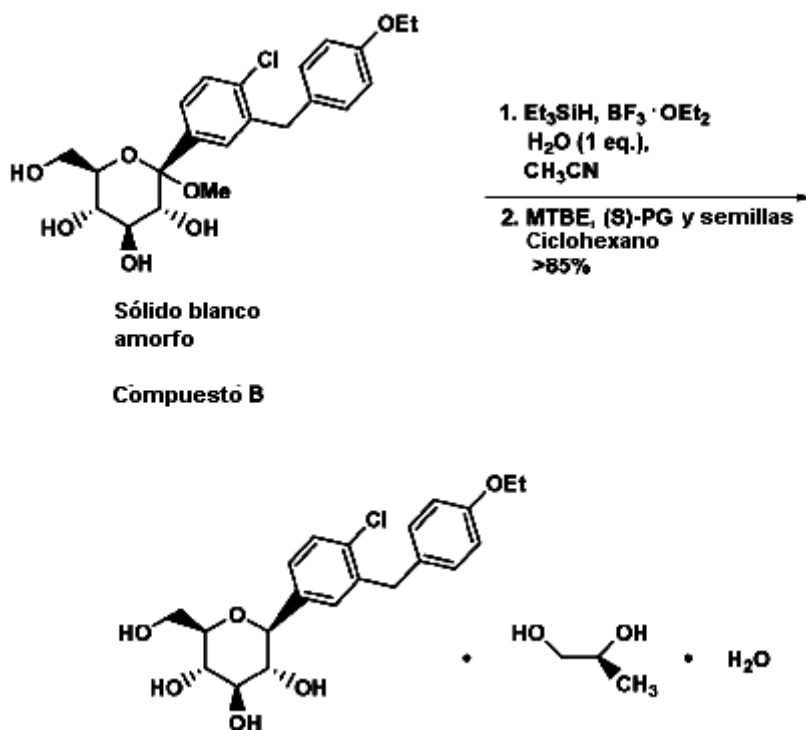
Para obtener la forma polimórfica del cristal de dihidrato etilenglicol forma SB-1 Id, compuesto A (0.5 gm) se disuelve en etilenglicol acuoso (0.3 mL agua: 0.5 ml de etilenglicol) mediante calentamiento a 45 ° C durante 30 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se agregan las semillas del SB-I (10 mg). La mezcla de reacción se agita durante 16 hrs, para proporcionar sólido blanco cristalino. Los cristales se filtran, se lavan con agua y se secan. Para obtener la forma polimórfica de los cristales de semilla dihidrato etilenglicol forma SB-1 Id, el compuesto A se disuelve en etilenglicol acuoso cristal de (S)-propilenglicol forma SC-3 Ia se agregan para obtener el cristal dihidrato etilenglicol forma SB-1 Id (Ejemplo 4). Estos cristales se filtran y se lavan con exceso de agua.

Para obtener la forma polimórfica del cristal de dihidrato etilenglicol forma SB-2 Ie (Ejemplo 5), el Compuesto A se disuelve en etilenglicol acuoso mediante calentamiento. Luego de enfriar, se agregan las semillas del cristal mono-EtOH-dihidrato forma SA-I, Ic para obtener el cristal dihidrato etilenglicol forma SB-2 Ie (Ejemplo 5). Estos cristales se filtran y se lavan con exceso de agua.

^1H RMN para las formas SB-I y SB-2: ^1H RMN (W MHz, DMSO) δ 1.29 (t, 3H, $J = 6.98$ Hz, $-\text{CH}_3$) 3.15 (m, 4H,), 3.33 (bs, 6H, $-\text{CH}_2$), 3.42 (m, 3H), 3.6 (bdd, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.9 (bm, 5H, H-I, -2CH_2), 4.43 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz, OH), 4.86 (d, 1H, $J = 2.4$, OH), 4.95 (q, 1H, $-\text{OH}$), 6.82 (d, 2H, $J = 11.47$ Hz, Ar-H), 7.8 (d, 2H, $J = 11.4$ Hz, Ar-H), 7.22 (dd, 1H, $J = 2.5$ Hz, $J = 11.4$ Hz, Ar-H), 7.35 (t, 2H, $J = 10.96$, Ar-H; ^{13}C RMN (400 MHz, DMSO) δ 12.49, 59.16, 60.61, 60.69, 68.10, 72.51, 76.11, 78.51, 79.02, 112.09, 125.16, 126.47, 127.38, 128.61, 129.02, 129.73, 135.62, 137.48, 154.70.

EJEMPLO 6

Preparación del solvato (S)-PG Forma SC-3 Ia



Cristalino

Ia

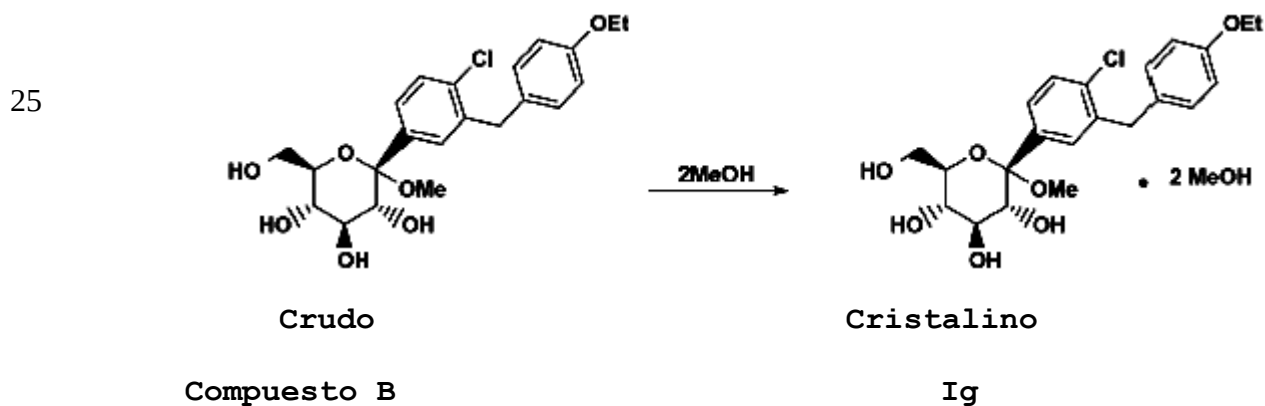
Al acetonitrilo (12 mL), en temperatura de tando de $8-10^\circ\text{C}$ bajo atmósfera de nitrógeno, se carga dietileterato de

borontrifluoruro (2.3 mL, 18.4 mmol) y agua (0.82 mL, 4.6 mmol). Después de mantener la mezcla anterior durante aproximadamente 1 hora, se agrega trietilsilano (3 mL, 18.4 mmol). La mezcla resultante se mantiene durante aproximadamente 1 hora, y luego se
 5 agrega el compuesto B (preparado como se describe en Ejemplo 17) en 10 mL de acetonitrilo. La tanda se mantiene a 5 a 10° C. En la terminación de la reacción según se determina por HPLC, la mezcla de reacción se apaga con acetato de amonio acuoso (24 mL; 85 g) en 200 mL agua. Las fases se separan y la fase orgánica de
 10 producto rico se seca sobre sulfato de sodio. La fase orgánica de producto rico se concentra bajo presión reducida.

Agua (13 mg, 0.7 mmol, con base en 0.3g del compuesto B de entrada crudo), (S)- propilenglicol (56 mg, 0.7 mmol), éter t-butilmetilo (5 mL, ~17 mL/g compuesto B de entrada), las semillas
 15 del compuesto Ia (~ 20 mg) se mezclan y se mantienen durante 1 hr., para formar una suspensión de cristal. Se agrega ciclohexano (10 mL, 33 mL/g compuesto B (entrada)). El producto cristalino (Ia) se aísla mediante filtración (4-5%) y se seca in vacuo a 20-
 20 25° C.

EJEMPLO 7

Preparación de solvato Cristalino MeOH Ig



Los Cristales del solvato de metanol Ig se obtienen al disolver el compuesto puro B en metanol y agitar a temperatura ambiente. Una suspensión acuosa formada después de unos pocos días, y se encuentra que es solvato de metanol cristalino Ig.

El así formado solvato cristalino di-MeOH Ig se puede utilizar en lugar del compuesto B en la preparación del compuesto cristalino Ia como se describe en el Ejemplo 6.

EJEMPLO 8

Preparación de solvato Cristalino Di-MeOH Ig a partir del Compuesto B no purificado en 80/20 Metanol/Tolueno utilizando Semillas

6g del compuesto B (HPLC AP aproximadamente 80%) se disuelve en 15 mL de 80/20 metanol/tolueno.

Se agregan semillas (aproximadamente 1% del compuesto de partida B) de los cristales del compuesto Ig y la mezcla se enfría para formar una suspensión que contiene cristales.

La suspensión se agita durante 6 horas antes de aislamiento.

La torta húmeda se encuentra que es solvato de metanol cristalino If pero pierde cristalinidad si se deja abierta durante unas pocas horas.

EJEMPLO 9

**Preparación de solvato Cristalino Di-MeOH Ig a partir del
Compuesto B no purificado en Metanol/Tolueno/Heptano utilizando
Semillas**

5

2.5 g del compuesto B (91.5 %) se agrega a un frasco de
cintillación con un agitador bar magnético.

Se agrega 4 mL tolueno para disolver el compuesto Ia.

10

Se agrega 2 mL metanol. Luego, se agregan los cristales de
semillas del compuesto Ig (aproximadamente 1%).

Se agrega 4 mL de heptano durante 30 minutos y la mezcla se agita
15 durante 12 horas. La torta húmeda se aísla en un embudo Buchner.
La torta húmeda se encuentra que es solvato de metanol cristalino
Ig. Este se seca bajo vacío a 30° C. El polvo resultante pierde
cristalinidad.

20 Rendimiento = 1.7 g = 74.5% (correcto). Caracterización XRD
patrón de los cristales: FIGURA 10.

El solvato cristalino Ig MeOH así formado se puede utilizar en
lugar del compuesto B en la preparación del compuesto cristalino
25 Ia como se describe en el Ejemplo 6.

EJEMPLO 10

**Preparación de solvato Cristalino 1,4-butino-diol If del
Compuesto B en Tolueno/Acetato de etilo utilizando Semillas**

El solvato 1,4-butine-diol se puede cristalizar en un acetato alquilo (por ejemplo acetato de etilo, propilo o butilo), alcohol (por ejemplo isopropanol, butanol) o aún agua. El tolueno y heptano actúa como lo anti-disolventes cuando se cristaliza en acetato de alquilo.

50g (90.3 % en peso) del Compuesto B se disuelve en 675mL de tolueno. La solución se calienta a 60° C y se agrega 75mL de acetato de etilo. Se agrega 1.5 eq de 2-butine-1,4-diol (= 13.3g) y la mezcla se mantiene a 60° C hasta que se disuelve del butine-diol. La solución se enfría a 55° C y se agrega 0.1% de semillas (50mg) del compuesto If 1,4-butine-diol. La mezcla se mantiene durante 1 hora a 55° C. Compuesto If inicia cristalización. La mezcla se enfría a 25° C durante 6 horas. La suspensión resultante se agita durante 3 horas antes de aislamiento (el licor madre conc es < 3mg/mL), se filtra y se lava con 180mL de tolueno + 20mL acetato de etilo, y se seca bajo vacío a 45° C para el rendimiento de los cristales del solvato 1,4- butine-diol If.

HPLC AP = 99.5%. Potencia = 80.7 % en peso (Potencia esperada = 83.6% durante 1: 1 solvato). Rendimiento = 95%.

EJEMPLO 11

Preparación de solvato Cristalino 1,4-butine-diol If del Compuesto B en Acetato/Heptano de butilo

Se disuelve 0.5g del Compuesto B (91 % en peso) en 3.5mL de

acetato de butilo + 5 3.5mL de heptano a 60° C. Se agrega de 1.5 eq 2-Butine-1,4-diol y la mezcla se enfría a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agita durante 12 horas, se filtra y se lava con 1mL de 1: 1 acetato de butilo: heptano, y se

5 seca bajo vacío a 50° C de rendimiento de los cristales de 1 ,4-solvato butine-diol If. Potencia = 85.1%. Rendimiento = 90%.

El solvato 1,4-butine-diol If se puede emplear en lugar del compuesto B y empleando el ácido Lewis $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{COOH}$ en lugar de

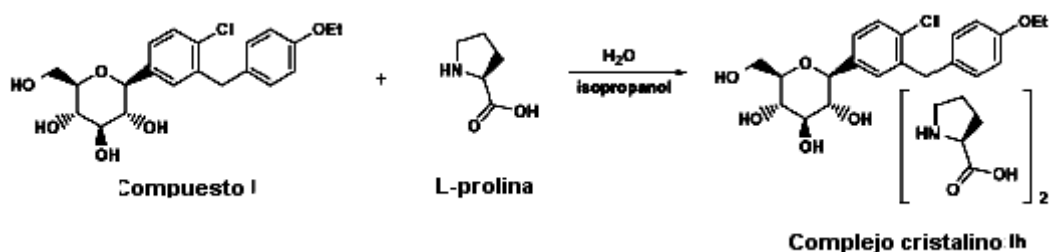
10 BF_3OEt_2 para formar el compuesto cristalino Ia.

EJEMPLO 12

Preparación del complejo cristalino 1:2 con L-prolina- Estructura

Ih, Forma 3

15



20 Una solución de L-prolina (11.5 g, 100 mmol) en 10 mL de agua se calienta a 80° C y 100 mL y se agrega isopropanol. A la solución agitada rápidamente de L- prolina se agrega una solución del compuesto I a temperatura ambiente (21.4 g, 50 mmol) en 100 mL de isopropanol. Se forman los sólidos, y la solución se enfría

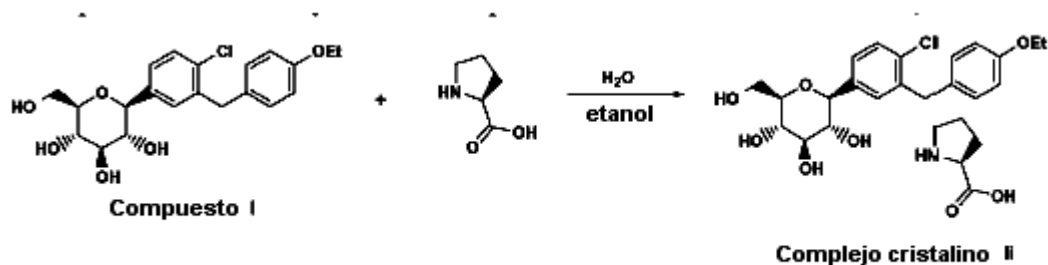
25 lentamente a temperatura ambiente. La solución se filtra y los sólidos resultantes se lavan con isopropanol seguido por hexanos. El sólidos se secan bajo horno a vacío para dar 30.4 g de un sólido blanco que contiene el compuesto I como un complejo cristalino 1:2 con L- prolina (estructura Ih, forma 3).

EJEMPLO 13

Preparación del complejo cristalino 1:1 con L-prolina- Estructura

Ii, Forma 6

5



10 Una solución de L-prolina (0.23 g, 0.2 mmol) en 1.1 mL de 90% de etanol/agua se calienta brevemente a ebullición y se agrega una solución del compuesto I (0.4 g, 1 mmol) en 4 mL de etanol. La solución resultante se enfría a -20°C durante 2 h tiempo durante el cual se forman los sólidos. La solución se almacena a

15 temperatura ambiente durante 2 días. El vaso se centrifuga y los sobrenadantes se remueven. Los sólidos restantes se lavan en 1 mL de MTBE, y los sólidos se secan bajo vacío para dar 0.025 g de un sólido blanco que contiene compuesto I en un complejo cristalino 1:1 con L-prolina (estructura Ii, forma 6).

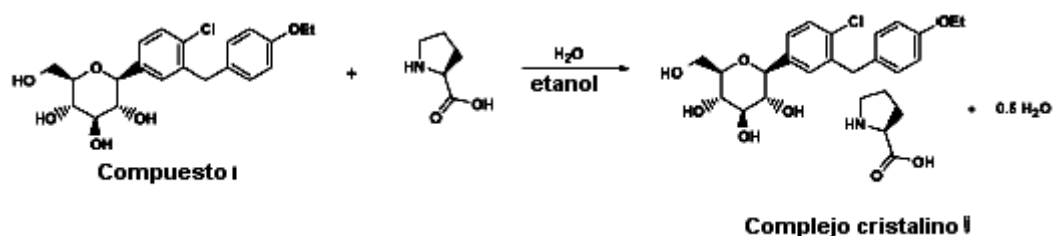
20

EJEMPLO 14

Preparación de Cristalino Forma H.5-2 de L-prolina Compuesto I

Hemihidrato-Estructura Ij

25



Una solución de L-prolina (0.23 g, 2 mmol) y el compuesto I (4.34

g, 10 mmol) en 31 mL de 97% etanol/agua se calienta brevemente a 70° C para dar una solución clara. La solución resultante se enfría a -20° C y se agregan los cristales de semilla del compuesto I de complejo 1: 1 con estructura L-prolina Ii forma 6.

5 Después de 3 días a -20° C, los sólidos se recolectan vía filtración, y la torta de filtro se lava con etanol frío (-20° C). Los sólidos resultantes se suspenden en 5 mL de heptano, seguido por filtración y lavado con heptano para dar 0.3 g de un sólido blanco. EL material (0.02 g) se cristaliza adicionalmente

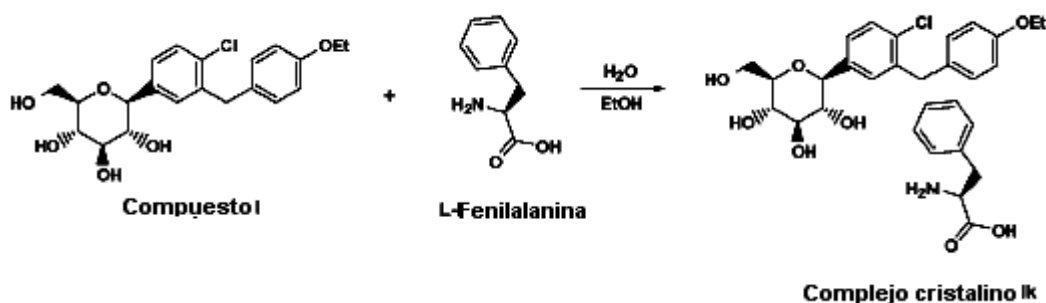
10 de 20/1 EtOH/H₂O con evaporación del disolvente y calentamiento ligero/enfriamiento para hacer crecer cristales de calidad de rayos X más grandes que contienen una proporción de 4 moléculas del compuesto I, 4 moléculas de L-prolina y 2 moléculas de agua por unidad celular, hemihidrato de complejo 1: 1 con L-prolina

15 (estructura Ij forma H.5-2).

EJEMPLO 15

Preparación del complejo cristalino 1:1 con L-fenilalanina-

Estructura Ik, Forma 2



Se disuelve L-fenilalanina (424 mg, 2.56 mmol) en 6 mL de agua a 80° C. La solución resultante se filtra y se agrega a una solución de etanol (6.5 mL) que contiene 1 gramo del compuesto I (2.36 mmol). La solución resultante se calienta a 80° C y se le

permite enfriar lentamente a temperatura ambiente (la formación de cristal se observa primero a 55° C). La solución se almacena a 4° C. La solución se filtra y los cristales se lavan con 20% de agua/etanol para dar un complejo de 1-Phe:compuesto I. Este material se recrystaliza adicionalmente en 10 mL de 50% agua/etanol como se hizo anteriormente para dar 910 mg de un sólido blanco identificado como complejo 1: 1.3 del compuesto I con 1-Phe (64%) estructura Ik, forma 2 según se determina por integración ¹H RMN.

10

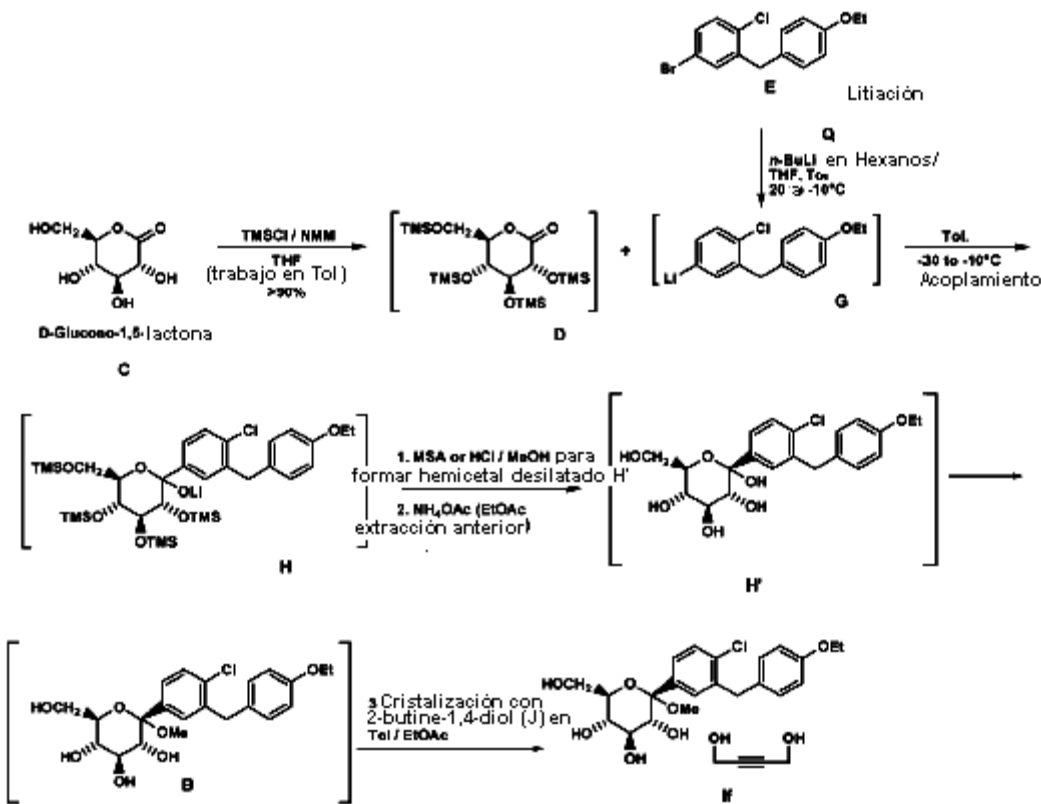
EJEMPLO 16

Preparación del Compuesto If vía Litiación Continua y Reacciones de Acoplamiento

15

20

25



Se emplea un Esquema de reacción similar a aquel mostrado en el Esquema IVA y FIGURA 22.

Se dispone un refrigerador a -30°C para la litiación del reactor 5 (mezclador estático de cubierta 5).

Se dispone un refrigerador a -30°C para el acoplamiento del reactor 22 (mezclador estático de cubierta 22) y un intercambiador caliente pre-enfriado (no se muestra en la FIGURA 22) para el compuesto D/tolueno.

Litiación continúa

10

Las dos alimentaciones de E/THF/tolueno (2.74 ml/min) y Q, llamadas, n-BuLi en hexano (0.41 ml/min), se mezclan y se combinan a través del mezclador estático de cubierta 5 (-30°C).

15 Antes de bombear la alimentación de D/tolueno, se envía tolueno (2.96 ml/min) dentro del sistema como un flujo hecho para mantener el total del flujo constante en 6.1 ml/min.

Se recolectan las muestras en la salida del mezclador estático de litiación 5 para análisis HPLC. Las muestras se toman antes (a) el inicio de la reacción de acoplamiento, y (b) después de la recolección de la mezcla de reacción en el reactor MSA-MeOH.

Reacción de acoplamiento continúa

25

La alimentación de D/tolueno (2.96 ml/min) se preenfía vía un intercambiador de calor antes de mezclar con la corriente de litiación.

Las dos corrientes llamadas G y D se mezclan y se combinan a través de un mezclador estático de cubierta 22 (entre-24° C y-30° C).

5 La corriente de la reacción aparece en color amarillento.

Las muestras se recolectan en la salida del mezclador 22 para análisis HPLC. Las muestras se toman antes y después de la recolección dentro del reactor MSA-MeOH 25.

10

Metil glicosidación

La corriente de reacción de acoplamiento 24 se alimenta en un reactor de 500-ml 25 que contiene MSA y metanol o HCl/MeOH a <-
15 10° C con agitación.

Después de que se finaliza la recolección, la mezcla de reacción se mantiene a <-10° C con agitación durante otra hora.

20 La mezcla de reacción se calienta hasta 35° C. La reacción se juzga completa (aproximadamente 6 hrs) hasta que el análisis HPLC indica el hemiceletal desilutado H'RAP < 0.3 %. La reacción se enfría a temperatura ambiente (20° C) y la mezcla de reacción se mantiene durante 16 hrs para formar el compuesto B.

25

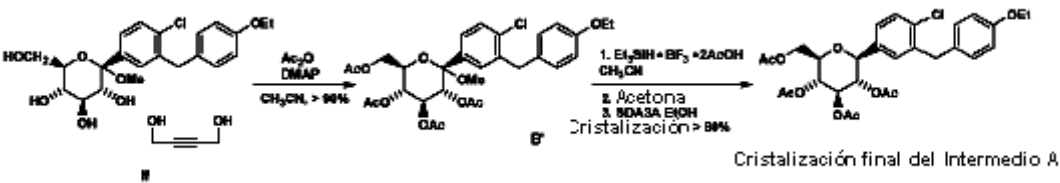
Formación de Cristales de If

El B se cristaliza con 2-butino-1,4-diol (J) en tolueno/EtOAc para un rendimiento de los cristales de If.

EJEMPLO 17

Preparación del Intermedio A

5



El compuesto sólido If (50.0 g), DMAP sólido (1.2 g),
10 acetonitrilo líquido (450 mL), y anhídrido acético líquido (63 mL) se cargan a un frasco reactor de 250 ml.

La tanda (77° C) se calienta y se mantiene hasta que se completa la reacción.

15

La tanda se enfría (5° C).

Se cargan trietilsilano (72 mL), y complejo de ácido acético de trifluoruro boro (63 mL) en el reactor.

20

Después de la terminación de la reacción, se agrega acetona (36 mL).

25

La tanda (21° C) se calienta y se mantiene hasta que se consume el trietilsilano.

Se agrega NH₄OAc acuoso (33 % en peso, 450 mL) y la tanda se mezcla, se le permite colocarse hasta que se forman las inferiores y superiores.

El volumen de la tanda del producto en la fase superior rica se reduce mediante la destilación de acetonitrilo para agitación mínima. Se carga etanol SDA3A (1 L) a temperatura elevada ($> 60^{\circ}$ C).

El producto se cristaliza al enfriar o enfriar con sembrado (5 % en peso con base en el compuesto If molido húmedo, nitrógeno molido en chorro, o una tanda previa). El producto se aísla típicamente en $> 75\%$ de rendimiento.

El producto se recristaliza como una torta húmeda o seca a partir de etanol SDA3A.

CARACTERIZACIÓN DE LA ESTRUCTURA DE CRISTAL

Las estructuras de cristal equivalentes a las estructuras de cristal descritas adelante y reivindicadas aquí pueden demostrar ser similares, pero no idénticas, características analíticas dentro de un rango razonable de error, que depende de las condiciones de ensayo, pureza, equipo y otras variables conocidas por aquellos expertos en la técnica.

De acuerdo con lo anterior, será aparente para aquel experto en la técnica en la técnica que varias modificaciones y variaciones se pueden hacer en la presente invención sin apartarse del alcance y espíritu de la invención. Otras modalidades de la invención serán aparentes para aquellos expertos en la técnica desde la consideración de la especificación y práctica de la

invención descrita aquí. Los solicitantes pretenden que la especificación y los ejemplos sean considerados como ejemplificaciones, pero que no limitan el alcance.

5 Difracción de rayos X en polvo

Una persona medianamente versada en la técnica apreciará que el patrón de difracción de rayos X en polvo se puede obtener como un error en la medición que depende de las condiciones de medición
10 empleadas. En particular, se conoce generalmente que las intensidades en el patrón de difracción de rayos X en polvo pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición empleadas. Se debería entender adicionalmente que las intensidades relativas también pueden variar dependiente de las
15 condiciones experimentales y, de acuerdo con lo anterior, el orden exacto de la intensidad no se debe tomar en la cuenta. Adicionalmente, un error en la medición del ángulo de difracción para un patrón de difracción de rayos X en polvo convencional es típicamente aproximadamente 5% o menor, y tal grado en el error
20 de medición se debe tomar en la cuenta como sea pertinente en los ángulos de difracción mencionados anteriormente. Posteriormente, se entiende que las estructuras de cristal de la invención inmediata no están limitadas a las estructuras de cristal que proporcionan patrones de difracción de rayos X idénticos
25 completamente a los patrones de difracción de rayos X en polvo descritos en las Figuras que acompañan descritas aquí. Cualesquier estructuras de cristal que proporcionan patrones de difracción de rayos X en polvo sustancialmente idénticos a aquellos descritos en las Figuras que acompañan caben dentro del

alcance de la presente invención. La capacidad para comprobar las identidades sustanciales de los patrones de difracción de rayos X en polvo está dentro del alcance de una persona medianamente versada en la técnica.

5

Estructuras (S)-PG (forma SC-3) Ia, (R)-PG Ib, solvato 1,4-butine-diol If y Solvato dimetanol Ig, Hemihidrato de complejo 1:1 L-prolina Ij (H.5-2), complejo 1:2 L-prolina Ih y complejo 1:1 L-prolina Ii

10

Aproximadamente 200 mg se empacan en un soporte para muestras de difracción de rayos X en polvo Philips (PXRD) La muestra se transfiere a una unidad MPD Philips (45 KV, 40 mA, Cu K α i). Los datos se recolectan a temperatura ambiente en el rango de 2 a 32 2-teta (modo de barrido continuo, velocidad de barrido 0.03 grados/seg, auto divergencia y anti rejillas de dispersión, rejillas que reciben: 0.2 mm, centrifugadora de la muestra: ON).

15

Los patrones de difracción de rayos X en polvo para las estructuras (S)-PG (Ia), (R)-PG (Ib) se ilustran en las Figuras 1 y 2, respectivamente. Los patrones de difracción de rayos X en polvo para el solvato 1,4-butine-diol If y el solvato dimetanol Ig se ilustran en las Figuras 9 y 10, respectivamente. Los patrones de difracción de rayos X en polvo para las estructuras del complejo 1:2 L-prolina Ih, complejo 1: 1 L-prolina Ii, y el complejo hemihidrato 1: 1 L-prolina Ij se ilustran en las Figuras 13, 14 y 15, respectivamente. Las posiciones de pico de difracción seleccionadas (grados $2\theta \pm 0.2$) para el hemihidrato (S)-PG (Ia), (R)-PG (Ib) de las estructuras de complejo Ij 1: 1

20

25

L-prolina (H.5-2), complejo Ih 1:2 L-prolina y complejo Ii 1: 1
1- prolina se muestran en la Tabla 1 adelante. Las posiciones del
pico de difracción características (Grados $2\theta \pm 0.1$) a TA, se
basan en un patrón de calidad alto recolectadas con un
5 difractómetro (CuK α) con una centrifugadora capilar con 2θ
calibrada con una metodología del Instituto Nacional de
Estándares y Tecnología, y otros estándares adecuados conocidos
por aquellos expertos en la técnica. Las intensidades relativas,
sin embargo, pueden cambiar dependiendo del tamaño del cristal y
10 la morfología.

TABLA 1
Selección de picos PXRD ($2\theta \pm 0.2^\circ$)

15	(S)-PG (Ia)	(R)-PG (Ib)	H.5-2, 1:1 L-prolina (hemihidrato) (Ii)	N-1, 1:2 L-prolina (Ih)	N-1 1:1 L-prolina (Ii)
	3.8	3.9	3.9	3.3	3.9
	7.6	8.0	8.8	6.5	9.5
	8.1	8.7	15.5	8.6	15.4
	8.7	15.3	15.8	15.7	15.7
	15.2	15.6	16.5	16.4	15.9
	15.7	17.2	17.8	17.2	17.5
20	17.1	19.2	19.4	18.9	18.7
	18.9	19.9	19.7	19.8	19.7
	20.1	20.3	20.8	20.2	20.3

Resonancia magnética nuclear de estado sólido

25 Las estructuras de (S)-PG (Ia), (R)-PG (Ib), solvato 1,4-butine-
diol If y solvato dimetanol Ig se caracterizan por técnicas de
RMN de estado sólido.

Todas las mediciones de C-13 RMN de estado sólido se hacen con un

espectrómetro Bruker DSX- 400, 400 MHz RMN. El espectro de resolución alta se obtiene utilizando el desacoplador de protón de alto poder y la secuencia de pulso TPPM y la polarización cruzada de amplitud de rampa (RAMP-CP) con el ángulo de giro mágico (MAS) a aproximadamente 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, se empaca dentro de un rotor de zircón diseñado canister que se utiliza para cada experimento. Los cambios químicos (δ) se referencian en el adamantano externo con la resonancia de alta frecuencia establecida a 38.56 ppm (W.L. Earl y D.L. VanderHart, J. Magn. Reson., 1982, 48, 35-54).

Las estructuras del espectro ^{13}C RMN CPMAS resultante (S)-PG y (R)- PG se muestran en las Figuras 3 y 4 respectivamente.

Los picos de resonancia principales para el espectro de estado de carbono sólido de (S)-PG y (R)-PG se listan adelante en la Tabla IA y Tabla 2 y para solvato 1,4-butine-diol If y solvato dimetanol Ig se listan adelante en las Tablas 2A y 2B, respectivamente. Las estructuras de cristal demuestran similitud sustancial en las posiciones de pico C RMN, en donde "sustancialmente similar" significa 10 a 15% de dimensión del valor menor, se juzgan que caben dentro del alcance de la invención (es decir, equivalente a las estructuras ilustradas adelante).

TABLA IA

Posiciones de pico RMN de protón para el solvato (S)-

Propilenglicol Ia

¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ 1.00 (d, 3H, J = 6.25 Hz, PG-CH₃),
1.29 (t, 3H, J = 6.98 Hz, -CH₂CH₃), 3.0-3.30 (m, 4H, H₂, H₃, H₄,
5 H-5), 3.43 (m, 1H, H- 6a), 3.53 (m, 1H), 3.69 (bdd, H, J = 4.4
Hz, H-6b), 3.9-4.1 (m, 5H, H-I, -CH₂, -CH₂), 4.38 (d, 1H, J = 4.5
Hz, OH), 4.44 (dt, 2H, J = 2.2 Hz, J = 5.7 Hz), 4.82 (d, 1H, J =
5.7 Hz, -OH), 4.94 y 4.95 (2d, 2H, 2-OH), 6.82 (d, 2H, J = 8.6
Hz, Ar-H), 7.09 (d, 2H, J = 8.6 Hz, Ar-H), 7.22 (dd, 1H, J = 1.97
10 Hz, 8.25 Hz, Ar-H), 7.31 (bd, 1H, 1.9 Hz, Ar-H), 7.36 (d, 1H, J =
8.2 Hz, Ar-H).

TABLA 2

Posiciones Pico SSRMN / δ (en ppm) Relacionadas con TMS

15 (Tetrametil Silano)

20

25

(S)-PG	(R)-PG
δ / ppm	δ / ppm
16.2	15.8
17.6	17.6
39.3	39.0
60.9	60.9
63.3	63.2
69.8	67.4
76.9	69.7
78.7	77.3
79.4	79.2
113.8	79.8
123.6	113.3
129.3	123.6
130.5	129.0
132.0	130.4
135.7	132.0
139.1	135.6
158.0	139.2
	157.9

Estos datos son estrictamente válidos para un espectrofotómetro
400 MHz.

TABLA 2A

Posiciones Pico RMN de protón para solvato 1,4-butine-diol If

5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.33 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, $-\text{CH}_3$), 2.90 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), 3.39 (s, 9H, $-\text{OCH}_3$), 3.4-3.65 (m, 3H), 3.81 (bm, 2H), 3.91 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, $-\text{CH}_2$), 3.97 (m, 1H), 6.73 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, Ar-H), 7.02 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, Ar-H), 7.25 (s, 2H, Ar-H), 7.34 (s, 1H, Ar-H); ^{13}C (CDCl_3) δ 14.78, 38.43, 49.14, 50.57, 10 61.84, 63.34, 69.98, 72.53, 74.63, 100.95, 114.36, (2), 126.64, 129.19, 129.59, 129.71, 131.38, 134.30, 136.61, 138.50, 157.27. P.F. 103.08°C .

TABLA 2B

15 Posiciones Pico RMN de Protón para Solvato dimetanol Ig

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.26 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, $-\text{CH}_3$), 2.38-2.54 (m, 1H), 2.5 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), 3.2 (m, 1H), 3.35 (m, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.16-3.39 (m, 1H, H-6), 3.41-3.42 (m, 1H, H-6), 3.9 (q, 20 2H, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_2$), 4.05 (d, 4H, $-\text{CH}_2$), 4.52 (t, 1H), 4.75 (m, 2H), 4.95 (d, 2H), 5.23 (t, 2H), 6.82 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, Ar-H), 7.07 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, Ar-H) 7.4 (s, 2H, Ar-H), 7.50 (s, 1H, Ar-H); ^{13}C (CDCl_3) δ 14.69, 48.28, 49.02, 60.81, 62.84, 70.05, 74.02, 76.81, 83.97, 100.64, 114.23, 127.40, 128.2, 129.44, 25 131.2, 131.4, 132.45, 137.38, 138.57, 156.84. Análisis Elemental calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{ClO}_9$: Calc C 59.48, H 6.34, Cl 6.75; Encontrado C 59.35, H 5.97, Cl 6.19.

Análisis termogravimétrico

Los experimentos de análisis termogravimétrico (TGA) se desarrollan en un TA Instruments™ modelo Q500. La muestra (aproximadamente 10-30 mg) se coloca en una bandeja de platino previamente alquitranada. El peso de la muestra se mide exactamente y se recupera a mil miligramos mediante el instrumento. El horno se purga con gas de nitrógeno a 100mL/min. Los datos se recolectan entre temperatura ambiente y 300° C a velocidad de calentamiento 10° C/min.

Las curvas TGA para las estructuras (S)-PG Ia y (R)-PG Ib se muestran en las Figuras 5 y 6, respectivamente. La pérdida de peso corresponde A un mol de agua y un mol de propilenglicol por mol de la estructura analizada.

Las curvas TGA para las estructuras de complejo 1H 1:2 L-prolina, el complejo Ii 1: 1 L-prolina y el complejo Ij 1: 1 hemihidrato L-prolina se muestran en las Figuras 16, 17 y 18, respectivamente. La pérdida de peso corresponde a un mol de agua y un mol de L-prolina por mol de la estructura analizada.

Calorimetría de exploración diferencial

El ambiente térmico de estado sólido de las estructuras de solvato (S)-PG Ia, (R)-PG Ib, 1,4-butine- diol If, solvato dimetanol Ig, 1:2 L-prolina 1H, el 1: 1 L-prolina Ii y el 1: 1 hemihidrato L-prolina Ij se investigan por calorimetría de exploración diferencial (DSC). Las curvas DSC para las estructuras (S)-PG Ia y (R)-PG Ib se muestran en las Figuras 7 y

8, respectivamente. Las curvas DSC para las estructuras de solvato 1,4-butine-diol If y el solvato dimetanol Ig se muestran en las Figuras 11 y 12, respectivamente. Las curvas DSC curves para las estructuras de complejo 1H 1:2 L-prolina, el complejo Ii 1: 1 L-prolina y Ij hemihidrato 1: 1 L-prolina se muestran en las Figuras 19, 20 y 21, respectivamente.

Los experimentos de calorimetría de exploración diferencial (DSC) se desarrollan en un TA Instruments™ modelo Q1000. La muestra (aproximadamente 2-6 mg) se pesa en una bandeja de aluminio y se recupera registrados exactamente en un centésimo de un miligramo, y se transfieren al DSC. El instrumento se purga con gas de nitrógeno a 50mL/min. Los datos se recolectan entre temperatura ambiente y 300° C a 10° C/min de velocidad de calentamiento. El diagrama se hace con los picos endotérmicos señalados abajo.

Un experto en la técnica podrá sin embargo, notar que en la medición DSC hay un cierto grado de variabilidad en el inicio de medición actual y las temperaturas pico, que depende en la velocidad de calentamiento, la forma y pureza del cristal, y otros parámetros de medición.

Análisis de cristal de rayos X

Un único cristal para la estructura (S)-PG Ia, y para las estructuras solvato 1,4-butine-diol If, solvato dimetanol Ig, 1:2 L-prolina 1H, 1: 1 L-prolina Ii y 1: 1 hemihidrato Ij L-prolina se obtienen y se investigan mediante difracción de rayos X.

Los datos se recolectan en un difractómetro Bruker-Nonius¹ serie CAD4. Los parámetros de unidad celular se obtienen a través de análisis de mínimos cuadrados de los ajustes de difractómetro experimental de las reflexiones de ángulo grande 2 θ . Las intensidades se miden utilizando radiación Cu Ka ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) en una temperatura constante con la técnica de barrido θ -2 θ variable y se corrigen solo para los factores de polarización Lorentz. Los conteos anteriores se recolectan en los extremos del barrido para la mitad del tiempo del barrido. Alternativamente, los datos de cristal únicos se recolectan en un sistema Bruker-Nonius Kappa CCD 2000 utilizando radiación Cu Ka ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$). La indexación y el procesamiento de¹ los datos de intensidad medidos se llevan a cabo con el paquete de software² HKL2000 en el programa Collect suite.³

Cuando se indica, los cristales se enfrían en la corriente fría de un sistema Oxford cryo⁴ durante la recolección de los datos.

Las estructuras se solucionan mediante métodos directos y

¹ BRUKLR AXS Inc., 5465 East Cheryl Parkway Madison, WI 53711 USA

² Otwinowski, Z. & Minor, W. (1997) en Macromolecular Crystallography, eds. Carter, W. C. Ir & Sweet, R.M. (Academic, NY), Vol. 276, pp.307-326

³ Collect Data collection y procesoiing user interface: Collect: Data collection software, R. Hooft, Nonius B.V., 1998

⁴ Oxford Cryosystems Cryostream cooler: J. Cosier y A.M. Glazer, J. Appl. Cryst, 1986, 19, 105

refinados en la base de las reflexiones observadas utilizando el paquete de software SDP⁵ con modificaciones menores locales o el paquete cristalográfico, MAXUS⁶.

- 5 Los parámetros atómicos derivados (factores de coordinación y temperatura) se definen a través de la matriz completa de mínimos cuadrados. La función minimizada en los refinamientos es $\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2$ R se define como $\sum (|F_o| - |F_c|) / \sum |F_o|$ mientras $R_w = [\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2 / \sum_w |F_o|^2]^{1/2}$ en donde w es una función en peso apropiada
- 10 basada en los errores en las intensidades observadas. Los mapas de diferencia se examinan en todas las etapas de refinamiento. Se introducen los hidrógenos en las posiciones ideales con factores isotrópicos de temperatura, pero no varían los parámetros de hidrógeno.

- 15 Los parámetros de unidad celular para la estructura Ia (S)-PG forma SC-3 se listan adelante en la Tabla 3. Como se utiliza aquí, el parámetro de unidad celular "moléculas/por célula" se

⁵ SDP, Estructure Determination Package, Enraf-Nonius, Bohemia NY 11716 Scattering factors, including /' and/' \, in the SDP software were taken from the" International Tables for Crystallography", Kynoch Press, Birmingham, England, 1974; Vol. IV, Tablas 2.2A y 2.3.1

⁶ maXus solution and refinement software suite: S. Mackay, C.J. Gilmore, C. Edwards, M. Tremayne, N. Stewart, K. Shankland. maXus: a computer program for the solution and refinement of structures of crystal from diffraction data.

refiere al número de moléculas del compuesto en la unidad celular.

TABLA 3

5 **Datos de unidad celular para (S)-PG (Ia)**

Estructura	T	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	V_m	Z'	SG	Dcalc	R
Ia (S)-PG	25	11.2688(8)	4.8093(3)	46.723(3)	90	90	90	633	1	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	1.319	.069

- 10 T = temp (°C) para los datos cristalográficos.
- Z' = número de moléculas de fármaco por unidad asimétrica
- $V_m = V$ (unidad celular)/(Z moléculas de fármaco por célula)
- R = índice residual ($I > 2\sigma(I)$)
- D_{calc} = cálculo de la densidad del cristal
- 15 SG = grupo espacio

La Tabla 4 adelante establece los parámetros posicionales para la estructura (S)-PG Ia a 25° C.

TABLA 4

20 **Parámetros Posicionales para (S)-PG a T= 25° C**

Átomo	X	Y	Z
CL	0.7313	0.4674	-0.2101
O5	0.8119	0.5766	-0.0701
O4	0.7202	0.5458	0.0056
O3	0.5115	0.3666	-0.0246
O6	0.9646	0.2671	-0.0316
O2	0.4895	0.5889	-0.0811
C2	0.6024	0.5045	-0.0697
C12	0.7946	0.4228	-0.1261
C5	0.8198	0.6301	-0.0398
O17	0.1633	0.2154	-0.2179
C8	0.6391	0.7665	-0.1320
C6	0.9425	0.5628	-0.0299
C3	0.5984	0.5441	-0.0373
C1	0.7059	0.6639	-0.0829
C7	0.7147	0.6097	-0.1148
C4	0.7190	0.4796	-0.0240
C10	0.7203	0.5412	-0.1732
C17	0.2586	0.3689	-0.2079
C19	0.4171	0.6835	-0.2198
C11	0.7959	0.3822	-0.1562
C9	0.6397	0.7259	-0.1622
C13	0.5535	0.8771	-0.1822
C14	0.4508	0.6852	-0.1907
C15	0.3841	0.5376	-0.1712
C16	0.2861	0.3765	-0.1788
C20	0.1012	0.0595	-0.1979
C18	0.3232	0.5239	-0.2279
C21	0.0030	-0.0944	-0.2137

5

10

15

5

10

15

20

Átomo	X	Y	Z
O89	0.3708	0.0977	-0.0854
O88	0.1294	0.2019	-0.0742
C88	0.1652	-0.0245	-0.0920
C89	0.2791	0.0335	-0.1051
C87	0.0645	-0.1005	-0.1124
O99	0.2722	0.4482	-0.0319
H21	0.6171	0.2877	-0.0753
H121	0.8544	0.3092	-0.1123
H51	0.7993	0.8404	-0.0347
H81	0.5805	0.9176	-0.1225
H61	0.9563	0.6296	-0.0070
H62	1.0096	0.6774	-0.0422
H31	0.5776	0.7529	-0.0321
H11	0.6920	0.8863	-0.0793
H41	0.7271	0.2607	-0.0265
H191	0.4656	0.8069	-0.2353
H111	0.8552	0.2316	-0.1658
H131	0.5284	1.0619	-0.1717
H132	0.6093	0.9308	-0.2010
H151	0.4086	0.5437	-0.1488
H161	0.2335	0.2640	-0.1632
H201	0.1483	-0.1065	-0.1854
H202	0.0535	0.1811	-0.1804
H181	0.2987	0.5193	-0.2503
H211	-0.0606	-0.2245	-0.2014
H212	-0.0562	0.0572	-0.2256
H213	0.0387	-0.2305	-0.2306
H2	0.4362	0.4237	-0.0836
H3	0.4297	0.4310	-0.0299
H4	0.7387	0.3750	0.0172
H6	0.9827	0.1877	-0.0122
H881	0.1809	-0.2154	-0.0792
H891	0.2662	0.2151	-0.1200
H892	0.3059	-0.1396	-0.1196
H871	0.0875	-0.2595	-0.1270
H872	-0.0137	-0.1453	-0.1008
H873	0.0462	0.0938	-0.1255
H89	0.4203	-0.0719	-0.0817
H88	0.0653	0.1382	-0.0608
H991	0.2473	0.6301	-0.0234
H992	0.2108	0.3906	-0.0463

25 Los parámetros de unidad celular para el dihidrato mono-etanol (e estructura tanol o EtOH) Forma SA-I, fórmula Ic se listan adelante en la Tabla 5.

TABLA 5

Datos de unidad celular para Etanol SA-I (Ic)

Forma	T°	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG	V _m	R	D _{calc}
Ic SA-I	-50	11.519(1)	4.799(1)	22.648(1)	-	94.58(1)	-	1	P2 ₁	624	1.307	0.05

5

T = temp (°C) para los datos cristalográficos.

Z' = número de moléculas de fármaco por unidad asimétrica

V_m = V (unidad celular)/(Z moléculas de fármaco por célula)

R = índice residual (I>3sigma(I))

10 D_{calc} = cálculo de la densidad del cristal

SG = grupo espacio

La Tabla 6 adelante establece los parámetros posicionales para la forma SA-I (mono- etanol-dihidrato), Ic a -50° C.

15

TABLA 6

Coordinados atómicos fraccionales para la Forma SA-I a T=-50° C

20

25

Átomo	X	Y	Z
CL	0.7673	0.0854	-0.4142
O2	0.8652	0.6413	-0.1468
O5	0.8652	0.6413	-0.1468
O6	1.0613	0.9910	-0.0876
C2	0.6634	0.5087	-0.1420
O3	0.5964	0.4528	-0.0442
C1	0.7531	0.6504	-0.1782
O17	0.1965	-0.2110	-0.3797
O4	0.7928	0.7549	0.0061
C7	0.7605	0.5175	-0.2375
C3	0.6679	0.6209	-0.0790
C14	0.4816	0.3213	-0.3866
C10	0.7629	0.2551	-0.3461
C13	0.5827	0.5268	-0.3868
C8	0.6801	0.5902	-0.2843
C9	0.6770	0.4593	-0.3397
C6	0.9968	0.7646	-0.0652
C12	0.8423	0.3089	-0.2459
C4	0.7906	0.6184	-0.0498
C5	0.8704	0.7698	-0.0896
C15	0.4335	0.2531	-0.3337

Átomo	X	Y	Z
C11	0.8449	0.1815	-0.3008
C17	0.2911	-0.0396	-0.3851
C20	0.141	-0.3384	-0.4319
C19	0.4321	0.2052	-0.4377
C18	0.3377	0.0255	-0.4384
C16	0.3405	0.0751	-0.3330
C21	0.0431	-0.5128	-0.4132
O98	0.3643	0.6071	-0.0516
O88	0.2324	-0.2097	-0.1501
C89	0.1155	-0.3014	-0.2376
C88	0.2065	-0.4150	-0.1969
O99	0.4409	0.0604	-0.1784
H21	0.6816	0.2833	-0.1387
H11	0.7283	0.8620	-0.1864
H31	0.6356	0.8307	-0.0805
H131	0.6184	0.5131	-0.4303
H132	0.5505	0.7308	-0.3806
H81	0.6182	0.7524	-0.2770
H61	1.0365	0.5668	-0.0787
H62	1.0037	0.7711	-0.0175
H121	0.9040	0.2455	-0.2092
H41	0.8196	0.4009	-0.0436
H51	0.8385	0.9826	-0.0936
H151	0.4692	0.3444	-0.2915
H111	0.9111	0.0214	-0.3081
H201	0.1146	-0.1875	-0.4650
H202	0.2075	-0.4764	-0.4514
H191	0.4703	0.2491	-0.4794
H181	0.3000	-0.0606	-0.4802
H161	0.3071	0.0128	-0.2910
H3	0.5153	0.5297	-0.0473
H2	0.5091	0.3623	-0.1752
H211	-0.0028	-0.6153	-0.4507
H212	0.0724	-0.6675	-0.3807
H213	-0.0204	-0.3772	-0.3928
H6	1.1241	0.9168	-0.1118
H4	0.8466	0.6527	0.0359
H981	0.3836	0.7445	-0.0185
H982	0.3063	0.4696	-0.0382
H891	0.0626	-0.4601	-0.2593
H892	0.0592	-0.1642	-0.2133
H893	0.1534	-0.1727	-0.2709
H881	0.2834	-0.4603	-0.2200
H882	0.1765	-0.6100	-0.1783
H88	0.2806	-0.2965	-0.1158

Átomo	X	Y	Z
H991	0.3630	-0.0141	-0.1685
H992	0.4889	-0.1137	-0.1762

Los parámetros de unidad celular para el etilenglicol forma SB-1, la fórmula Id se listan adelante en la Tabla 7.

TABLA 7

5 **Datos de unidad celular para EG-SB-I (Id)**

forma	T°	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG	V _m	R	D _{calc}
Id SB-1	-50	11.593(8)	4.766(5)	22.78(3)	-	93.38(9)	-	1	P2 ₁	628	.19	1.340

T = temp (°C) para los datos cristalográficos.

10 Z' = número de moléculas de fármaco por unidad asimétrica

V_m = V (unidad celular)/(Z moléculas de fármaco por célula)

R = índice residual (I>3sigma(I))

D_{calc} = cálculo de la densidad del cristal

SG = grupo espacio

15

La Tabla 8 adelante establece los parámetros posicionales para la forma SB-1 (etilenglicol) Id a-50° C.

TABLA 8

20 **Coordenados atómicos fraccionales para Forma SB-1 a T=-50° C**

Atomo	X	Y	Z
CL	0.7590	0.0820	-0.4198
O5	0.8631	0.5990	-0.1537
O17	0.1901	-0.1911	-0.3791
C13	0.5791	0.5319	-0.3885
O3	0.5941	0.4849	-0.0439
C11	0.8381	0.1410	-0.3059
O4	0.7851	0.8250	-0.0026
C10	0.7531	0.2610	-0.3514
O2	0.5470	0.4971	-0.1739
C18	0.3341	0.0390	-0.4399
C14	0.4851	0.3559	-0.3849
C1	0.7451	0.6551	-0.1789
C12	0.8281	0.2849	-0.2539

25

Átomo	X	Y	Z
C5	0.8711	0.7820	-0.0959
C19	0.4311	0.2230	-0.4349
C17	0.2810	-0.0380	-0.3919
C4	0.7791	0.6341	-0.0569
C7	0.7530	0.4769	-0.2399
C8	0.6751	0.5781	-0.2889
C9	0.6671	0.4150	-0.3429
C2	0.6601	0.4859	-0.1429
C15	0.4250	0.2791	-0.3379
C20	0.1391	-0.3181	-0.4309
C21	0.0331	-0.4761	-0.4109
C3	0.6660	0.6460	-0.0839
C16	0.3341	0.1049	-0.3399
O6	1.0280	0.4331	-0.0685
O98	0.3689	0.6530	-0.0551
O99	0.4310	0.0080	-0.1639
C6	0.9880	0.6960	-0.0759
O88	0.1661	-0.7610	-0.1669
O89	0.0461	-0.2291	-0.2249
C88	0.1970	-0.5606	-0.1946
C89	0.1423	-0.4698	-0.2450
H89	-0.0093	-0.1368	-0.2011
H88	0.0999	-0.9161	-0.1930
H2	0.5081	0.3212	-0.1695
H3	0.5158	0.5512	-0.0479
H6	1.0592	0.3693	-0.1043
H981	0.3142	0.5218	-0.0410
H982	0.3908	0.7860	-0.0248
H991	0.4708	-0.1672	-0.1673
H992	0.3887	0.0065	-0.1290
H41	0.8040	0.4214	-0.0458
H31	0.6366	0.8606	-0.0878
H51	0.8478	0.9977	-0.1052
H21	0.6886	0.2707	-0.1389
H11	0.7300	0.8758	-0.1869
H61	1.0435	0.7903	-0.1069
H62	1.0031	0.7943	-0.0335
H81	0.6253	0.7679	-0.2848
H111	0.8971	-0.0296	-0.3127
H121	0.8920	0.2316	-0.2193
H151	0.4529	0.3653	-0.2956
H161	0.2954	0.0652	-0.2987
H181	0.3033	-0.0383	-0.4826
H191	0.4696	0.2685	-0.4759
H201	0.1135	-0.1601	-0.4631

5

Átomo	X	Y	Z
H202	0.1990	-0.4618	-0.4495
H211	-0.0104	-0.5787	-0.4482
H212	0.0603	-0.6313	-0.3784
H213	-0.0253	-0.3295	-0.3920
H891	0.0986	-0.6418	-0.2678
H892	0.2033	-0.3761	-0.2733
H881	0.2163	-0.3858	-0.1655
H882	0.2762	-0.6665	-0.2039
H131	0.6119	0.5248	-0.4319
H132	0.5566	0.7453	-0.3781

Los parámetros de unidad celular para el etilenglicol forma SB-2, fórmula Ie se listan adelante en la Tabla 9.

10

TABLA 9
Datos de unidad celular para EG-SB-2 (Ie)

Forma	T°	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG	V _m	R	D _{calc}
Ie SB-2	-50	11.4950(1)	4.7443(1)	44.4154(5)	-	-	-	1	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	606	.050	1.390

15

- T = temp (°C) para los datos cristalográficos.
- Z' = número de moléculas de fármaco por unidad asimétrica
- V_m = V (unidad celular)/(Z moléculas de fármaco por célula)
- R = índice residual (I>3sigma(I))
- 20 D_{calc} = cálculo de la densidad del cristal
- SG = grupo espacio

La Tabla 10 adelante establece los parámetros posicionales para la forma SB-2 (etilenglicol) Id a -50° C.

25

TABLA 10
Coordinados atómicos fraccionales para la forma SB-2 a T=-50° C

Átomo	X	Y	Z
CL	0.7374	0.5149	-0.2111
O1	0.8133	0.9822	-0.0746
O2	0.5013	0.9285	-0.0845
O4	0.7289	1.0601	0.0035
O3	0.5256	0.8247	-0.0225

5

C13	0.5550	0.9627	-0.1935
O6	0.9728	0.7735	-0.0353
C4	0.7265	0.9455	-0.0262
C3	0.6074	0.9836	-0.0396
C8	0.6428	0.9915	-0.1422
C5	0.8145	1.0938	-0.0449
C2	0.6104	0.8706	-0.0710
C1	0.7042	1.0158	-0.0896
O17	0.1616	0.2406	-0.1894
C10	0.7254	0.6663	-0.1761
C14	0.4505	0.7632	0.1926
C12	0.7921	0.6786	-0.1254
C7	0.7155	0.8961	-0.1199
C17	0.2595	0.4115	-0.1926
C9	0.6431	0.8746	-0.1706
C11	0.7977	0.5663	-0.1538
C18	0.3043	0.4904	-0.2191
C6	0.9384	1.0646	-0.0348
C21	0.0106	-0.0544	-0.2044
C15	0.4002	0.6700	-0.1674
C16	0.3062	0.5028	-0.1664
C19	0.4048	0.6705	-0.2196
C20	0.1094	0.1211	-0.2133
O89	0.1914	0.1344	-0.0851
O88	0.0643	-0.3997	-0.0870
C88	0.0717	-0.2076	-0.1097
C89	0.1793	-0.0404	-0.1104
O98	0.2861	-0.0622	-0.0315
O99	0.3991	0.4406	-0.0899
H131	0.5987	0.9339	-0.2163
H132	0.5342	1.1796	-0.1916
H41	0.7470	0.7230	-0.0250
H31	0.5865	1.2077	-0.0378
H81	0.5800	1.1634	-0.1366
H51	0.7979	1.3174	-0.0455
H21	0.6251	0.6488	-0.0697
H11	0.6844	1.2377	-0.0920
H121	0.8481	0.5958	-0.1080
H111	0.8591	0.3889	-0.1576
H181	0.2593	0.4179	-0.2399
H151	0.4420	0.7303	-0.1453
H161	0.2700	0.4433	-0.1446
H191	0.4500	0.7270	-0.2410
H61	0.9486	1.1532	-0.0124
H62	0.9940	1.1868	-0.0502

10

15

20

25

5

10

Átomo	X	Y	Z
H201	0.0802	0.2769	-0.2296
H202	0.1742	-0.0142	-0.2253
H211	-0.0281	-0.1580	-0.2236
H212	0.0418	-0.2183	-0.1889
H213	-0.0522	0.0728	-0.1931
H2	0.4568	0.7450	-0.0867
H3	0.4455	0.9047	-0.0257
H6	0.9900	0.7115	-0.0140
H4	0.7487	0.9051	0.0180
H891	0.1791	0.0911	-0.1307
H892	0.2524	-0.1815	-0.1307
H881	0.0688	-0.3227	-0.1317
H882	-0.0006	-0.0646	-0.1095
H89	0.1389	0.3052	-0.0871
H88	0.0278	-0.3039	-0.0685
H981	0.2546	-0.0138	-0.0523
H991	0.3186	0.3564	-0.0924
H992	0.4542	0.2696	-0.0893

Los parámetros de unidad celular para el solvato 1,4-butine-diol If se listan adelante en la Tabla 11.

15

TABLA 11
Datos de unidad celular para solvato 1,4-butine-diol If

Forma	T	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG	V _m	R	D _{calc}
YD-I (If)	25	21.576(7)	6.755(1)	18.335(5)	-	102.96(1)	-	1	C2	651	.055	1.339
YD-I (If)	-50	21.537(4)	6.7273(6)	18.267(3)	-	102.924(7)	-	1	C2	645	.054	1.352

20

T = temp (°C) para los datos cristalográficos.

Z' = número de moléculas de fármaco por unidad asimétrica

V_m = V (unidad celular)/(Z moléculas de fármaco por célula)

R = índice residual (I>2sigma(I))

D_{calc} = cálculo de la densidad del cristal

25

SG = grupo espacio

La Tabla 12 adelante establece los parámetros posicionales para el solvato 1,4-butine-diol If a 25° C.

TABLA 12

Tabla de Coordinados atómicos fraccionales para el solvato 1,4-
butine-diol If a T=25° C

Átomo	X	Y	Z
CL1	0.4766	0.0404	0.0954
O1	0.4009	0.0489	0.4240
O2	0.2487	0.0360	0.2866
O3	0.3361	0.3116	0.3700
O4	0.2980	-0.0335	0.5564
C1	0.4341	-0.0386	0.2933
C2	0.2694	-0.0045	0.4212
C3	0.3808	0.0618	0.4929
O5	0.2184	-0.1421	0.4159
O6	0.1438	0.7685	0.0893
C4	0.3553	0.1186	0.3597
C5	0.4405	0.0690	0.1713
C6	0.4608	-0.0547	0.2314
C7	0.2958	-0.0113	0.3508
C8	0.3662	0.2182	0.2312
C9	0.3737	0.3483	0.1029
O7	0.4545	-0.2052	0.5425
C10	0.3205	-0.0595	0.4899
C11	0.1993	0.4901	0.0635
C12	0.3137	0.4646	0.1010
C13	0.3863	0.0987	0.2935
C14	0.3927	0.2100	0.1692
C15	0.4368	-0.0055	0.5534
C16	0.2546	0.3872	0.0663
C17	0.2011	0.6771	0.0960
C18	0.3867	0.4541	0.3863
C19	0.3147	0.6507	0.1327
C20	0.2589	0.7579	0.1310
C21	0.0758	1.0412	0.0907
C22	0.1428	0.9704	0.1110
O8	0.1617	0.3320	0.3009
C23	0.0884	0.7849	0.2826
C24	0.1613	0.4969	0.2531
C25	0.1208	0.6569	0.2679
C26	0.0508	0.9415	0.3041
O9?*	0.0699	1.0883	0.3388
O10*	0.0921	0.9885	0.3889
H1	0.4482	-0.1199	0.3347
H2	0.2539	0.1293	0.4275
H3	0.3717	0.2007	0.5020
H4	0.4923	-0.1485	0.2306

5

10

15

Átomo	X	Y	Z
H5	0.3090	-0.1481	0.3449
H6	0.3335	0.3078	0.2311
H7	0.4083	0.4406	0.1034
H8	0.3681	0.2711	0.0573
H9	0.3310	-0.1996	0.4860
H10	0.1605	0.4349	0.0399
H11	0.4728	0.0808	0.5536
H12	0.4259	0.0056	0.6018
H13	0.2525	0.2624	0.0444
H14	0.4194	0.4073	0.4272
H15	0.3705	0.5779	0.3998
H16	0.4041	0.4724	0.3430
H17	0.3536	0.7062	0.1557
H18	0.2607	0.8821	0.1533
H19	0.0586	1.0179	0.0384
H20	0.0746	1.1804	0.1009
H21	0.0510	0.9710	0.1197
H22	0.1691	1.0491	0.0855
H23	0.1594	0.9831	0.1645
H24	0.2242	0.1281	0.2970
H25	0.1826	-0.0801	0.4013
H26	0.2934	0.0916	0.5641
H27	0.4478	-0.2782	0.5791
H28	0.1742	0.3703	0.3468
H30	0.0208	0.9935	0.2512
H31	0.0199	0.8683	0.3354
H32	0.2091	0.5518	0.2594
H33	0.1436	0.4493	0.1953

* El factor de ocupancia atómica es 0.5 debido al trastorno del disolvente 2-butine-1,4-diol en la estructura de cristal.

20 La Tabla 13 adelante establece los parámetros de unidad celular para el solvato dimetanol

TABLA 13

Datos de unidad celular para el Solvato dimetanol Ig

25

Forma	T	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG	V _m	R	D _{calc}
M2-1 (Ig)	-50	20.948(3)	6.794(2)	18.333(2)	-	102.91(2)	-	1	C2	636	.038	1.314

T = temp (°C) para los datos cristalográficos.

Z' = número de moléculas de fármaco por unidad asimétrica

$V_m = V$ (unidad celular)/(Z moléculas de fármaco por célula)

R = índice residual ($I > 2\sigma(I)$)

D_{calc} = cálculo de la densidad del cristal

SG = grupo espacio

5

La Tabla 14 adelante establece los parámetros posicionales para el solvato dimetanol Ig a -50° C.

TABLA 14

10 **Tabla de Coordinados atómicos fraccionales para el Solvato**
dimetanol Ig a T =-50° C

15

20

Átomo	X	Y	Z
CL1	0.4845	0.0519	0.0975
O1	0.3999	0.0334	0.4222
O2	0.2438	0.0327	0.2837
O3	0.2919	-0.0365	0.5534
O4	0.2111	-0.1509	0.4115
O5	0.1409	0.7749	0.0877
O6	0.3348	0.2998	0.3692
C1	0.3785	0.0495	0.4912
O7	0.4528	-0.2193	0.5428
C2	0.4372	-0.0463	0.2932
C3	0.3958	0.2046	0.1690
C4	0.3540	0.1054	0.3588
C5	0.2917	-0.0207	0.3471
C6	0.2638	-0.0141	0.4180
C7	0.4666	-0.0556	0.2324
C8	0.4348	-0.0197	0.5521
C9	0.3871	0.0889	0.2923
C10	0.3148	0.4622	0.1014
C11	0.3669	0.2102	0.2310
C12	0.1971	0.4955	0.0616
C13	0.3756	0.3437	0.1035
C14	0.3159	-0.0680	0.4873

25

Átomo	X	Y	Z
C15	0.2003	0.6811	0.0949
C16	0.2533	0.3883	0.0643
C17	0.4459	0.0675	0.1722
C18	0.3162	0.6471	0.1342
C19	0.2592	0.7551	0.1318
C20	0.3858	0.4414	0.3857
C21	0.0747	1.0555	0.0906
C22	0.1419	0.9708	0.1140
O8	0.1606	0.3410	0.3030
C23	0.1681	0.4908	0.2528
O9?*	0.0905	1.0537	0.3488
C24	0.0506	0.9411	0.3047
O10*	0.0871	0.9637	0.3888
H1	0.3698	0.1882	0.5000
H2	0.4508	-0.1297	0.3339
H3	0.3403	-0.1573	0.3401
H4	0.2477	0.1190	0.4240
H5	0.5002	-0.1450	0.2324
H6	0.4724	0.0642	0.5527
H7	0.4230	-0.0062	0.6000
H8	0.3330	0.2987	0.2309
H9	0.1568	0.4439	0.0375
H10	0.4115	0.4344	0.1041
H11	0.3694	0.2681	0.0576
H12	0.3262	-0.2083	0.4845
H13	0.2507	0.2654	0.0414
H14	0.3563	0.7000	0.1585
H15	0.2614	0.8773	0.1551
H16	0.4247	0.3814	0.4147
H17	0.3726	0.5474	0.4136
H18	0.3943	0.4912	0.3398
H19	0.0589	1.0375	0.0377
H20	0.0760	1.1934	0.1022
H21	0.0460	0.9899	0.1168
H22	0.1725	1.0486	0.0933
H23	0.1560	0.9729	0.1681
H24	0.2910	0.0922	0.5653
H25	0.1707	-0.0975	0.3970
H26	0.4393	-0.3086	0.5727
H27	0.2166	0.1321	0.2895
H28	0.1613	0.6164	0.2738
H29	0.1368	0.4726	0.2064
H30	0.2119	0.4855	0.2441
H31	0.1761	0.3807	0.3503
H32*	0.1139	1.1530	0.3322

Átomo	X	Y	Z
H33*	0.0293	0.8376	0.3371
H34*	0.0122	1.0286	0.2705
H35*	0.0765	0.8620	0.2691
H36?*	0.0718	0.8698	0.4154
H37?*	0.0679	1.0520	0.2715
H38?*	0.0601	0.7968	0.2848
H39?*	-0.0015	0.9590	0.2996

* El factor de ocupancia atómica es 0.5 debido a un trastorno del disolvente metanol en la estructura de cristal.

Los parámetros de unidad celular para el complejo 1:2 L-prolina forma 3, fórmula Ih se listan adelante en la Tabla 15.

TABLA 15

Datos de unidad celular para el complejo 1:2 L-prolina (Ih)

Forma	T°	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG	V _m	R	D _{calc}
N-1 (Ih)	-60	10.311(1)	11.334(1)	27.497(1)	95.94	99.22	90	4	P ₁	789	0.1	1.343

T = temp (°C) para los datos cristalográficos.

Z' = número de moléculas de fármaco por unidad asimétrica

V_m = V (unidad celular)/(Z moléculas de fármaco por célula)

R = índice residual (I>3sigma(I))

D_{calc} = cálculo de la densidad del cristal

SG = grupo espacio

La Tabla 15A adelante establece los parámetros posicionales para el complejo 1:2 L-prolina (Ih) neto forma N-I a T =-60° C.

TABLA 15A

Tabla de Coordinados atómicos fraccionales para el complejo del
Compuesto Ih 1:2 con L-prolina (Forma N-I)

Átomo	X	Y	Z
C11	0.8511	0.3142	0.4683
O2	0.1890	0.4635	0.4796
O3	0.7564	0.4104	0.2284
O4	0.4729	0.5010	0.2885
O5	0.4376	0.6313	0.2067
O6	0.8989	0.3300	0.1500
C7	0.2926	0.3792	0.4153
C8	0.6818	0.2711	0.3799
C9	0.5724	0.5066	0.2584
C10	0.7120	0.3675	0.3085
C11	0.6191	0.5325	0.1740
O12	0.5675	0.5324	0.1226
C13	0.8659	0.4113	0.3834
C14	0.6573	0.3919	0.2567
C15	0.7888	0.3318	0.4049
C16	0.3975	0.3524	0.4995
C17	0.5114	0.5240	0.2053
C18	0.7053	0.4187	0.1784
C19	0.2907	0.3910	0.4630
C20	0.4894	0.2664	0.4264
C21	0.4996	0.2842	0.4793
C22	0.8273	0.4301	0.3341
C23	0.2056	0.4854	0.5344
C24	0.8279	0.4316	0.1519
C25	0.3898	0.3142	0.3967
C26	0.5990	0.1967	0.4055
C27	0.6395	0.2861	0.3305
C28	0.0776	0.5599	0.5411
C129	0.8615	0.7651	0.4622
O30	0.4735	1.0020	0.2917
O31	0.4387	1.1337	0.2094
O32	0.7479	0.9028	0.2288
O33	0.8902	0.8251	0.1497
C34	0.8261	0.9016	0.3336
C35	0.6485	0.8878	0.2580
O36	0.5610	1.0347	0.1249
C37	0.6759	0.7507	0.3797
C38	0.5079	1.0262	0.2062
C39	0.4780	0.7554	0.4220
C40	0.6312	0.7804	0.3315
O41	0.1584	0.9450	0.4656

Átomo	X	Y	Z
C42	0.7041	0.8583	0.3076
C43	0.3624	0.6994	0.4359
C44	0.8678	0.8769	0.3809
C45	0.5696	1.0064	0.2602
C46	0.6975	0.9154	0.1787
C47	0.3635	0.9472	0.4341
C48	0.6156	1.0330	0.1758
C49	0.2666	0.7602	0.4513
C50	0.2689	0.8865	0.4494
C51	0.4642	0.8736	0.4176
C52	0.8214	0.9316	0.1526
C53	0.5864	0.6836	0.4051
C54	0.7948	0.8027	0.4039
C55	0.1465	1.0758	0.4752
C56	0.2078	1.0792	0.5264
C73	0.7131	0.5906	0.5918
C74	0.6549	0.5814	0.5389
Cl75	0.0092	0.3008	0.6072
O76	0.1209	0.5563	0.8403
O77	0.3970	0.6243	0.7788
C78	0.2253	0.5273	0.8121
C79	0.3613	0.6922	0.8623
C80	0.1934	0.3303	0.6884
C81	0.1674	0.4723	0.7614
C82	0.2412	0.3835	0.7390
C83	-0.0019	0.4492	0.6892
O84	0.4278	0.7982	0.8605
O85	-0.0213	0.5180	0.9192
C86	0.0441	0.5055	0.7380
O87	0.7087	0.4793	0.6025
C88	0.1729	0.5956	0.8909
C89	0.4982	0.4992	0.6339
C90	0.5097	0.2528	0.6324
C91	0.3008	0.6402	0.8083
C92	0.3983	0.4301	0.6518
O93	0.3078	0.7393	0.9449
C94	0.2809	0.2490	0.6650
C95	0.3930	0.3137	0.6470
C96	0.0746	0.3688	0.6663
C97	0.6122	0.3067	0.6180
C98	0.2545	0.7117	0.8934
C99	0.6095	0.4314	0.6189
C100	0.0478	0.6254	0.9173
Cl10	0.0184	0.8459	0.6019
O102	0.3952	1.1247	0.7804

Átomo	X	Y	Z
O103	0.1147	1.0661	0.8415
O104	0.6781	0.9872	0.5898
O105	0.4317	1.2935	0.8633
C106	0.5806	0.9279	0.6059
C107	0.4768	0.8827	0.6738
C108	0.1859	0.8490	0.6890
C109	0.5840	0.9396	0.6532
C110	0.3778	0.8134	0.5924
C111	0.2988	1.1454	0.8102
O112	0.3053	1.2394	0.9473
O113	-0.0298	1.0236	0.9198
C114	0.1616	0.9797	0.7616
C115	0.4712	0.8729	0.5711
C116	0.1655	1.0994	0.8923
C117	0.2173	1.0311	0.8129
C118	0.2502	1.2127	0.8951
C119	0.3763	0.8179	0.6434
C120	0.0002	0.9826	0.6866
C121	0.6693	0.9881	0.5388
C122	0.2312	0.8864	0.7377
C123	0.3605	1.1913	0.8637
C124	0.0428	1.0292	0.7357
C125	0.7936	1.0536	0.5306
C126	0.0458	1.1266	0.9182
C127	0.0732	0.8975	0.6629
C128	0.2697	0.7610	0.6655
O129	0.1176	0.8835	0.2145
N130	0.2152	0.6016	0.2596
C131	0.1172	0.6843	0.2345
O132	0.2914	0.8241	0.2651
C133	0.1853	0.8095	0.2384
C134	0.1980	0.6021	0.3121
C135	0.0814	0.6857	0.3187
C136	0.0075	0.6839	0.2657
O137	0.5811	0.9560	0.8015
O138	0.7490	1.0434	0.8543
C139	0.7527	0.8332	0.8327
C140	0.6889	0.9523	0.8297
N141	0.6668	0.7335	0.8097
C142	0.6961	0.7064	0.7572
C143	0.8711	0.8236	0.8064
C144	0.8046	0.7903	0.7522
O145	0.2901	0.3199	0.2689
N146	0.2077	0.0992	0.2607
C147	0.1849	0.3081	0.2401

Átomo	X	Y	Z
O148	0.1224	0.3825	0.2158
C149	0.1134	0.1822	0.2345
C150	-0.0001	0.1822	0.2639
C151	0.1765	0.0951	0.3122
C152	0.0624	0.1788	0.3149
C153	0.7503	0.3375	0.8345
O154	0.7509	0.5453	0.8549
O155	0.5797	0.4581	0.8039
N156	0.6576	0.2389	0.8101
C157	0.6884	0.4556	0.8306
C158	0.8656	0.3215	0.8057
C159	0.7926	0.2957	0.7527
C160	0.6813	0.2179	0.7580
O57	0.2706	0.6596	0.1242
O58	0.4116	0.7306	0.0823
N59	0.2962	0.9340	0.0695
C60	0.3243	0.7268	0.1018
C61	0.2366	0.8510	0.0985
C62	0.2021	0.9562	0.0266
C63	0.0946	0.8269	0.0685
C64	0.0736	0.9268	0.0393
O65	0.2708	0.1591	0.1241
O66	0.4177	0.2319	0.0834
N67	0.2949	0.4330	0.0684
C68	0.2341	0.3504	0.0971
C69	0.3311	0.2307	0.1033
C70	0.0690	0.4256	0.0394
C71	0.1944	0.4576	0.0266
C72	0.0916	0.3239	0.0659
C161	0.5540	0.4526	0.9706
O162	0.4543	0.4603	0.9840
O163	0.6026	0.3671	0.9467
N164	0.5722	0.6674	0.9975
C165	0.7962	0.6796	1.0284
C166	0.7705	0.5623	1.0029
C167	0.6633	0.7048	1.0426
C168	0.6369	0.5668	0.9718
N169	0.5736	1.1664	0.9988
C170	0.6413	1.0706	0.9734
C171	0.6566	1.2036	1.0440
C172	0.7913	1.1762	1.0303
C173	0.7728	1.0572	1.0049
O174	0.5984	0.8670	0.9446
O175	0.4528	0.9612	0.9826
C176	0.5532	0.9542	0.9687

Átomo	X	Y	Z
H104	0.4098	0.4245	0.2757
H1	0.5933	0.3154	0.2391
H11	0.6757	0.6123	0.1863
H25	0.3866	0.3009	0.3571
H7	0.2181	0.4202	0.3906
H16	0.4003	0.3732	0.5389
H21	0.5801	0.2482	0.5031
H231	0.2065	0.4036	0.5514
H230	0.2944	0.5361	0.5495
H260	0.5550	0.1248	0.3793
H261	0.6617	0.1611	0.4357
H22	0.8817	0.4891	0.3161
H27	0.5549	0.2379	0.3095
H13	0.9521	0.4556	0.4051
H24B	0.8905	0.5029	0.1720
H24A	0.7945	0.4527	0.1146
H18	0.6455	0.3409	0.1637
H9	0.6364	0.5818	0.2730
H17	0.4471	0.4497	0.1897
H6O	0.9902	0.3430	0.1754
H5O	0.3733	0.6344	0.1718
H12	0.5145	0.6132	0.1167
H730	0.4058	0.9277	0.2777
H35	0.5824	0.8169	0.2387
H34	0.8870	0.9544	0.3141
H48	0.6718	1.1140	0.1882
H43	0.3564	0.6038	0.4332
H49	0.1884	0.7171	0.4650
H51	0.5357	0.9155	0.4000
H47	0.3640	1.0426	0.4342
H550	0.2010	1.1248	0.4533
H551	0.0459	1.1049	0.4708
H53A	0.5434	0.6098	0.3796
H53B	0.6443	0.6506	0.4370
H44	0.9590	0.9156	0.4010
H40	0.5387	0.7432	0.3119
H46	0.6347	0.8402	0.1631
H45	0.6370	1.0795	0.2743
H52B	0.8851	1.0006	0.1739
H52A	0.7895	0.9562	0.1157
H38	0.4415	0.9538	0.1901
H33O	0.9838	0.8359	0.1739
H36	0.5133	1.1183	0.1197
H31	0.3740	1.1406	0.1748
H78	0.2893	0.4626	0.8307

Átomo	X	Y	Z
H91	0.2300	0.7037	0.7933
H79	0.4290	0.6296	0.8786
H73A	0.8131	0.6240	0.5975
H73B	0.6558	0.6475	0.6139
H97	0.6926	0.2563	0.6062
H90	0.5135	0.1579	0.6334
H92	0.3254	0.4776	0.6699
H89	0.4904	0.5936	0.6319
H94B	0.3235	0.1904	0.6915
H94A	0.2237	0.1976	0.6335
H83	-0.0976	0.4703	0.6701
H86	-0.0138	0.5707	0.7560
H82	0.3324	0.3549	0.7591
H98	0.1908	0.7806	0.8796
H88	0.2352	0.5280	0.9067
H100	-0.0156	0.6845	0.8964
H101	0.0795	0.6672	0.9544
H77O	0.4635	0.5569	0.7921
H84O	0.4937	0.8202	0.8949
H93O	0.3569	0.8249	0.9503
H85O	-0.1149	0.5173	0.8950
H117	0.2800	0.9658	0.8316
H123	0.4233	1.1238	0.8797
H111	0.2317	1.2108	0.7948
H228	0.3143	0.7048	0.6931
H128	0.2074	0.7050	0.6363
H12A	0.6658	0.8985	0.5209
H12B	0.5824	1.0343	0.5241
H915	0.4621	0.8772	0.5316
H909	0.6624	0.9895	0.6775
H107	0.4780	0.8924	0.7134
H910	0.3024	0.7608	0.5678
H124	-0.0101	1.0987	0.7537
H120	-0.0905	1.0129	0.6667
H122	0.3164	0.8472	0.7576
H116	0.2250	1.0292	0.9073
H926	-0.0153	1.1891	0.8983
H826	0.0798	1.1653	0.9557
H118	0.1903	1.2849	0.8822
H902	0.4593	1.0560	0.7941
H105	0.4954	1.3127	0.8984
H112	0.3566	1.3240	0.9528
H113	-0.1207	1.0256	0.8942
H130	0.0880	0.6513	0.1960
H930	0.1989	0.5128	0.2411

Átomo	X	Y	Z
H131	0.3065	0.6289	0.2579
H936	-0.0527	0.7614	0.2616
H137	-0.0535	0.6049	0.2555
H136	0.0202	0.6522	0.3427
H935	0.1160	0.7743	0.3334
H134	0.1753	0.5137	0.3200
H135	0.2861	0.6352	0.3365
H944	0.9296	0.9035	0.8114
H143	0.9361	0.7508	0.8190
H244	0.8750	0.7504	0.7303
H144	0.7682	0.8708	0.7360
H139	0.7802	0.8212	0.8719
H742	0.7271	0.6158	0.7513
H842	0.6099	0.7203	0.7306
H541	0.6871	0.6572	0.8300
H641	0.5726	0.7555	0.8089
H952	0.0994	0.2669	0.3315
H252	-0.0039	0.1476	0.3381
H150	-0.0603	0.2607	0.2596
H250	-0.0651	0.1042	0.2518
H151	0.1486	0.0063	0.3177
H152	0.2600	0.1251	0.3397
H460	0.1968	0.0115	0.2409
H461	0.3000	0.1287	0.2626
H149	0.0881	0.1498	0.1958
H161	0.7059	0.1256	0.7481
H160	0.5948	0.2388	0.7319
H159	0.7564	0.3753	0.7372
H259	0.8547	0.2500	0.7286
H153	0.7784	0.3252	0.8732
H958	0.9256	0.4012	0.8101
H959	0.9261	0.2481	0.8168
H957	0.6775	0.1597	0.8286
H956	0.5646	0.2627	0.8110
H620	0.2066	1.0481	0.0198
H62	0.2205	0.9003	-0.0057
H640	0.0377	1.0016	0.0607
H64	0.0037	0.9030	0.0061
H63	0.0897	0.7441	0.0449
H630	0.0231	0.8249	0.0931
H61	0.2352	0.8932	0.1354
H590	0.3226	1.0165	0.0923
H59	0.3766	0.8979	0.0586
H68	0.2264	0.3961	0.1333
H710	0.1967	0.5506	0.0213

5

10

15

Átomo	X	Y	Z
H71	0.2110	0.4051	-0.0068
H700	0.0336	0.4977	0.0623
H70	-0.0021	0.4046	0.0062
H72	0.0901	0.2437	0.0409
H720	0.0195	0.3163	0.0900
H670	0.3256	0.5143	0.0915
H67	0.3726	0.3954	0.0559
H666	0.8439	0.5395	0.9797
H766	0.7706	0.4978	1.0292
H665	0.8720	0.6797	1.0604
H765	0.8229	0.7417	1.0042
H767	0.6538	0.7982	1.0537
H667	0.6468	0.6543	1.0723
H168	0.6429	0.5849	0.9344
H664	0.4798	0.6384	1.0063
H764	0.5568	0.7339	0.9761
H170	0.6545	1.0931	0.9372
H673	0.7695	0.9914	1.0304
H773	0.8485	1.0349	0.9826
H672	0.8184	1.2380	1.0061
H772	0.8655	1.1783	1.0629
H671	0.6469	1.2971	1.0548
H771	0.6369	1.1536	1.0734
H669	0.5570	1.2393	0.9763
H769	0.4876	1.1366	1.0054

20

Los parámetros de unidad celular para el complejo 1: 1 L-prolina
neto forma N-I (forma 6), fórmula Ii se listan adelante en la
Tabla 16.

TABLE 16

Datos de unidad celular para el complejo 1:1 L-prolina (Ii)

25

Forma	T°	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG	V _m	R	D _{calc}
N-1 (Ii)	-40	11.441(1)	10.235(1)	45.358(1)	90	90	90	2	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	664	0.08	1.311

T = temp (°C) para los datos cristalográficos.

Z' = número de moléculas de fármaco por unidad asimétrica

$V_m = V \text{ (unidad celular)}/(Z \text{ moléculas de fármaco por célula})$

R = índice residual ($I>3\sigma(I)$)

D_{calc} = cálculo de la densidad del cristal

La Tabla 16A adelante establece los parámetros posicionales para el complejo 1: 1 L-prolina (Ii) neto forma N-I a T =-40° C.

La Tabla 16A adelante establece los parámetros posicionales para el complejo 1: 1 L-prolina (Ii) neto forma N-I a T =-40° C.

TABLA 16A

Tabla de Coordinados atómicos fraccionales para el complejo del Compuesto Ii 1:1 con L-prolina

Átomo	X	Y	Z
C11	0.4598	-0.1973	0.4564
C1	0.5901	-0.2370	0.3766
C2	0.4455	-0.0618	0.3755
C3	0.4764	-0.1649	0.4212
C4	0.5631	-0.2563	0.4083
C5	0.5270	-0.1401	0.3597
C6	0.4236	-0.0847	0.4052
C7	0.3350	0.0181	0.4193
C8	0.4043	0.1572	0.4619
C9	0.4038	0.1366	0.4305
C10	0.4700	0.2275	0.4154
O1	0.5531	-0.2303	0.3104
C11	0.6684	-0.0473	0.3232
C12	0.6871	-0.1530	0.2745
O2	0.6765	0.0755	0.3403
C13	0.5634	-0.2137	0.2780
C14	0.5532	-0.1047	0.3260
C15	0.6982	-0.0231	0.2901
C16	0.5401	-0.3394	0.2628
O3	0.7021	-0.1304	0.2442
O4	0.8064	0.0378	0.2896

Átomo	X	Y	Z
O5	0.5831	0.4559	0.4668
C17	0.5134	0.3474	0.4583
C18	0.6039	0.5020	0.4977
C19	0.6740	0.6076	0.4990
O6	0.6178	-0.4307	0.2703
C20	0.4646	0.2450	0.4744
C21	0.5212	0.3364	0.4270
Cl2	-0.1014	-0.2193	0.4531
O7	0.0403	-0.2096	0.3126
C22	0.0502	-0.0977	0.3307
C23	-0.0026	-0.1191	0.3614
C24	0.1707	-0.0312	0.3288
C25	0.0641	-0.1848	0.2832
C26	0.1903	-0.1171	0.2772
C27	0.0159	-0.2652	0.4010
C28	0.0413	-0.3076	0.2646
O8	0.1732	0.0766	0.3473
C29	0.0527	-0.2262	0.3719
C30	-0.0488	-0.1911	0.4174
O9	0.2066	-0.1046	0.2477
C31	-0.1057	-0.0845	0.4057
C32	-0.0805	-0.0464	0.3769
C33	-0.1758	0.0315	0.4210
C34	-0.0962	0.3657	0.4497
C35	0.0119	0.1514	0.4289
C36	-0.1670	0.2596	0.4419
O10	0.0892	0.4864	0.4561
C37	0.0235	0.3777	0.4487
C38	0.0796	0.2657	0.4373
C39	0.2088	0.4743	0.4694
C40	0.2378	0.6027	0.4670
C41	-0.1056	0.1472	0.4292
O11	0.3103	0.0473	0.2955
C42	0.1927	-0.0117	0.2972
O12	0.1209	-0.4060	0.2699
C43	-0.1355	0.5267	0.3371
C44	-0.1317	0.4102	0.3168
N1	-0.2217	0.3229	0.3311
C45	-0.1578	0.4809	0.3661
C46	-0.2328	0.3526	0.3628
O13	0.0687	0.4002	0.3090
O14	-0.0027	0.2411	0.3344
C47	-0.0235	0.3422	0.3215
C48	0.3738	0.4173	0.3220
C49	0.3666	0.5397	0.3405

Átomo	X	Y	Z
C50	0.3232	0.5141	0.3706
O15	0.5678	0.3983	0.3126
O16	0.4793	0.2316	0.3356
N2	0.2751	0.3408	0.3341
C51	0.2568	0.3858	0.3637
C52	0.4900	0.3392	0.3227
C53	0.1894	0.5037	0.4979
H1	0.2977	-0.0348	0.4380
H2	0.5158	0.5126	0.5088
H3	0.6427	0.4151	0.5106
H4	0.4640	0.2425	0.4980
H5	0.3557	0.0952	0.4743
H6	0.4028	0.0143	0.3656
H7	0.4846	-0.0412	0.3172
H8	0.7354	-0.1139	0.3309
H9	0.6383	0.0438	0.2803
H10	0.7509	-0.2206	0.2829
H11	0.4937	-0.1547	0.2692
H12	0.4535	-0.3750	0.2689
H13	0.5440	-0.3256	0.2395
H14	0.5987	0.1273	0.3371
H15	0.5850	-0.4862	0.2863
H16	0.2740	0.0426	0.4038
H17	0.7825	-0.0885	0.2400
H18	0.8274	0.0552	0.2680
H19	0.4902	0.2088	0.3946
H20	0.5540	0.4072	0.4143
H21	0.6504	-0.2925	0.3665
H22	0.6030	-0.3278	0.4194
H23	0.2586	-0.1789	0.2863
H24	0.1267	0.0606	0.2892
H25	0.2335	-0.1001	0.3377
H26	0.0060	-0.0175	0.3198
H27	-0.0022	-0.1194	0.2737
H28	-0.0459	-0.3511	0.2701
H29	0.0431	-0.2942	0.2411
H30	0.1118	-0.2782	0.3606
H31	-0.1170	0.0351	0.3696
H32	0.0467	-0.3485	0.4096
H33	-0.2543	0.2691	0.4432
H34	-0.1353	0.4445	0.4589
H35	0.0544	0.0664	0.4241
H36	0.1640	0.2598	0.4365
H37	-0.2417	0.0673	0.4058
H38	-0.2171	0.0017	0.4412

Átomo	X	Y	Z
H39	0.2698	-0.0400	0.2435
H40	0.3320	0.0534	0.2734
H41	0.1058	0.1381	0.3420
H42	0.0874	-0.4719	0.2852
H43	-0.1506	0.4388	0.2950
H44	-0.0541	0.5810	0.3377
H45	-0.2055	0.5941	0.3310
H46	-0.0797	0.4553	0.3782
H47	-0.2106	0.5460	0.3796
H48	-0.3210	0.3680	0.3662
H49	-0.1958	0.2728	0.3734
H50	-0.2972	0.3381	0.3195
H51	-0.1983	0.2279	0.3269
H52	0.3544	0.4339	0.2980
H53	0.2791	0.3273	0.3822
H54	0.1634	0.4233	0.3683
H55	0.4032	0.5053	0.3835
H56	0.2799	0.6038	0.3764
H57	0.4555	0.5795	0.3393
H58	0.3097	0.6065	0.3283
H59	0.2013	0.3456	0.3219
H60	0.2977	0.2420	0.3345

Los parámetros de unidad celular para el complejo 1: 1 hemihidrato L-prolina H.5-2 Ij se listan adelante en la Tabla 17.

TABLA 17
Datos de unidad celular para el complejo del Compuesto I con Hemihidrato L-prolina Forma H.5-2

Forma	T°C	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG	V _m	R	D _{calc}
H.5-2	-40	11.539	10.199	23.183	103.96	97.16	90.25	4	P ₁	656	.06	1.349

T = temp (°C) para los datos cristalográficos.

Z' = número de moléculas de fármaco por unidad asimétrica

V_m = V (unidad celular)/(Z moléculas de fármaco por célula)

R = índice residual (I>2sigma(I))

D_{calc} = cálculo de la densidad del cristal

La Tabla 18 adelante establece los parámetros posicionales para el 1: 1 hemihidrato L-prolina forma H.5-2 Ij.

5

TABLA 18

Tabla de Coordinados atómicos fraccionales para el complejo del
Compuesto Ij 1:1 con Hemihidrato L-prolina Forma H.5-2 a T =-40°

C

10

15

20

25

Átomo	X	Y	Z
CL1	-0.3207	0.2999	0.1007
O2	-0.0812	0.4445	0.3860
O3	0.1266	0.3986	0.5119
O4	0.0226	0.1123	0.3131
O5	0.1988	0.2024	0.4116
C6	-0.0400	0.4518	0.4471
C7	0.0829	0.3978	0.4505
C8	0.0836	0.2539	0.4134
O9	0.0185	0.6897	0.4693
C10	0.0320	0.2460	0.3495
C11	-0.1475	0.3075	0.2867
C12	-0.0536	0.5937	0.4833
C13	-0.2858	0.1976	0.1996
O14	-0.1314	-0.4139	0.0970
C15	-0.0913	0.3083	0.3494
C16	-0.2316	0.2099	0.2582
C17	-0.1691	0.4011	0.2002
C18	-0.1786	-0.0508	0.1507
C19	-0.3006	-0.0480	0.1494
C20	-0.3629	-0.1768	0.1287
C21	-0.1830	-0.2916	0.1133
C22	-0.1179	0.4052	0.2576
C23	-0.1249	-0.1696	0.1325
C24	-0.2541	0.3000	0.1727
C25	-0.3658	0.0787	0.1687
C26	-0.3038	-0.2938	0.1114
C27	-0.0150	-0.4216	0.0824
C28	-0.0248	-0.4143	0.0214
CL29	0.6985	0.3144	0.9332
O30	0.9914	0.4113	0.6104

Átomo	X	Y	Z
O31	0.7834	0.1123	0.6447
O32	0.8541	0.4766	0.7040
C33	0.7408	0.2570	0.7376
O34	0.9142	0.1720	0.5162
O35	0.7084	-0.1271	0.5485
C36	0.7611	0.2500	0.6736
O37	0.8359	0.9717	0.9453
C38	0.7967	0.0998	0.5824
C39	0.8661	0.3408	0.6732
C40	0.8113	-0.0517	0.5552
C41	0.6608	0.3487	0.7637
C42	0.8842	0.3295	0.6081
C43	0.7928	0.2013	0.8324
C44	0.6478	0.3693	0.8244
C45	0.9041	0.1825	0.5787
C46	0.7116	0.2945	0.8580
C47	0.7693	0.8565	0.9247
C48	0.6523	0.6699	0.9393
C49	0.6372	0.6130	0.8784
C50	0.6886	0.6798	0.8418
C51	0.8079	0.1861	0.7731
C52	0.7539	0.8018	0.8657
C53	0.7171	0.7906	0.9638
C54	0.8594	1.0293	1.0095
C55	0.5690	0.4784	0.8512
C56	0.9344	1.1572	1.0187
CL57	0.1318	0.2860	0.9213
O58	0.2325	0.1474	0.6392
O59	0.3774	0.4788	0.7078
O60	0.3769	0.1826	0.5107
O61	0.5074	0.3673	0.6076
C62	0.2155	0.2845	0.7366
C63	0.2440	0.2856	0.6735
C64	0.2590	0.1866	0.7641
C65	0.3642	0.3439	0.6737
C66	0.1310	0.6369	0.8752
C67	0.3659	0.1865	0.5718
C68	0.2203	-0.0149	0.5444
C69	0.2495	0.6414	0.8737
C70	0.2339	0.1891	0.8206
C71	0.2440	0.1366	0.5760
C72	0.2691	0.8826	0.9099
C73	0.3878	0.3310	0.6097
C74	0.0797	0.7646	0.8952
C75	0.1225	0.3883	0.8232

Átomo	X	Y	Z
O76	0.0935	-0.0372	0.5272
C77	0.1466	0.3834	0.7646
C78	0.1643	0.2886	0.8500
C79	0.3160	0.7598	0.8907
O80	0.3243	1.0074	0.9263
C81	0.0564	0.5089	0.8537
C82	0.1501	0.8831	0.9123
C83	0.4517	1.0168	0.9429
C84	0.4736	1.0085	1.0039
CL85	0.2353	0.2852	0.0943
O86	0.4643	0.4578	0.3847
O87	0.6924	0.1640	0.4142
C88	0.4307	0.3235	0.3510
O89	0.6471	0.3804	0.5135
C90	0.5401	0.2370	0.3503
O91	0.4314	0.6909	0.4760
C92	0.5025	0.4655	0.4471
C93	0.3782	0.3234	0.2879
O94	0.3688	-0.3850	0.0770
C95	0.2412	0.2163	0.2011
O96	0.5177	0.1054	0.3143
C97	0.5871	0.2380	0.4145
C98	0.5309	0.6092	0.4771
C99	0.6100	0.3805	0.4525
C100	0.3806	0.3946	0.1963
C101	0.2856	0.2342	0.2611
C102	0.3122	-0.2671	0.0968
C103	0.1491	0.1041	0.1716
C104	0.2436	-0.2032	0.0581
C105	0.2886	0.3016	0.1694
C106	0.3259	-0.2129	0.1566
C107	0.4243	0.4052	0.2556
C108	0.1916	-0.0835	0.0830
C109	0.3595	-0.4411	0.0145
C110	0.2039	-0.0262	0.1455
C111	0.2741	-0.0939	0.1807
C112	0.4263	-0.5693	0.0039
O113	0.6465	0.6039	0.6797
O114	0.7349	0.7473	0.6386
N115	0.4575	0.7439	0.6955
C116	0.6529	0.7073	0.6592
C117	0.5581	0.9376	0.6856
C118	0.4708	0.8468	0.7558
C119	0.5406	0.7887	0.6584
C120	0.5558	0.9548	0.7523

Átomo	X	Y	Z
O121	0.1830	0.6331	0.6898
O122	0.2453	0.7852	0.6450
N123	-0.0372	0.6985	0.6789
C124	0.0468	0.7797	0.6565
C125	0.0382	0.9228	0.6945
C126	0.1683	0.7269	0.6638
C127	0.0337	0.8955	0.7569
C128	-0.0365	0.7591	0.7436
N129	-0.3701	-0.1217	0.3442
C130	-0.1562	-0.1273	0.3652
O131	-0.1554	-0.0439	0.3345
O132	-0.0663	-0.1700	0.3912
C133	-0.2876	-0.3360	0.3362
C134	-0.2710	-0.1891	0.3727
C135	-0.3924	-0.1926	0.2793
C136	-0.3216	-0.3192	0.2720
O137	0.4232	-0.1933	0.3831
O138	0.3366	-0.0501	0.3332
C139	0.2187	-0.2024	0.3678
N140	0.1226	-0.1310	0.3394
C141	0.3337	-0.1410	0.3604
C142	0.1992	-0.3502	0.3341
C143	0.1599	-0.3386	0.2693
C144	0.0885	-0.2109	0.2771
O145	0.2926	0.5997	0.5452
O146	0.5342	-0.0128	0.4878
H150	-0.0975	0.3899	0.4641
H151	0.1418	0.4590	0.4337
H152	0.0313	0.1936	0.4337
H154	0.0862	0.3044	0.3298
H155	-0.1430	0.6195	0.4745
H156	-0.0310	0.5943	0.5295
H157	-0.1495	0.2477	0.3663
H158	-0.2539	0.1367	0.2824
H159	-0.1435	0.4768	0.1772
H160	-0.1255	0.0440	0.1660
H161	-0.4573	-0.1862	0.1271
H162	-0.0551	0.4859	0.2809
H163	-0.0294	-0.1642	0.1321
H164	-0.4249	0.0580	0.1988
H165	-0.4172	0.0974	0.1293
H166	-0.3545	-0.3888	0.0944
H167	0.0443	-0.3425	0.1127
H168	0.0247	-0.5195	0.0867
H169	0.0584	-0.4150	0.0027

Átomo	X	Y	Z
H170	-0.0829	-0.4910	-0.0091
H171	-0.0634	-0.3139	0.0169
H176	0.6840	0.2850	0.6494
H177	0.7179	0.1342	0.5591
H178	0.9431	0.3006	0.6953
H179	0.8770	-0.0884	0.5846
H180	0.8408	-0.0648	0.5117
H181	0.6098	0.4044	0.7359
H182	0.8091	0.3693	0.5861
H183	0.8427	0.1385	0.8583
H184	0.9803	0.1446	0.6000
H185	0.6091	0.6187	0.9683
H186	0.6794	0.6399	0.7942
H187	0.8728	0.1192	0.7530
H188	0.7902	0.8541	0.8361
H189	0.7271	0.8353	1.0122
H190	0.7735	1.0569	1.0277
H191	0.8986	0.9597	1.0334
H192	0.5005	0.4927	0.8176
H193	0.5288	0.4505	0.8873
H194	0.9545	1.2094	1.0658
H195	1.0166	1.1315	1.0008
H196	0.8915	1.2288	0.9952
H200	0.1797	0.3464	0.6531
H201	0.3128	0.1093	0.7423
H202	0.4283	0.2823	0.6914
H203	0.4309	0.1186	0.5873
H204	0.2676	-0.0437	0.5075
H205	0.2503	-0.0734	0.5778
H206	0.2938	0.5478	0.8573
H207	0.2667	0.1115	0.8435
H208	0.1813	0.2008	0.5579
H209	0.3311	0.3978	0.5902
H210	-0.0167	0.7728	0.8951
H212	0.1131	0.4619	0.7424
H213	0.4107	0.7527	0.8914
H214	0.0235	0.4869	0.8923
H215	-0.0164	0.5268	0.8227
H216	0.1131	0.9807	0.9295
H217	0.5000	0.9375	0.9142
H218	0.4930	1.1146	0.9386
H219	0.5658	1.0153	1.0225
H220	0.4299	1.0899	1.0326
H221	0.4370	0.9127	1.0082
H223	0.3659	0.2811	0.3724

Átomo	X	Y	Z
H225	0.6059	0.2835	0.3311
H227	0.4295	0.4306	0.4673
H229	0.5247	0.1893	0.4346
H230	0.5953	0.6489	0.4536
H231	0.5686	0.6221	0.5232
H232	0.6812	0.4246	0.4357
H233	0.4161	0.4554	0.1692
H234	0.2450	0.1769	0.2870
H235	0.0958	0.0890	0.2045
H236	0.0943	0.1338	0.1355
H237	0.2331	-0.2409	0.0101
H238	0.3791	-0.2651	0.1858
H239	0.4960	0.4787	0.2767
H240	0.1390	-0.0325	0.0529
H241	0.2692	-0.4672	-0.0046
H242	0.3958	-0.3734	-0.0080
H243	0.2899	-0.0523	0.2290
H244	0.4221	-0.6177	-0.0443
H245	0.5184	-0.5490	0.0216
H246	0.3917	-0.6427	0.0251
H248	0.4793	0.6449	0.7024
H249	0.6424	0.9714	0.6756
H250	0.4899	0.9910	0.6668
H251	0.3871	0.8958	0.7636
H252	0.4974	0.8010	0.7924
H253	0.4998	0.7712	0.6119
H254	0.6437	0.9322	0.7755
H255	0.5346	1.0526	0.7757
H257	-0.1244	0.7021	0.6547
H258	0.0245	0.7713	0.6086
H259	0.1125	0.9882	0.6931
H260	-0.0412	0.9702	0.6791
H261	0.1221	0.8814	0.7786
H262	-0.0061	0.9737	0.7872
H263	-0.1266	0.7806	0.7533
H264	0.0003	0.6937	0.7698
H265	-0.4482	-0.1282	0.3648
H267	-0.2055	-0.3921	0.3406
H268	-0.3541	-0.3919	0.3515
H269	-0.2776	-0.1726	0.4197
H270	-0.4835	-0.2219	0.2664
H271	-0.3651	-0.1301	0.2520
H272	-0.2450	-0.3036	0.2505
H273	-0.3737	-0.4037	0.2429
H275	0.2126	-0.1876	0.4150

5

10

15

Átomo	X	Y	Z
H276	0.0471	-0.1254	0.3631
H277	0.2819	-0.4071	0.3370
H278	0.1354	-0.4038	0.3515
H279	0.2344	-0.3225	0.2459
H280	0.1069	-0.4219	0.2420
H281	-0.0019	-0.2405	0.2681
H282	0.1098	-0.1545	0.2449
H4O	-0.0494	0.0591	0.3246
H5O	0.2411	0.2106	0.4570
H3O	0.1948	0.4772	0.5288
H9O	-0.0304	0.7367	0.4370
H91O	0.4288	0.7378	0.4387
H89O	0.5701	0.3737	0.5359
H87O	0.7447	0.1972	0.4579
H96O	0.4441	0.0598	0.3281
H32O	0.7685	0.5088	0.6888
H30	1.0223	0.3832	0.5666
H34	0.9788	0.0971	0.5019
H35O	0.7109	-0.1813	0.5836
H60O	0.4380	0.1072	0.4941
H61	0.5322	0.4602	0.6402
H59O	0.2991	0.5325	0.6984
H76	0.0757	-0.1438	0.5063
H29N	-0.3483	-0.0232	0.3484
H40N	0.1520	-0.0373	0.3393
H15N	0.3746	0.7405	0.6748
H23N	-0.0113	0.6018	0.6728
H946	0.4919	-0.0828	0.4471
H1W	0.2742	0.6734	0.5848
H846	0.6016	-0.0665	0.5089
H2W	0.3486	0.6479	0.5212

UTILIDADES Y COMBINACIONES

20

A. Utilidades

25

El compuesto de la presente invención posee actividad como un inhibidor de los transportadores de glucosa dependientes de sodio encontrados en el intestino y riñón de los mamíferos. Preferiblemente, el compuesto de la invención es un inhibidor selectivo de la actividad SGLT2 renal, y por lo tanto se puede utilizar en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con la actividad SGLT2.

De acuerdo con lo anterior, el compuesto de la presente invención se puede administrar a mamíferos, preferiblemente humanos, para el tratamiento de una variedad de condiciones y trastornos, que incluyen, pero no se limitan a, tratar o retrasar la progresión o inicio de la diabetes (que incluye Tipo I y Tipo II, tolerancia a la glucosa deteriorada, resistencia a la insulina, y complicaciones diabéticas, tal como nefropatía, retinopatía, neuropatía y cataratas), hiperglucemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, niveles sanguíneos elevados de ácidos grasos libres o glicerol, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, obesidad, cicatrización de heridas, isquemia de tejido, aterosclerosis y hipertensión. El compuesto de la presente invención también se puede utilizar para incrementar los niveles en la sangre de lipoproteína de densidad alta (HDL).

En adición, las afecciones, enfermedades, y malignidades se referencian colectivamente como "Síndrome X" o Síndrome metabólico como se detalla en Johannsson, J. Clin. Endocrinol. Metab., 82, 727-34 (1997), se puede tratar empleando el compuesto de la presente invención.

Los compuestos cristalinos de complejo (S)-PG (SC-3) (Ia), (R)-PG (SD-3) (Ib), SA-I (Ic), SB-I (Id), SB-2 (Ie) 1:2 L-prolina forma 3 (Ih), complejo 1: 1 L-prolina forma 6 (Ii) complejo 1: 1 hemihidrato L-prolina forma H.5-2 (Ij) y complejo 1: 1.3 1-fenilalanina forma 2 (Ik) se pueden administrar formas de dosificación y en dosificaciones como se describe en la Patente

U. S. No. 6,515,117 cuya descripción se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

B. Combinaciones

5

La presente invención incluye dentro de su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden, como un ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, que incluye (S)-PG(forma SC-3, Ia), (R)-PG (forma SD-3, Ib),
10 SA-I (Ic), SB-I (Id), SB-2 (Ie), complejo 1:2 L-prolina forma 3 (Ih), complejo 1: 1 L-prolina forma 6 (Ii), complejo 1: 1 hemihidrato L-prolina forma H.5-2 (Ij), y complejo 1: 1.3 1-fenilalanina forma 2 (Ik), solo o en combinación con un portador farmacéutico o diluyente. Opcionalmente, el compuesto de la
15 presente invención se puede utilizar como un tratamiento individual, o se utiliza en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos.

Otros "agentes terapéuticos" adecuados para la combinación con el
20 compuesto de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, agentes terapéuticos conocidos útiles en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente que incluye: agentes antidiabéticos; agentes antihiperoglucémicos; agentes hipolipidérmicos/reductores de lípidos; agentes anti-obesidad;
25 agentes antihipertensivos y supresores del apetito.

Ejemplos de agentes antidiabéticos adecuados para uso en combinación con el compuesto de la presente invención incluyen biguanidas (por ejemplo, metformina o fenformina), inhibidores de

glucosidasa (por ejemplo, acarbosa o miglitol), insulinas (que incluye insulina secretagoga o insulina sensibilizante), meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida, gliclazida, clorpropamida y 5 glipizida), combinaciones de biguanida/gliburida (por ejemplo, Glucovance®), tiazolidinadionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas PPAR-alfa, agonistas PPAR-gama, agonistas duales PPAR alfa/gama, inhibidores de fosforilasa glicogén, inhibidores de proteína de unión de ácido 10 graso (aP2), péptido similar a glucagón - 1 (GLP-I) u otros agonistas del receptor GLP-I, e inhibidores de petidasa IV dipeptidilo (DPP4).

Se cree que el uso del compuesto de la fórmula I en combinación 15 con por lo menos uno o más de otros agentes antidiabéticos proporciona antihiperglucemia que resulta mayor que el posible de cada uno de estos medicamentos solos y mayor que el aditivo combinado que produce efectos anti-hiperglucémicos mediante estos medicamentos.

20 Otras tiazolidinadionas adecuadas incluyen MCC-555 de Mitsubishi (descrita en la Patente U.S. No. 5,594,016), faraglitazar de Glaxo-Wellcome (GI- 262570), englitazona (CP-68722, Pfizer) o darglitazona (CP-86325, Pfizer, isaglitazona (MIT/J&J), 25 reglitazar (JTT-501) (JPNT/P&U), rivoglitazona (R-119702) (Sankyo/WL), liraglutida (NN-2344) (Dr. Reddy/NN), o (Z)-1,4-bis-4-[(3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-il-metil)]fenoxibut-2-eno (YM-440, Yamanouchi).

Los Ejemplos de agonistas PPAR-alfa, agonistas PPAR-gamma y agonistas duales PPAR alfa/gamma incluyen muraglitazar, peliglitazar, tesaglitazar AR- HO39242 Astra/Zeneca, GW-501516 (Glaxo- Wellcome), KRP297 (Kyorin Merck) así como también

5 aquellas descritas por Murakami et al, "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation- Activated Receptor Alfa (PPAR alfa) y PPAR gamma. Effect on PPAR alfa Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes, 47, 1841-1847 (1998), WO 01/21602 y en la

10 Patente U.S 6,653,314, la descripción de la cual se aquí como referencia, empleando las dosificaciones establecidas aquí, cuyos compuestos designados como se prefiere se prefieren para uso aquí.

15 Los inhibidores aP2 adecuados incluyen aquellos descritos en la Solicitud U.S. Serie No. 09/391,053, presentada en Septiembre 7, 1999, y en la Solicitud U.S. Serie No. 09/519,079, presentada en Marzo 6, 2000, empleando dosificaciones como se establece aquí.

20 Los inhibidores DPP4 adecuados incluyen aquellos descritos en la WO 99/38501, WO 99/46272, WO 99/67279 (PROBIODRUG), WO 99/67278 (PROBIODRUG), WO 99/61431 (PROBIODRUG), NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-

25 pirrolidina) (Novartis) como se describe por Hughes et al, Biochemistry, 38(36), 11597-11603, 1999, TSL-225 (ácido triptofil- 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico (descrito por Yamada et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8 (1998) 1537-1540), 2-cianopirrolididas y 4-cianopirrolididas, como se describe por Ashworth et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett., Vol. 6,

No. 22, pp. 1163-1166 y 2745-2748 (1996), los compuestos descritos en la Solicitud U.S. Serie No. 10/899,641, WO 01/68603 y la Patente U.S. 6,395,767, empleando las dosificaciones como se establece en las referencias anteriores.

5

Otras meglitinidas adecuadas incluyen nateglinida (Novartis) o KAD 1229 (PF/Kissei).

Ejemplos de agentes antihiper glucémicos adecuados para uso en
10 combinación con el compuesto de la presente invención incluyen péptido similar glucagón 1 (GLP-I) tal como amida GLP-1(1-36), amida GLP-1(7-36), GLP-1(7-37) (como se describe en la Patente U.S. No. 5,614,492), así como también exenatida (Amylin/Lilly), LY-315902 (Lilly), MK- 0431 (Merck), liraglutida (NovoNordisk),
15 ZP- 10 (Zealand Pharmaceuticals A/S), CJC-1131 (Conjuchem Inc), y los compuestos descritos en WO 03/033671.

Ejemplos de agentes hipolipidérmicos/reductores de lípido adecuados para uso en combinación con el compuesto de la presente
20 invención incluyen uno o más inhibidores MTP, inhibidores de reductasa HMG CoA, inhibidores de sintetasa escualeno, derivados de ácido fíbrico, inhibidores ACAT, inhibidores lipoxigenasa, inhibidores de absorción de colesterol, inhibidores co-transportadores de Na^+ ileal/ácido de bilis, sobrerreguladores de
25 la actividad del receptor LDL, secuestrantes de ácido de bilis, proteína de transferencia de éster colesterol (por ejemplo, inhibidores CETP, tal como torcetrapib (CP-529414, Pfizer) y JTT-705 (Akros Pharma)), agonistas PPAR (como se describió anteriormente) y/o ácido nicotínico y sus derivados.

Los inhibidores MTP que se pueden emplear como se describió anteriormente incluyen aquellos descritos en la Patente U.S. No. 5,595,872, la Patente U.S. No. 5,739,135, la Patente U.S. No. 5,712,279, la Patente U.S. No. 5,760,246, la Patente U.S. No. 5,827,875, la Patente U.S. No. 5,885,983 y la Patente U.S. No. 5,962,440.

Los inhibidores de reductasa HMG CoA que se pueden emplear en combinación con uno o más compuesto de la fórmula I incluyen mevastatina y los compuestos relacionados, como se describe en la Patente U.S. No. 3,983,140, lovastatina (mevinolin) y los compuestos relacionados, como se describe en la Patente U.S. No. 4,231,938, pravastatina y los compuestos relacionados, tal como descritos en la Patente U.S. No. 4,346,227, simvastatina y los compuestos relacionados, como se describe en la Patente U.S. Nos. 4,448,784 y 4,450,171. Otros inhibidores de reductasa HMG CoA que se pueden emplear aquí incluyen, pero no se limitan a, fluvastatina, descritos en la Patente U.S. No. 5,354,772, cerivastatina, como se describe en la Patente U.S. Nos. 5,006,530 y 5,177,080, atorvastatina, como se describe en la Patente U.S. Nos. 4,681,893, 5,273,995, 5,385,929 y 5,686,104, atavastatina (nisvastatina de Nissan/Sankyo (NK- 104)), como se describe en la Patente U.S. No. 5,011,930, visastatina (Shionogi-Astra/Zeneca (ZD-4522)), como se describe en la Patente U.S. No. 5,260,440, y compuestos estatina relacionados descritos en la Patente U.S. No. 5,753,675, análogos pirazol de los derivados mevalonolactona, como se describe en la Patente U.S. No. 4,613,610, análogos indeno de los derivados mevalonolactona, como se describe en la

Solicitud PCT WO 86/03488, 6-[2-(sustituido-pirrol-1-il)-alquil]piran-2-onas y sus derivados, como se describe en la Patente U.S. No. 4,647,576, Searle's SC-45355 (un derivado de ácido pentanodioico 3-sustituido) dicloroacetato, análogos de
5 imidazol de mevalonolactona, como se describe en Solicitud PCT WO 86/07054, derivados de ácido 3-carboxi-2-hidroxi-propano-fosfónico, como se describe en Patente Francesa No. 2,596,393, 2,3-pirrol disustituido, derivados de furano y tiofeno, como se describe en la Solicitud de Patente Europea No. 0221025, análogos
10 naftilo de mevalonolactona, como se describe en la Patente U.S. No. 4,686,237, octahidronaftalenos, tal como los descritos en la Patente U.S. No. 4,499,289, análogos ceto de mevinolina (lovastatin), como se describe en la Solicitud de Patente Europea No.0142146 A2, y derivados quinolina y piridina, como se describe
15 en la Patente U.S. No. 5,506,219 y 5,691,322.

Los agentes hopolipidémicos preferidos son pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atavastatina y ZD-4522.

20 En adición, los compuestos de ácido fosfínico útiles en inhibir la reductasa HMG CoA, tal como aquellos descritos en GB 2205837, son adecuados para uso en combinación con el compuesto de la presente invención.

25 Los inhibidores de sintetasa escualeno adecuado para uso aquí incluyen, pero no se limitan a, α -fosfono-sulfonatos descritos en la Patente U.S. No. 5,712,396, aquellos descritos por Biller et al, J. Med. Chem., 1988, Vol. 31, No. 10, pp. 1869-1871, que

incluye isoprenoid (fosfinil-metil)fosfonatos, así como también otros inhibidores de sintetasa escualeno conocidos, por ejemplo, como se describe en la Patente U.S. No. 4,871,721 y 4,924,024 y en Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M., y Poulter, CD., Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40 (1996).

En adición, otros inhibidores de sintetasa escualeno adecuados para use aquí incluyen los pirofosfatos terpenoides descritos por P. Ortiz de Montellano et al, J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249, el análogo A difosfato de farnesilo y análogos de pirofosfato prescualeno (PSQ-PP) como se describe por Corey y Volante, J. Am. Chem. Soc, 1976, 98, 1291-1293, fosfinilfosfonatos reportados por McClard, R. W. et al., J.A.C.S., 1987, 109, 5544 y ciclopropanos reportados por Capson, T.L., PhD dissertation, Junio, 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah, Abstract, Table of Contents, pp 16, 17, 40-43, 48-51, Summary.

Los derivados de ácido fíbrico que se pueden emplear en combinación con el compuesto de la fórmula I incluyen fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato y similares, probucol, y los compuestos relacionados, como se describe en la Patente U.S. No. 3,674,836, probucol y gemfibrozil son los preferidos, secuestrantes de ácido de bilis, tal como colestiramina, colestipol y DEAE-Sephadex (Secholex®, Policexide®), así como también lipostabil (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (un derivado de etanolamina N-sustituido), imanixil (HOE-402), tetrahidrolipstatina (THL), istigmastanilfosforilcolina (SPC, Roche), aminociclodextrina (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (derivado azuleno), melinamida (Sumitomo),

Sandoz 58-035, Ciamida Americana CL-277,082 y CL-283,546 (derivados de urea disustituidos), ácido nicotínico, acipimox, acifran, neomicina, ácido p-aminosalicílico, aspirina, derivados de poli(dialilmetilamina), tal como los descritos en la Patente U.S. No. 4,759,923, amina cuaternaria poli(cloruro de dialildimetilamonio) e ionenos, tales como los descritos en la Patente U.S. No. 4,027,009, y otros agentes que reducen el colesterol en el suero conocidos.

El inhibidor ACAT que se puede emplear en combinación con el compuesto de la fórmula I incluye aquel descrito en Drugs of the Future 24, 9-15 (1999), (Avasimibe); "The ACAT inhibitor, Cl-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi et al, Atherosclerosis (Shannon, Irel). (1998), 137(1), 77-85; "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16(1), 16-30; "RP 73163: a bioavailable alquilsulfinyl-difenilimidazole ACAT inhibitor", Smith, C, et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(1), 47-50; "ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause et al, Editor(s): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Manfred A., Inflammation: Mediators Pathways (1995), 173-98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.; "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic et al., Curr. Med. Chem. (1994), 1(3), 204-25; "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first

agua-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", Stout et al, Chemtracts: Org. Chem. (1995), 8(6), 359-62, o TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd).

El hipolipidémico puede ser un sobrerregulador de la actividad del receptor LD2, tal como 1(3H)-isobenzofuranona, 3-(13-hidroxi-10-oxotetradecil)-5,7-dimetoxi-(MD-700, Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) y cholestan-3-ol,4-(2-propenil)-(3a,4a,5a)-(LY295427, Eli Lilly).

Ejemplos del inhibidor de absorción del colesterol adecuado para uso en combinación con el compuesto de la invención incluyen SCH48461 (Schering-Plough), así como también aquellos descritos en Atherosclerosis 115, 45-63 (1995) y J. Med. Chem. 41, 973 (1998).

Ejemplos de inhibidores cotransportadores de Na⁺ ileales/ácido de bilis adecuados para uso en combinación con el compuesto de la invención incluyen compuestos como se describe en Drugs of the Future, 24, 425-430 (1999).

Los inhibidores de lipoxigenasa que se pueden emplear en combinación el compuesto de la fórmula I incluyen inhibidores 15-lipoxigenasa (15-LO), tal como derivados de benzimidazol, como se describe en WO 97/12615, inhibidores 15-LO, como se describe en WO 97/12613, isotiazolonas, como se describe en WO 96/38144, e

inhibidores 15-LO, como se describe por Sendobry et al "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxígenoase inhibitor lacking significant antioxidant properties", Brit. J. Pharmacology (1997) 120, 1199-5 1206, y Cornicelli et al, "15-Lipoxígenoase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", Current Pharmaceutical Design, 1999, 5, 11-20.

Ejemplos de agentes antihipertensivos adecuados para uso en 10 combinación con el compuesto de la presente invención incluyen bloqueadores beta adrenérgicos, bloqueadores de canal de calcio (tipo L y tipo T; por ejemplo diltiazem, verapamil, nifedipina, amlodipina y mibefradil), diuréticos (por ejemplo, clorotiazida, hidrociorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, 15 bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzotiazida, tricrinafen de ácido etacrínico, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtreneno, amilorida, espironolactona), inhibidores renina, inhibidores ACE (por ejemplo, captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, 20 ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), antagonistas del receptor AT-I (por ejemplo, losartan, irbesartan, valsartan), antagonistas del receptor ET (por ejemplo, sitaxsentan, atrsentan y compuestos descritos en la Patente U.S. Nos. 5,612,359 y 6,043,265), antagonista ET/AII dual 25 (por ejemplo, compuestos descritos en WO 00/01389), inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP), inhibidores de vasopepsidasa (inhibidores NEP-ACE duales) (por ejemplo, omapatrilat y gemopatrilat), y nitratos.

Ejemplos de agentes anti-obesidad adecuados para uso en combinación con el compuesto de la presente invención incluyen un agonista beta 3 adrenérgico, un inhibidor lipasa, un inhibidor de retoma de serotonina (y dopamina), un fármaco beta del receptor tiroide, agonistas 5HT2C, (tal como Arena APD-356); antagonistas MCHR1 tal como Synaptic SNAP-7941 y Takeda T-226926, agonistas del receptor melanocortin (MC4R), antagonistas del receptor de la hormona que concentra melanina (MCHR) (tal como Synaptic SNAP-7941 y Takeda T-226926), moduladores del receptor galanina, antagonistas orexin, agonistas CCK, antagonistas NPY1 o NPY5, modulares NPY2 y NPY4, agonistas del factor de liberación de corticotropina, moduladores del receptor-3 de histamina (H3), inhibidores 11-beta-HSD-1, modulares del receptor adinopectina, inhibidores de la retoma de monoamina o agentes de liberación, un factor neurotrófico ciliar (CNTF, tal como AXOKINE® by Regeneron), BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), moduladores del receptor leptina y leptina, antagonistas del receptor 1 canabinoide (tal como SR-141716 (Sanofi) o SLV- 319 (Solvay)), y/o un agente anoréctico.

Los agonistas beta 3 adrenérgicos que se pueden emplear opcionalmente en combinación con el compuesto de la presente invención incluyen AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), o CP331648 (Pfizer,) u otros agonistas conocidos beta 3, como se describe en la Patente U.S. Nos. 5,541,204, 5,770,615, 5,491,134, 5,776,983 y 5,488,064.

Los Ejemplos de inhibidores lipasa que se pueden emplear opcionalmente en combinación con compuesto de la presente

invención incluyen orlistat o ATL-962 (Alizyme).

El inhibidor de retoma de serotonina (y dopamina) (o agonistas del receptor de serotonina) que se pueden emplear opcionalmente
5 en combinación con un compuesto de la presente invención pueden ser BVT-933 (Biovitrum), sibutramina, topiramato (Johnson & Johnson) o axokina (Regeneron).

Ejemplos de los compuestos beta del receptor tiroide que se
10 pueden emplear opcionalmente en combinación con el compuesto de la presente invención incluyen ligandos del receptor tiroide, tal como aquellos descritos en WO 97/21993 (U. CaI SF), WO 99/00353 (KaroBio) y WO 00/039077 (KaroBio).

15 Los inhibidores de retoma de monoamina que se pueden emplear opcionalmente en combinación con el compuesto de la presente invención incluyen fenfluramina, dexfenfluramina, fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, clorfentermina, cloforex, clortermina, picilorex, sibutramina, dexamfetamina, fentermina,
20 fenilpropanolamina o mazindol.

El agente anoréctico que se puede emplear opcionalmente en combinación con el compuesto de la presente invención incluye topiramato (Johnson & Johnson), dexamfetamina, fentermina,
25 fenilpropanolamina o mazindol.

Las patentes mencionadas anteriormente y solicitudes de patente se incorporan aquí como referencia.

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con el compuesto de la presente invención se pueden utilizar, por ejemplo, en aquellas cantidades indicadas en el Desk Reference del médico, como en las patentes establecidas
5 anteriormente o como se determina de otra forma por una persona medianamente versada en la técnica.

10

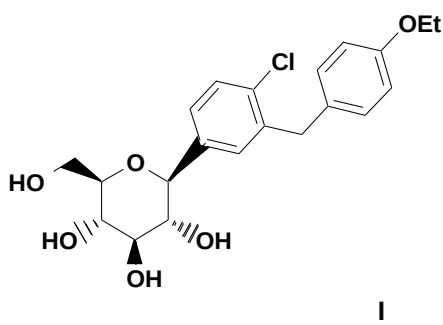
15

20

25

Divisional de la solicitud 08.136.743 B

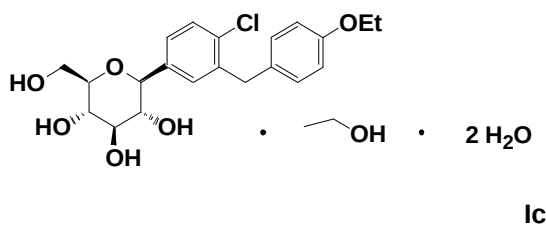
5 1. Una estructura cristalina de un compuesto de formula I



seleccionado del grupo que consiste de EtOH (forma SA-1),
 estructura de etilenglicol (EG) (forma SB-2), estructura de 1:2
 L-prolina (forma 3), estructura de 1:1 L-prolina (forma 6), y
 10 estructura de 1:1 hemihidrato L- prolina (forma H.5-2).

2. La estructura cristalina de la reivindicación 1, en forma
 sustancialmente pura.

15 3. La estructura cristalina EtOH (forma SA-1) de acuerdo con
 la reivindicación 1 o 2 que tiene la formula 1c



4. La estructura cristalina EtOH (forma SA-1) de acuerdo con la
 20 reivindicación 3 caracterizado por uno o más de los parámetros de
 unidad de celda sustancialmente iguales a los siguientes:

Dimensiones de celda:

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

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

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

5 $\alpha = - \text{ grados}$

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

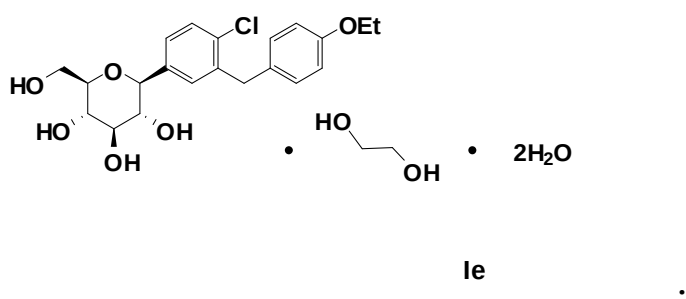
$\gamma = - \text{ grados}$

grupo espacio = $P2_1$

Moléculas/unidad asimétrica 1

10 en donde la medición de dicha estructura cristalina es a -50°C y la cual se caracteriza por las coordenadas atómicas fraccionales sustancialmente como se muestra en la tabla 6.

5. La estructura cristalina EG (forma SB-1) de acuerdo con la
15 reivindicación 1 o 2 que tiene la formula 1e



6. La estructura cristalina EG (SB-2) de acuerdo con la
reivindicación 5
20 caracterizado por uno o más de los parámetros de unidad de celda sustancialmente iguales a los siguientes:

Dimensiones de celda:

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

25 $b = 4.7443(1) \text{ \AA}$

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

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

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

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

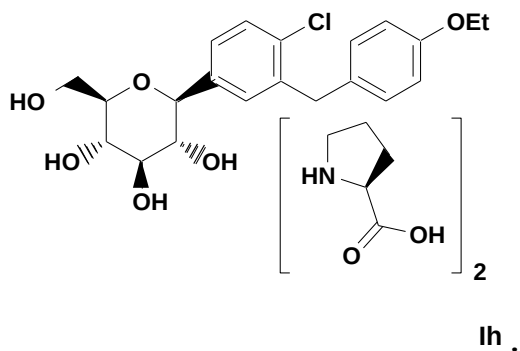
5 Grupo espaciado $P2_12_12_1$

Moléculas/ unidad asimétrica 1

en donde la medición de dicha estructura cristalina es a temperatura ambiente y se caracteriza por las coordenadas atómicas fraccionales sustancialmente como se muestra en la tabla

10 10.

7. La estructura cristalina del complejo 1:2 L-prolina forma 3 de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 que tiene la formula Ih



15

8. La estructura cristalina del complejo 1:2 L-prolina Ih forma 3 de acuerdo con la reivindicación 7 caracterizado por uno más de los siguientes:

20 Dimensiones de celda (a -60°C):

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

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

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

$$\alpha = 95.94 \text{ grados}$$

$\beta = 99.22$ grados

$\gamma = 90$ grados

Grupo espaciado = P_1

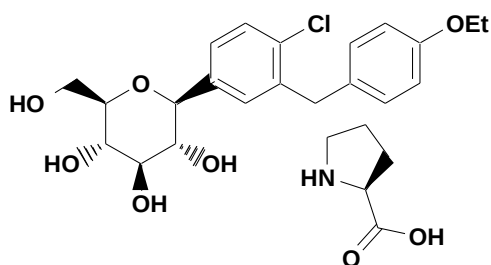
Moléculas/unidad asimétrica 4

5 caracterizado por las coordenadas atómicas fraccionales como se muestran 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 , $17.2 \pm$
10 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
15 insignificante hasta 150°C o como se muestra en la Figura 16.

9. La estructura cristalina del complejo 1:1 L-prolina forma 6 de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 que tiene la estructura li



li .

20 10. La estructura cristalina del complejo 1:1 L-prolina li forma 6 de acuerdo con la reivindicación 9 caracterizado por uno o más de los siguientes:

Dimensiones de celda (a -40°C):

$$a = 11.441(1) \text{ \AA}$$

$$b = 10.235(1) \text{ \AA}$$

$$c = 45.358(1) \text{ \AA}$$

$$5 \quad \alpha = 90 \text{ grados}$$

$$\beta = 90 \text{ grados}$$

$$\gamma = 90 \text{ grados}$$

grupo espaciado = $P2_12_12_1$

Moléculas/unidad asimétrica 2

10 caracterizado por las coordenadas atómicas fraccionales como se muestra en la tabla 16A;

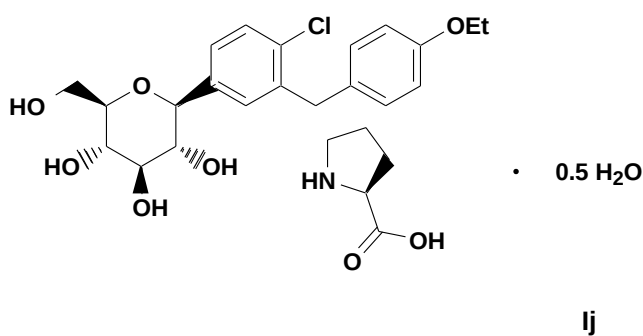
un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende valores 2θ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) seleccionados del grupo que consiste de

15 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

20 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.

11. La estructura cristalina de complejo hemihidrato 1:1 L-prolina forma H.5-2 de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 que
25 tiene la formula Ij:



12. La estructura cristalina de complejo hemihidrato 1:1 L-prolina Ij forma H.5-2 de acuerdo con la reivindicación 11
5 caracterizado por uno o más de los siguientes:

Dimensiones de celda (a -40°C):

a = 11.539(1) Å

b = 10.199(1) Å

10 c = 23.183(1) Å

α = 103.96 grados

β = 97.16 grados

γ = 90.25 grados

Grupo espaciado = P_1

15 Moléculas/unidad asimétrica 4

caracterizada por las coordenadas atómicas fraccionales como se muestra en la tabla 18;

un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende valores 2θ (CuK α λ = 1.5418 Å) seleccionados del grupo que consiste de

20 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 figure 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.

5

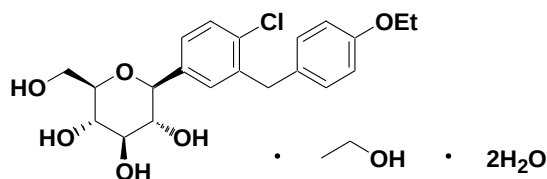
13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de una estructura cristalina tal como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y un portador farmacéuticamente aceptable o diluyente.

10

14. Un método para tratar diabetes, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retraso de cicatrización de heridas, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperinsulinemia, niveles sanguíneos elevados de ácidos grasos o glicerol, hiperlipidemia, dislipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, Síndrome X, complicaciones diabéticas, aterosclerosis o hipertensión, o para incrementar los niveles de lipoproteína de densidad alta en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de la estructura cristalina tal como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1-12.

20

15. Un proceso para preparar una estructura cristalina de la formula Ic



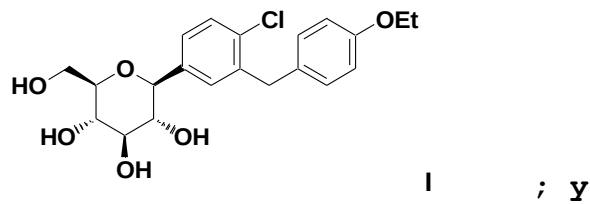
25

Ic

tal como se definió en las reivindicaciones 3 o 4

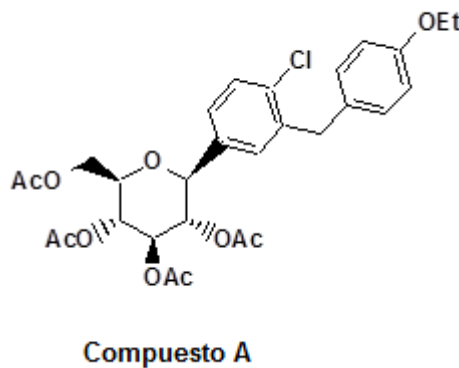
que comprende

a) proporcionar el compuesto I de la estructura



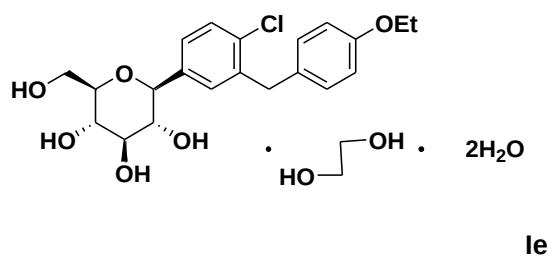
b) disolver el compuesto I en etanol mientras se enfría a una temperatura dentro del rango de aproximadamente -10 a aproximadamente -30°C para formar el compuesto cristalino Ic.

16. El proceso tal como se definió en la reivindicación 15 que incluye la etapa de formar el compuesto I al disolver el compuesto A de la estructura



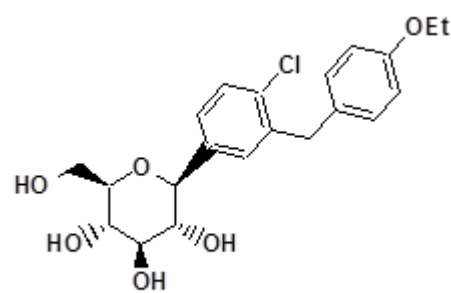
en un alcohol acuoso y una base acuosa al calentar hasta hervir y luego neutralizar con ácido para formar el compuesto Ic.

15 17. Un proceso para preparar la estructura Ie del etilenglicol de forma SB-2



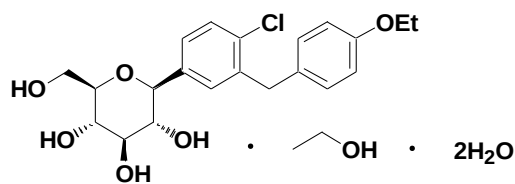
tal como se definió en las reivindicaciones 5 o 6

que comprende
disolver el compuesto I de la estructura



Compuesto I

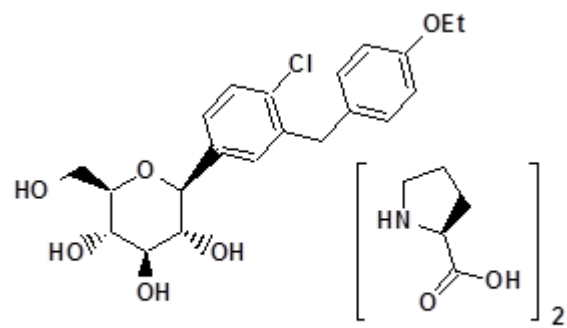
en etilenglicol acuoso para formar una solución, y agregar
5 semillas del cristal de la formula Ic (forma SA-1)



Ic

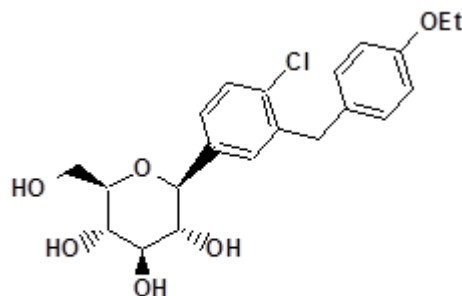
o cristales del dihidrato de etilenglicol Id forma SB-1 para
formar cristales de la estructura de etilenglicol (forma SB-2),
Ie.

10
18. Un proceso para la preparación del complejo de compuesto
cristalino 1:2 con L-prolina de la estructura Ih (forma 3)



Compuesto Ih

como se define en la reivindicación 7 o en la reivindicación 8,
15 que comprende las tapas de:
a) proporcionar el compuesto I de la estructura

**Compuesto I**

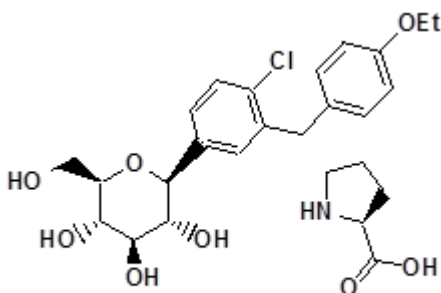
;

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

5 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

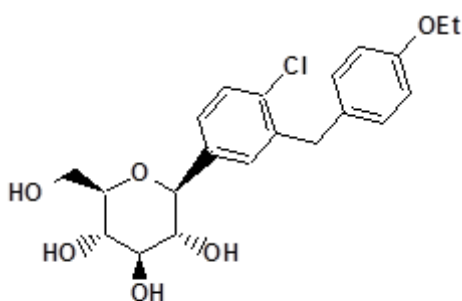
d) enfriar la solución resultante a aproximadamente la
10 temperatura ambiente para formar el compuesto Ih.

19. Un proceso para preparar el complejo de compuesto cristalino 1:1 con L prolina de la estructura Ii (forma 6)

**Compuesto Ii**

15 como se define en la reivindicación 9 o en la reivindicación 10, que comprende las etapas de:

a) proporcionar el compuesto I de la estructura

**Compuesto I**

;

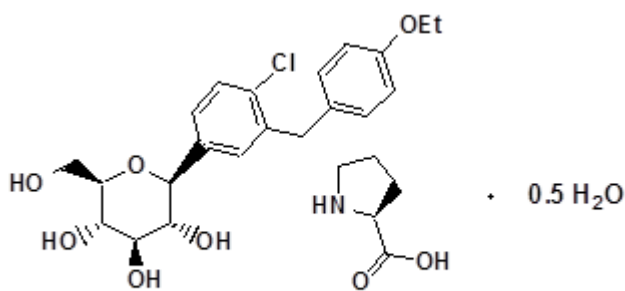
b) tratar una solución de compuesto I en un disolvente alcohol con una solución hervida de L-prolina en un disolvente alcohol/agua empleando aproximadamente cinco veces tanto el

5 compuesto I como L-prolina; y

c) enfriar la mezcla resultante para formar el compuesto Ii.

20. Un proceso para la preparación del hemihidrato cristalino del complejo 1:1 con L-prolina de la estructura Ij (forma H.5-2)

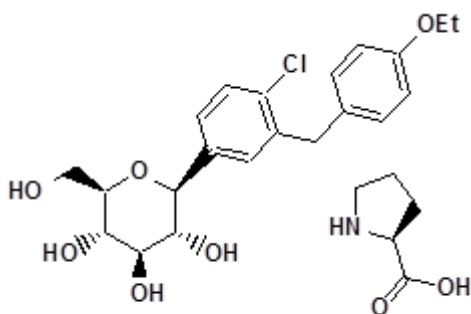
10 que tiene la estructura

**Compuesto Ij**

como se define en la reivindicación 11 o la reivindicación 12, que comprende las etapas de:

a) proporcionar cristales de semilla del complejo 1:1 con L-

15 prolina Ii

**Compuesto Ii**

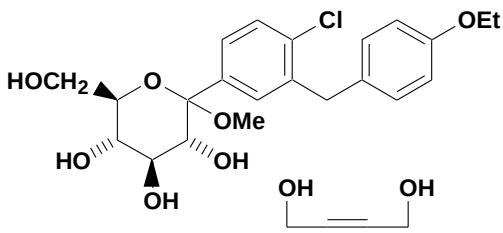
(estructura Ii, forma 6);

b) mezclar los cristales de semilla Ii, forma 6 con una solución enfriada de L-prolina y el compuesto I en un disolvente

5 alcohol/agua; y

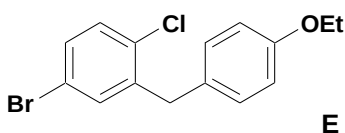
c) enfriar la mezcla resultante para formar el hemihidrato estructura Ij (forma H.5-2).

21. Un proceso para para preparar un compuesto de la estructura

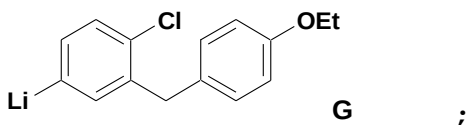
**If**

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

a) litiar un reactivo aromático E de la estructura

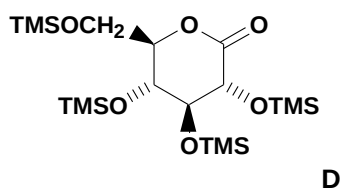
**E**

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

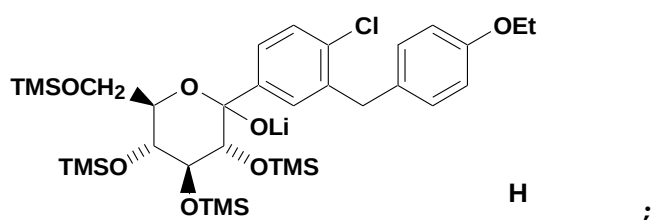
**G**

;

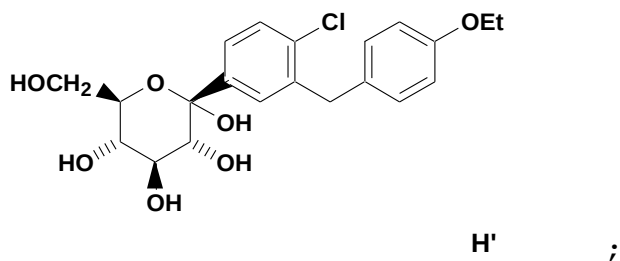
b) acoplar las especies anteriores G de anión litiadas con un reactivo de carbonilo D sustituido de la estructura



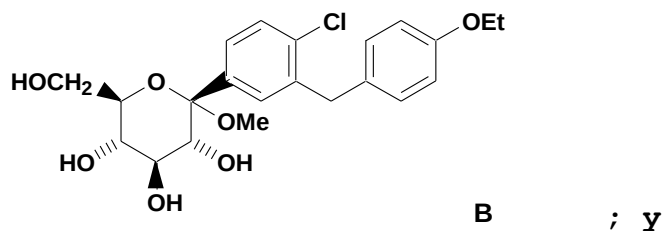
a temperaturas no criogénicas para formar un glicósido H de la estructura



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



10 que convierte el compuesto B



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.

15 22. El método de acuerdo con la reivindicación 21, en donde dicha etapa litante se desarrolla en una temperatura de aproximadamente -30°C a aproximadamente 20°C.

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

5

24. El método de acuerdo con la reivindicación 23, en donde dicho reactivo de litio se selecciona del grupo que consiste de n-BuLi, s-BuLi y t-BuLi.

10 25. El método de acuerdo con la reivindicación 21, en donde dicha etapa de acoplamiento se desarrolla a una temperatura de aproximadamente -30°C a aproximadamente -10°C .

15

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0507071 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

PODER OTORGADO POR BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

APOSTILLA

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:
SALLY B. HANSEN
3. QUIEN ACTÚA EN CALIDAD DE NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
4. LLEVA EL SELLO DE:
SALLY B. HANSEN, NOTARIO

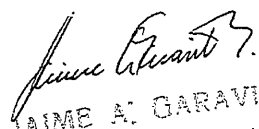
CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NUEVA JERSEY
6. EL 28 DE JUNIO DE 2007
7. POR BRADLEY ABELOW, TESORERO DE NUEVA JERSEY
8. N° A295716
9. SELLO (APARECE ADHERIDO SELLO DORADO)
10. FIRMA (FIRMADO) BRADLEY ABELOW

Texto en inglés y en español mediante el cual **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** domiciliada en Nueva York, Nueva York, otorga poder a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o OLGA GEORGETTE OTERO y/o RICARDO METKE y/o JUAN PABLO CONCHA**

Dado y suscrito el 30 de mayo de 2007

(Firmado) Anastasia P. Winslow, Senior Patent Counsel (Abogado de Patentes Senior)


JAIME A. GARAVITO B
TRADUCCION OFICIAL
según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0507071 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

Texto en inglés y en español mediante el cual el suscrito Notario certifica el 30 de mayo de 2007 la existencia legal de la sociedad **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** así como las funciones y firma de su representante autorizado Anastasia P. Winslow, Senior Patent Counsel (Abogado de Patentes Senior) para lo cual se basó en los documentos relacionados en inglés en el punto 6 de la certificación los cuales se traducen aquí al español, a saber:

Certificación suscrita por el Vicepresidente Senior y el Asesor Legal de Bristol-Myers Squibb Company el 7 de abril de 2007.

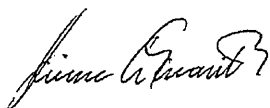
Certificado de Constitución Enmendado y Replanteado de Bristol-Myers Squibb Company fechado mayo 24, 2005.

[Firmado] SALLY B. HANSEN, Notario Público

[Sello en tinta que dice: "SALLY B. HANSEN. Notario Público de Nueva Jersey. Mi comisión vence el 6 de junio de 2010"]

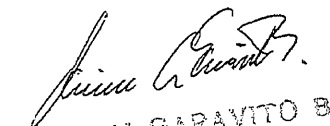
[Aparece sello realzado]

La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.



Jaime Armando Garavito Burgos
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia

BOGDM5 # 82106



JAIME A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res. 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 28TH DAY OF JUNE 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A295716
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow

PATENT & MARKETING

Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda
Av. 82 No. 10 - 82 8th Floor
Bogotá, Colombia

NIT: 860.068.840-3
Tel: +57 1 834 1500
Fax: +57 1 378 2211
www.bskenet.com

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciled in

Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543-4000 United States of America

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA**

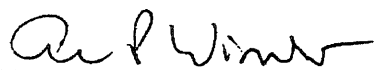
with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6Th floor, of Bogotá D. C., Colombia, a full and sufficient power of attorney to obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits, layout-designs and vegetal varieties; the registration of trademarks, denominations of origin, commercial names, trade emblems, slogans and domain names; its renewal, assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Processes of protection to the consumer, unfair competition, oppositions, cancellations, nullity, precautionary injunctions, infringement, granting of licenses, writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights. And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

I hereby ratify all actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in

On the 30 day of May of 2007

Signature of the person issuing the Power



Anastasia P. Winslow
Senior Patent Counsel

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciliada en

Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA**

con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; el registro de marcas, denominaciones de origen, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales y nombres de dominio; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Los procesos para la protección del consumidor, competencia desleal, oposiciones, cancelaciones, nulidades, medidas cautelares, infracciones, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del caso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado hasta el momento en los mismos asuntos, por cualquiera de los mencionados apoderados en representación de esta sociedad.

Dado y firmado en

A los 30 días del mes de mayo de 2007

Firma de la persona que firma el Poder

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 30 day of May
2007, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That Name of the person issuing the power
Anastasia P. Winslow
of legal age and domiciled in
Princeton, NJ USA
Address, city, state, country
set his hand on the foregoing document.
2. That the grantor is to me personally known and that he/she has
legal capacity to execute the instrument.
3. That the grantor has executed the foregoing document as
Senior Patent Counsel
Position of the person issuing the Power
of the judicial person **BRISTOL-MYERS SQUIBB
COMPANY**
4. That the judicial person **BRISTOL-MYERS SQUIBB
COMPANY**
having its home office in

Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543-4000 United States of America

is duly organized, has present legal existence and that the
purposes for which the power of attorney is granted are within
the scope of its corporate purposes.
5. That the grantor has in fact the referred to authority and that
his/her representation is legal.
6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the
following authentic documents for such purpose exhibited to me
and which I mention specifically, giving their dates and their
origin or source:
(Please indicate here the documents such as the articles of
incorporation, by laws or resolution from the Board of
Directors and their dates, on which the notary relied to
grant the certification)
- Certification executed by Sr. Vice President
and General Counsel of Bristol-Myers Squibb Company
on April 7, 2007
- Amended and Restated Certificate of Incorporation
of Bristol-Myers Squibb Company dated May 24, 2005

SALLY B. HANSEN
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires June 6, 2010

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 30 días del mes de mayo
de 2007, el suscrito Notario

DA FE

1. Que Anastasia P. Winslow
mayor y domiciliado en Princeton, NJ
Estados Unidos de América

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal
para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su
carácter de

Abogados de Patentes Senior
de la persona jurídica **BRISTOL-MYERS SQUIBB
COMPANY**
4. Que la persona jurídica **BRISTOL-MYERS SQUIBB
COMPANY**
con sede en

Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América

está legalmente constituida, que tiene existencia legal
actual y que el acto para el cual se otorga el poder está
comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que
ostenta y que ésta es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los
siguientes documentos auténticos que al efecto se me
exhibieron y que menciono específicamente con expresión
de sus fechas y de su origen o procedencia:
- Certificación suscrita por el Vicepresidente
Senior y el Asesor Legal de Bristol-Myers
Squibb Company el 7 de abril de 2007.
- Certificado de Constitución Enmendado y
Replanteado de Bristol-Myers Squibb
Company fechado el 4 de mayo de 2005.

El Notario Público