

Brigard & Castro
BOGOTÁ - COLOMBIA

PODER

Yo (nosotros), **KARYOPHARM THERAPEUTICS INC.**

domiciliado(s) en 85 Wells Ave., 2nd Floor Newton, MA 02459, US.

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

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

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciliado(s) en la calle 70A No. 4-41, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy 13 de March 2017

Firma

Nombre
Cargo

Christopher B. Primiano
Karyopharm Therapeutics Inc.
SVP. Operations, Business Development
& General Counsel

POWER OF ATTORNEY

I (We), **KARYOPHARM THERAPEUTICS INC.**

domiciled 85 Wells Ave., 2nd Floor Newton, MA 02459, US.

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

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

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciled in calle 70A No. 4-41, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in

this 13 day of March 2017

Signature

Name
Title

Christopher B. Primiano
Karyopharm Therapeutics Inc.
SVP. Operations, Business Development
& General Counsel

**DOCUMENT OF ASSIGNMENT OF
PATENT APPLICATION**

ASSIGNMENT

The Undersigned Austad, Brian Clinton; Roe, David, G.;

acting as inventors

of Colombian Patent Application No.

Titled: POLYMORPHS OF SELINEXOR

with domicile in 170 Mitchell G. Drive, Tewksbury, MA 01876, US; 143 Academy Place, Rockwood, ON N0B 2K0, CA; respectively,

hereby declare that they assign all rights of ownership as well as all rights and privileges relating thereto without exception over the following patent in Colombia No.

Titled: POLYMORPHS OF SELINEXOR

to **KARYOPHARM THERAPEUTICS INC.**

domiciled in 85 Wells Ave., 2nd Floor Newton, MA 02459, US.

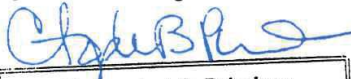
The assignors and the assignee sign this document as proof of their acceptance of the assignment.

Given and signed on the 17th day of MARCH of 2017

Signature of Assignor
Austad, Brian Clinton

Signature of Assignor
Roe, David, G.

Signature of Assignee


Christopher B. Primiano
Karyopharm Therapeutics Inc.
SVP. Operations, Business Development
& General Counsel

**DOCUMENTO DE TRASPASO DE
SOLICITUD DE PATENTE**

CESIÓN

Los Suscritos Austad, Brian Clinton; Roe, David, G.;

en calidad de inventores

de la solicitud de patente en Colombia No.

Titulada: POLIMORFOS DE SELINEXOR

con domicilio en 170 Mitchell G. Drive, Tewksbury, MA 01876, US; 143 Academy Place, Rockwood, ON N0B 2K0, CA; respectivamente,

declaran por el presente documento que ceden todos los derechos de propiedad que le correspondan, así como las prerrogativas, sin excepción alguna, sobre la siguiente solicitud de patente en Colombia No.

Titulada: POLIMORFOS DE SELINEXOR

a **KARYOPHARM THERAPEUTICS INC.**

domiciliada en 85 Wells Ave., 2nd Floor Newton, MA 02459, US.

Los cedentes y el cesionario firman este documento como prueba de su aceptación de la cesión.

Dado y firmado a los _____ días del mes de _____ de 2017

Firma del Cedente
Austad, Brian Clinton

Firma del Cedente
Roe, David, G.

Firma del Cesionario

**DOCUMENT OF ASSIGNMENT OF
PATENT APPLICATION**

ASSIGNMENT

The Undersigned Austad, Brian Clinton; Roe, David, G.;

acting as inventors

of Colombian Patent Application No.

Titled: POLYMORPHS OF SELINEXOR

with domicile in 170 Mitchell G. Drive, Tewksbury, MA 01876, US; 143 Academy Place, Rockwood, ON N0B 2K0, CA; respectively,

hereby declare that they assign all rights of ownership as well as all rights and privileges relating thereto without exception over the following patent in Colombia No.

Titled: POLYMORPHS OF SELINEXOR

to **KARYOPHARM THERAPEUTICS INC.**

domiciled in 85 Wells Ave., 2nd Floor Newton, MA 02459, US.

The assignors and the assignee sign this document as proof of their acceptance of the assignment.

Given and signed on the 16 day of March of 2002017

Signature of Assignor
Austad, Brian Clinton

Signature of Assignor
Roe, David, G.

Signature of Assignee
Christopher B. Primiano
Karyopharm Therapeutics Inc.
SVP, Operations, Business Development
& General Counsel

**DOCUMENTO DE TRASPASO DE
SOLICITUD DE PATENTE**

CESIÓN

Los Suscritos Austad, Brian Clinton; Roe, David, G.;

en calidad de inventores

de la solicitud de patente en Colombia No.

Titulada: POLIMORFOS DE SELINEXOR

con domicilio en 170 Mitchell G. Drive, Tewksbury, MA 01876, US; 143 Academy Place, Rockwood, ON N0B 2K0, CA; respectivamente,

declaran por el presente documento que ceden todos los derechos de propiedad que le correspondan, así como las prerrogativas, sin excepción alguna, sobre la siguiente solicitud de patente en Colombia No.

Titulada: POLIMORFOS DE SELINEXOR

a **KARYOPHARM THERAPEUTICS INC.**

domiciliada en 85 Wells Ave., 2nd Floor Newton, MA 02459, US.

Los cedentes y el cesionario firman este documento como prueba de su aceptación de la cesión.

Dado y firmado a los 16 días del mes de March de 2002017

Firma del Cedente
Austad, Brian Clinton

Firma del Cedente
Roe, David, G.

Firma del Cesionario

E. S. D.

RESPUESTA A EXAMEN DE FORMA-ART 39

De manera respetuosa me permito expresar que, contrario a la objeción del examinador, las reivindicaciones 1 a 32 se encuentra correctamente caracterizada como una **composición farmacéutica** al definir el cristal del compuesto activo como componente específico y su característica técnica esencial. Esto, con base en la **GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCIÓN Y MODELO DE UTILIDAD** de su despacho, la cual indica que:

“Si bien la reivindicación independiente debe especificar todas las características esenciales necesarias para definir la invención, no es necesario que mencione las características que estén implícitas.

(...)

Si, por ejemplo, la característica técnica esencial de la composición es el compuesto activo, el examinador no deberá requerir que se mencionen también otras características estructurales.”.

Con base en lo anterior, se puede inferir no es necesario que se mencionen otras características de la composición, como lo sugiere el examinador, puesto que éstas se encuentran implícitas.

Además, me permito resaltar que las características técnicas esenciales de la **composición** de la reivindicación 1 son:

- i) **la forma cristalina única A del compuesto activo** representado por la fórmula I, y
- ii) **la distribución del tamaño de partícula** de una de las formas cristalinas del compuesto activo.

Las anteriores características esenciales de la invención se encuentran debidamente definidas en la reivindicación 1 y están soportadas como se indica a continuación:

*“(...) una **composición** que comprende partículas de la Forma cristalina única A **con una distribución de tamaños de partícula lista para su formulación como una composición farmacéutica** (p. ej., biodisponibilidad oral a pesar de no poderse disolver con facilidad y/o exhibir unas propiedades de flujo satisfactorias).”*

(Descripción, página 12, líneas 10 – 15)

Adicionalmente, me permito precisar que esta reivindicación (reivindicación 1) fue restringida, de manera que se indican los picos de difracción de la forma cristalina A.

De acuerdo a los anteriores argumentos, el objeto de la reivindicación 1 se puede sintetizar como una **composición farmacéutica** que comprende **partículas de la forma cristalina A con determinados tamaños de partícula.**

Incluso, es importante destacar que las nombradas características técnicas de la composición reclamada son fundamentales para diferenciar la presente invención del arte previo, teniendo en cuenta que son éstas las que le proporcionan la ventaja al compuesto activo de estar **“listo para la formulación como una composición farmacéutica”**, como se indica en la Descripción, página 12, líneas 10 – 15. Es por esto que, como el examinador puede notar, las figuras de la invención se refieren en su totalidad a la descripción de estas características.

Por lo tanto, consideramos que la composición reclamada en la reivindicación 1 se encuentra claramente definida de acuerdo a sus características técnicas esenciales y que cumple con todos los requisitos para la evaluación de su patentabilidad.

Ahora bien, respecto a la objeción sobre las reivindicaciones 37, 46, 50 y dependientes, inicialmente me permito indicar que las reivindicaciones 38 – 40, 47 – 49 y 51 – 54 fueron canceladas del pliego reivindicatorio. Además:

- la reivindicación 37 (ahora reivindicación 30) se modificó de tal manera que define 20 picos del patrón de difracción de rayos X en polvo (DRXP) basados en la divulgación de la descripción de la presente solicitud (página 134),
- la reivindicación 46 (ahora reivindicación 36) fue modificada para incluir la materia reclamada en la anterior reivindicación 49,
- la reivindicación 50 (ahora reivindicación 37) fue modificada para incluir la materia reclamada en la anterior reivindicación 54.

Con base en las anteriores modificaciones, consideramos que las formas cristalinas objeto de las reivindicaciones objetadas, se encuentran caracterizadas de acuerdo a los requerimientos del examinador.

En lo que corresponde al comentario sobre las reivindicaciones 55 y 56, me permito aclarar que el alcance de la reivindicación 55 (ahora reivindicación 38) es diferente al de la reivindicación 56 (ahora reivindicación 39) en cuanto al orden en el cual los pasos de “enfriamiento” y “adición de agua” se llevan a cabo. Mientras que la reivindicación 38 indica que la segunda suspensión debe ser enfriada primero y después se agregue el agua, la reivindicación 39 indica que el agua debe ser añadida a la segunda suspensión primero y después la segunda suspensión debe ser enfriada. Por lo cual, en ningún caso se está repitiendo materia en estas reivindicaciones.

Por último, de manera respetuosa me permito disentir de la conclusión del examinador respecto a que es incorrecta la redacción de las reivindicaciones 57 y 58 (ahora reivindicaciones 40 y 41), puesto que éstas corresponden a una modalidad de los métodos definidos en las reivindicaciones 38 y 39 conocida como falsa dependencia, en este caso, definiendo la característica del tamaño de partícula de las partículas mencionadas en las reivindicaciones 38 y 39, lo cual es permitido de acuerdo a la legislación actual.

Como resultado de las consideraciones aquí abordadas, se concluye que la totalidad de la materia que conforma la presente divulgación cumple a cabalidad con lo establecido por la legislación vigente, razón por la que solicito sean retiradas las respectivas objeciones y, consecuentemente, se proceda a continuar con el trámite de la presente solicitud.

Anexos

- i. Nuevo pliego reivindicatorio.

Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

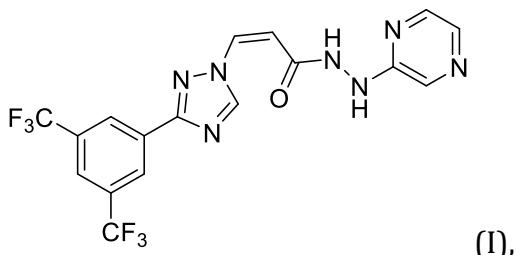
T.P. No. 57.492 del C.S.J.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 – 41

REIVINDICACIONES

1. Una composición, que comprende partículas de una forma cristalina única de un compuesto representado por la Fórmula estructural I:



donde la forma cristalina única es la Forma A y se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 4.4° , 13.1° , 15.8° , 18.2° , 19.9° , 20.3° , 21.3° , 22.0° , 23.5° , 23.7° , 25.0° , 27.0° , 28.3° , 28.5° , 12.4° , 14.7° , 23.1° , 25.6° , 31.4° y 37.2° ; y

las partículas tienen una distribución de tamaños de partícula unimodal caracterizada por un $d(0.9)$ de 100 micras o inferior.

2. La composición de la reivindicación 1, donde la distribución de tamaños de partícula unimodal se caracteriza por un $d(0.9)$ de 70 micras o inferior.

3. La composición de la reivindicación 1 o 2, donde la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente acorde con el representado en la FIG. 1A.

4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde la forma cristalina se caracteriza además por un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende un pico endotérmico a 179°C .

5. Las composiciones de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde las partículas tienen una distribución de tamaños de partícula caracterizada por un $d(0.9)$ de 10 micras a 100 micras.

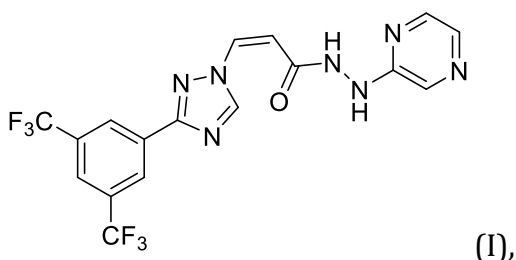
6. La composición de la reivindicación 5, donde las partículas tienen una distribución de tamaños de partícula caracterizada por un $d(0.9)$ de 25 micras a 100 micras.

7. La composición de la reivindicación 6, donde las partículas tienen una distribución de tamaños de partícula caracterizada por un $d(0.9)$ de 60 micras a 100 micras.

8. Las composiciones de 6, donde las partículas tienen una distribución de tamaños de partícula caracterizada por un $d(0.9)$ de 10 micras a 70 micras.

9. La composición de la reivindicación 6, donde las partículas tienen una distribución de tamaños de partícula caracterizada por un $d(0.9)$ de 25 micras a 70 micras.
10. La composición de la reivindicación 6, donde las partículas tienen una distribución de tamaños de partícula caracterizada por un $d(0.9)$ de 60 micras a 70 micras.
11. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde las partículas tienen una distribución de tamaños de partícula caracterizada por un $d(0.5)$ de 10 micras a 35 micras.
12. La composición de la reivindicación 11, donde las partículas tienen una distribución de tamaños de partícula caracterizada por un $d(0.5)$ de 15 micras a 30 micras.
13. La composición de la reivindicación 12, donde las partículas tienen una distribución de tamaños de partícula caracterizada por un $d(0.5)$ de 25 a 30 micras.
14. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde las partículas tienen una distribución de tamaños de partícula caracterizada por un $d(0.1)$ de 5 micras o superior.
15. La composición de la reivindicación 14, donde las partículas tienen una distribución de tamaños de partícula caracterizada por un $d(0.1)$ superior a 10 micras.
16. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, donde las partículas tienen una distribución de tamaños de partícula caracterizada por un $d(0.1)$ de 5 micras a 15 micras.
17. La composición de la reivindicación 16, donde las partículas tienen una distribución de tamaños de partícula caracterizada por un $d(0.1)$ de 10 micras a 15 micras.
18. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, donde las partículas tienen una distribución de tamaños de partícula normal.
19. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, donde las partículas tienen una distribución de tamaños de partícula caracterizada por una relación $d(0.9):d(0.1)$ de 10 micras o inferior.
20. La composición de la reivindicación 19, caracterizada por una relación $d(0.9):d(0.1)$ de 7.5 o inferior.
21. La composición de la reivindicación 20, caracterizada por una relación $d(0.9):d(0.1)$ de 6 o inferior.

22. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, donde las partículas tienen una distribución de tamaños de partícula caracterizada por una relación $d(0.9):d(0.1)$ de 2 a 10.
23. La composición de la reivindicación 22, caracterizada por una relación $d(0.9):d(0.1)$ de 5 a 7.5.
24. La composición de la reivindicación 23, caracterizada por una relación $d(0.9):d(0.1)$ de 5 a 6.
25. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-24, donde las partículas tienen una distribución de tamaños de partícula caracterizada por una relación $d(0.9):d(0.5)$ de 4.5 micras o inferior.
26. La composición de la reivindicación 25, caracterizada por una relación $d(0.9):d(0.5)$ de 3 o inferior.
27. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-26, donde las partículas tienen una distribución de tamaños de partícula caracterizada por una relación $d(0.9):d(0.5)$ de 1.5 a 4.5.
28. La composición de la reivindicación 27, caracterizada por una relación $d(0.9):d(0.5)$ de 2 a 3.
29. Una composición farmacéutica, que comprende una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-28 y un portador farmacéuticamente aceptable.
30. Una forma cristalina única de un compuesto representado por la Fórmula estructural I:



donde la forma cristalina única es la Forma D y se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7° , 7.3° , 9.7° , 10.9° , 11.1° , 13.1° , 18.3° , 19.2° , 19.5° , 20.4° , 20.6° , 21.9° , 22.3° , 22.5° , 24.4° , 26.8° , 28.9° , 29.3° , 29.5° y 31.9° .

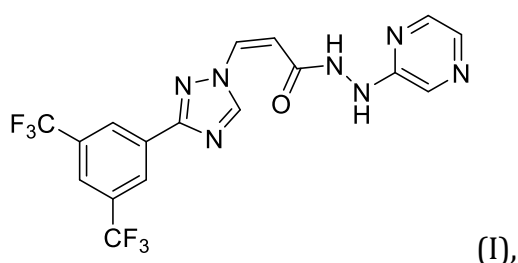
31. La forma cristalina única de la reivindicación 30, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente acorde con el representado en la FIG. 2A.
32. La forma cristalina única de cualquiera de las reivindicaciones 30 o 31, donde el compuesto de Fórmula estructural I adopta la forma de un solvato.

33. La forma cristalina única de la reivindicación 32, donde el solvato es un solvato de acetonitrilo.

34. La forma cristalina única de la reivindicación 32 o 33, donde el solvato comprende de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1.5 equivalentes molares de soluto por equivalente molar del compuesto de Fórmula estructural I.

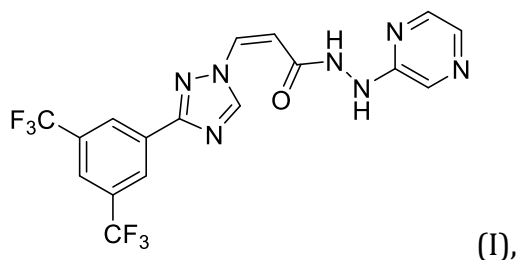
35. La forma cristalina única de la reivindicación 34, donde el solvato comprende aproximadamente un equivalente molar de soluto por equivalente molar del compuesto de Fórmula estructural I.

36. Una forma cristalina única de un compuesto representado por la Fórmula estructural I:



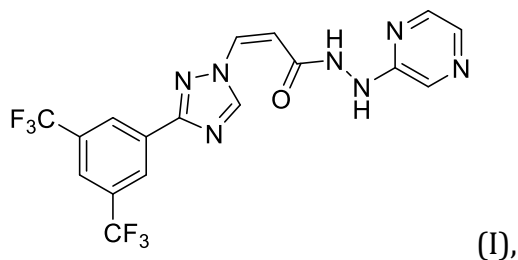
donde la forma cristalina única es la Forma C y se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente de acuerdo con la representación en la figura 4A.

37. Una forma cristalina única de un compuesto representado por la Fórmula estructural I:



donde la forma cristalina única es la Forma B y se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente de acuerdo con la representación en la figura 3A.

38. Un método para preparar una forma cristalina única de un compuesto representado por la Fórmula estructural I:



donde la forma cristalina única es la Forma A y se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 4.4° , 19.9° , 21.3° y 22.0° ,

donde el método comprende:

(a) suspender la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas únicas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, en isopropanol o una mezcla de isopropanol y agua para formar una suspensión densa, donde la Forma cristalina única D se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7° , 7.3° , 10.9° , 18.3° y 21.9° , la Forma cristalina única B se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 9.4° , 11.1° , 16.5° , 18.3° y 18.8° , y la Forma cristalina única C se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7° , 11.2° , 12.1° y 18.6° ;

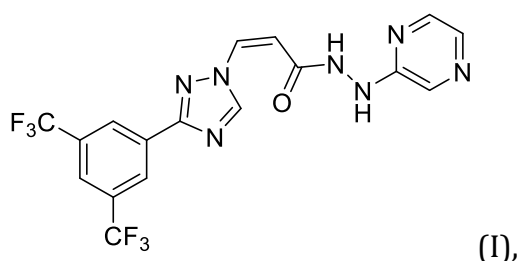
(b) calentar la suspensión densa hasta una temperatura inferior o igual a aproximadamente 70°C para formar una segunda suspensión densa o una solución;

(c) enfriar la segunda suspensión densa o la solución y añadir agua a la segunda suspensión densa o la solución, para formar de este modo partículas sólidas de la Forma cristalina A del compuesto de Fórmula estructural I; y

(d) aislar las partículas sólidas de la Forma cristalina A,

para preparar de este modo una composición que comprende partículas de la Forma cristalina única A del compuesto de Fórmula estructural I.

39. Un método para preparar una forma cristalina única de un compuesto representado por la Fórmula estructural I:



donde la forma cristalina única es la Forma A y se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 4.4° , 19.9° , 21.3° y 22.0° ,

donde el método comprende:

(a) suspender la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas únicas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, en isopropanol o una mezcla de

isopropanol y agua para formar una suspensión densa, donde la Forma cristalina única D se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7° , 7.3° , 10.9° , 18.3° y 21.9° , la Forma cristalina única B se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 9.4° , 11.1° , 16.5° , 18.3° y 18.8° , y la Forma cristalina única C se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7° , 11.2° , 12.1° y 18.6° ;

(b) calentar la suspensión densa hasta una temperatura inferior o igual a aproximadamente 70°C para formar una segunda suspensión densa o una solución;

(c) añadir agua a la segunda suspensión densa o la solución y enfriar la segunda suspensión densa o la solución, para formar de este modo partículas sólidas de la Forma cristalina A del compuesto de Fórmula estructural I; y

(d) aislar las partículas sólidas de la Forma cristalina A,

para preparar de este modo una composición que comprende partículas de la Forma cristalina única A del compuesto de Fórmula estructural I.

40. El método de la reivindicación 38 o 39, donde las partículas sólidas tienen una distribución de tamaños de partícula unimodal caracterizada por un $d(0.9)$ de 100 micras o inferior.

41. El método de la reivindicación 38 o 39, donde las partículas sólidas tienen una distribución de tamaños de partícula unimodal caracterizada por un $d(0.9)$ de 70 micras o inferior.

42. El método de cualquiera de las reivindicaciones 38 – 41, donde la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, o una mezcla que comprende dos o más de las formas cristalinas únicas del compuesto de Fórmula estructural I, del compuesto de Fórmula estructural I se suspende en una mezcla de isopropanol y agua en el paso (a).

43. El método de cualquiera de las reivindicaciones 38 – 42, donde la relación de isopropanol respecto a agua en volumen en la mezcla de isopropanol y agua es de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 4.

44. El método de la reivindicación 43, donde la relación de isopropanol respecto a agua en volumen en la mezcla de isopropanol y agua es de aproximadamente 1.

45. El método de cualquiera de las reivindicaciones 38 – 44, donde la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas únicas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, se suspende en una cantidad de isopropanol o mezcla de isopropanol y agua de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 partes en peso respecto a la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, o

una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas únicas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I.

46. El método de la reivindicación 38 – 44, donde la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas únicas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, se suspende en una cantidad de isopropanol o mezcla de isopropanol y agua de aproximadamente 6 a aproximadamente 7 partes en peso respecto a la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas únicas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I.

47. El método de cualquiera de las reivindicaciones 38 – 46, donde la suspensión densa se calienta hasta una temperatura inferior o igual a aproximadamente 50 °C.

48. El método de cualquiera de las reivindicaciones 38 – 46, donde la suspensión densa se calienta hasta una temperatura de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 70 °C.

49. El método de la reivindicación 48, donde la suspensión densa se calienta hasta una temperatura de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 50 °C.

50. El método de la reivindicación 49, donde la suspensión densa se calienta hasta una temperatura de aproximadamente 65 °C a aproximadamente 70 °C.

51. El método de cualquiera de las reivindicaciones 38 – 50, donde la segunda suspensión densa o la solución se enfría hasta de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 55 °C.

52. El método de la reivindicación 51, donde la segunda suspensión densa o la solución se enfría hasta de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 5 °C.

53. El método de la reivindicación 51, donde la segunda suspensión densa o la solución se enfría hasta de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 20 °C.

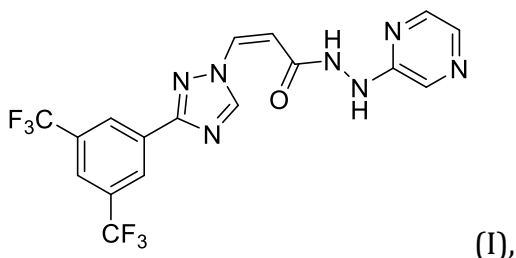
54. El método de la reivindicación 51, donde la segunda suspensión densa o la solución se enfría hasta de aproximadamente 45 °C a aproximadamente 50 °C.

55. El método de cualquiera de las reivindicaciones 38 – 54, donde se añade agua a la segunda suspensión densa o la solución en una cantidad de aproximadamente 5 partes en peso a aproximadamente 15 partes en peso respecto a la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas únicas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I.

56. El método de la reivindicación 55, donde se añade agua a la segunda suspensión densa o la solución en una cantidad de aproximadamente 7 partes en peso a aproximadamente 10 partes en peso respecto a la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas únicas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I.

57. El método de la reivindicación 56, donde se añade agua a la segunda suspensión densa o la solución en una cantidad de aproximadamente 10 partes en peso respecto a la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas únicas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I.

58. Un método para preparar una forma cristalina única de un compuesto representado por la Fórmula estructural I:



donde la forma cristalina única es la Forma A y se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 4.4° , 19.9° , 21.3° y 22.0° ,

donde el método comprende:

calentar la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I e inducir la formación de partículas sólidas de la Forma cristalina A; o

madurar la Forma cristalina única B, C o D o el compuesto de Fórmula estructural I, o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, en un sistema de disolventes e inducir la formación de partículas sólidas de la Forma cristalina A; o

secar la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, para formar de este modo partículas sólidas de la Forma cristalina A; o

cualquier combinación de lo anterior; y

aislar las partículas sólidas de la Forma cristalina A,

para preparar de este modo la Forma cristalina única A del compuesto de Fórmula estructural I.

59. El método de la reivindicación 58, que comprende:

calentar una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I e inducir la formación de partículas sólidas de la Forma cristalina A; o

madurar una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I en un sistema de disolventes e inducir la formación de partículas sólidas de la Forma cristalina A; o

secar una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, para formar de este modo partículas sólidas de la Forma cristalina A; o

cualquier combinación de lo anterior.

60. El método de la reivindicación 58 o 59, donde la mezcla comprende dos o más formas cristalinas que incluyen opcionalmente la Forma A.

61. El método de la reivindicación 60, donde la mezcla comprende dos o más formas cristalinas seleccionadas entre la Forma B, Forma C o Forma D.

62. El método de la reivindicación 58, que comprende:

calentar la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I e inducir la formación de partículas sólidas de la Forma cristalina A; o

madurar la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I en un sistema de disolventes e inducir la formación de partículas sólidas de la Forma cristalina A; o

secar la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, para formar de este modo partículas sólidas de la Forma cristalina A; o

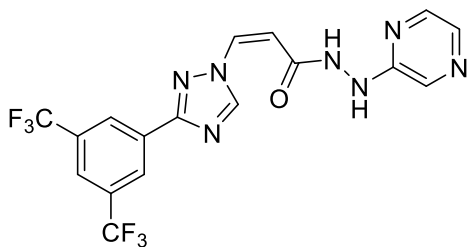
cualquier combinación de lo anterior.

63. El método de la reivindicación 58 o 62, donde la forma cristalina única es la Forma B.

64. El método de la reivindicación 58 o 62, donde la forma cristalina única es la Forma C.

65. El método de la reivindicación 58 o 62, donde la forma cristalina única es la Forma D.

66. Un método para preparar una forma cristalina única de un compuesto representado por la Fórmula estructural I:



(I),

donde la forma cristalina única es la Forma D y se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7° , 7.3° , 10.9° , 18.3° y 21.9° ,

donde el método comprende:

disolver el compuesto de Fórmula estructural I en un sistema de disolventes que comprende acetonitrilo;

inducir la formación de partículas sólidas de la Forma cristalina D del compuesto de Fórmula estructural I; y

aislar las partículas sólidas de la Forma cristalina D,

para preparar de este modo la Forma cristalina única D del compuesto de Fórmula estructural I.

67. El método de la reivindicación 66, donde la Forma cristalina única D adopta la forma de un solvato.

68. El método de la reivindicación 67, donde el solvato es un solvato de acetonitrilo.

69. El método de cualquiera de las reivindicaciones 66 – 67, donde el sistema de disolventes comprende una cantidad superior a un 20% en volumen de acetonitrilo.

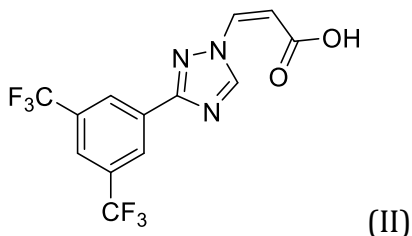
70. El método de la reivindicación 69, donde el sistema de disolventes comprende una cantidad superior a o de aproximadamente un 40% en volumen de acetonitrilo.

71. El método de la reivindicación 70, donde el sistema de disolventes comprende una cantidad superior a o de aproximadamente un 95% en volumen de acetonitrilo.

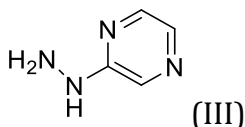
72. El método de cualquiera de las reivindicaciones 66 – 71, donde el hecho de inducir la formación de partículas sólidas de la Forma cristalina D comprende enfriar la solución formada disolviendo el compuesto de Fórmula estructural I en un sistema de disolventes que comprende acetonitrilo.

73. Un método para preparar un compuesto de Fórmula estructural I, que comprende:

combinar una trialkilamina, 2-metiltetrahidrofurano, un compuesto de Fórmula estructural II:



y un compuesto de Fórmula estructural III:



para formar una mezcla de reacción;

enfriar la mezcla de reacción hasta de aproximadamente -80 °C a aproximadamente 0 °C;

tratar la mezcla de reacción con anhídrido propilfosfónico para proporcionar una mezcla que comprende el compuesto de Fórmula estructural I; y

aislar el compuesto de Fórmula estructural I a partir de la mezcla.

74. El método de la reivindicación 73, donde la trialkilamina es diisopropiletilamina.

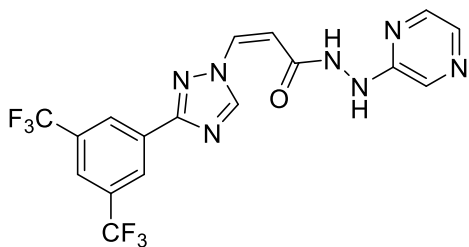
75. El método de la reivindicación 73 o 74, que comprende enfriar la mezcla de reacción hasta de aproximadamente -50 °C a aproximadamente -15 °C.

76. El método de la reivindicación 75, que comprende enfriar la mezcla de reacción hasta de aproximadamente -25 °C a aproximadamente -20 °C.

77. El método de cualquiera de las reivindicaciones 73 – 76, donde el hecho de aislar el compuesto de Fórmula estructural I a partir de la mezcla comprende añadir una solución acuosa de desactivación a la mezcla que comprende el compuesto de Fórmula estructural I y llevar a cabo un tratamiento de extracción de la mezcla de reacción desactivada resultante.

78. El método de la reivindicación 77, donde la solución acuosa de desactivación es agua y el tratamiento de extracción comprende lavar la mezcla de reacción desactivada con una solución acuosa de cloruro sódico.

79. Un método para preparar una forma cristalina única de un compuesto representado por la Fórmula estructural I:

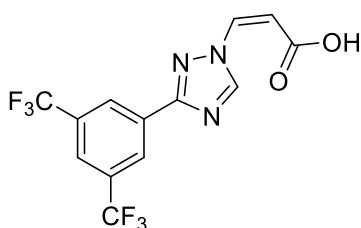


(I),

donde la forma cristalina única es la Forma A y se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 4.4° , 19.9° , 21.3° y 22.0° ,

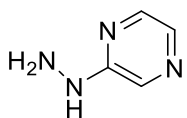
donde el método comprende:

(a) combinar una trialkilamina, 2-metiltetrahydrofurano, un compuesto de Fórmula estructural II:



(II)

y un compuesto de Fórmula estructural III:



(III)

para formar una mezcla de reacción;

(b) enfriar la mezcla de reacción hasta de aproximadamente -80°C a aproximadamente 0°C ;

(c) tratar la mezcla de reacción con anhídrido propilfosfónico para proporcionar una mezcla que comprende el compuesto de Fórmula estructural I;

(d) aislar el compuesto de Fórmula estructural I a partir de la mezcla;

(e) disolver el compuesto de Fórmula estructural I aislado en un sistema de disolventes que comprende acetonitrilo;

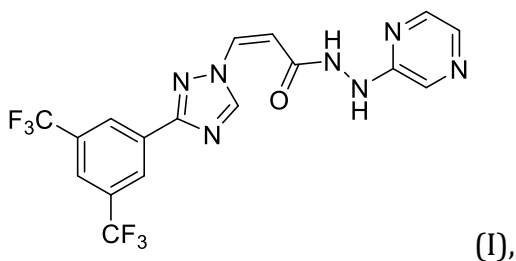
(f) inducir la formación de partículas sólidas de la Forma cristalina D del compuesto de Fórmula estructural I y aislar las partículas sólidas de la Forma cristalina D para obtener la Forma cristalina única D del compuesto de Fórmula estructural I, o la Forma cristalina única B o C de Fórmula estructural I o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas únicas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, donde la Forma cristalina única D se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7° , 7.3° , 10.9° , 18.3° y 21.9° ;

(g) calentar la Forma cristalina única D, o la Forma cristalina única B o C del compuesto de Fórmula estructural I o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas únicas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, e inducir la formación de partículas sólidas de la Forma cristalina A; o madurar la Forma cristalina única D, o la Forma cristalina única B o C del compuesto de Fórmula estructural I o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, en un sistema de disolventes e inducir la formación de partículas sólidas de la Forma cristalina A; o secar la Forma cristalina única D o la Forma cristalina única B o C del compuesto de Fórmula estructural I o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, para formar de este modo partículas sólidas de la Forma cristalina A; o cualquier combinación de lo anterior; y

(h) aislar las partículas de la Forma cristalina A,

para preparar de este modo la Forma cristalina única A del compuesto de Fórmula estructural I.

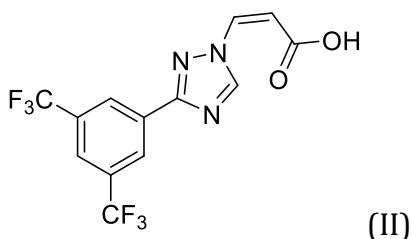
80. Un método para preparar una forma cristalina única de un compuesto representado por la Fórmula estructural I:



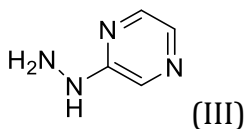
donde la forma cristalina única es la Forma A y se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 4.4° , 19.9° , 21.3° y 22.0° ,

donde el método comprende:

(a) combinar una trialkilamina, 2-metiltetrahidrofurano, un compuesto de Fórmula estructural II:



y un compuesto de Fórmula estructural III:



para formar una mezcla de reacción;

(b) enfriar la mezcla de reacción hasta de aproximadamente -80 °C a aproximadamente 0 °C;

(c) tratar la mezcla de reacción con anhídrido propilfosfónico para proporcionar una mezcla que comprende el compuesto de Fórmula estructural I;

(d) aislar el compuesto de Fórmula estructural I a partir de la mezcla;

(e) disolver el compuesto de Fórmula estructural I aislado en un sistema de disolventes que comprende acetonitrilo;

(f) inducir la formación de partículas sólidas de la Forma cristalina D del compuesto de Fórmula estructural I y aislar las partículas sólidas de la Forma cristalina D, o partículas sólidas de la Forma cristalina única B o C del compuesto de Fórmula estructural I o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas únicas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, para obtener la Forma cristalina única D del compuesto de Fórmula estructural I, o la Forma cristalina única B o C del compuesto de Fórmula estructural I o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, donde la Forma cristalina única D se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7°, 7.3°, 10.9°, 18.3° y 21.9°;

(g) suspender la Forma cristalina única D, o la Forma cristalina única B o C del compuesto de Fórmula estructural I o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas únicas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, en isopropanol o una mezcla de isopropanol y agua para formar una suspensión densa;

(h) calentar la suspensión densa hasta una temperatura inferior o igual a aproximadamente 70 °C para formar una segunda suspensión densa o una solución;

(i) enfriar la segunda suspensión densa o la solución y añadir agua a la segunda suspensión densa o la solución, para formar de este modo partículas sólidas de la Forma cristalina A del compuesto de Fórmula estructural I; y

(j) aislar las partículas sólidas de la Forma cristalina A,

para preparar de este modo la Forma cristalina única A del compuesto de Fórmula estructural I.