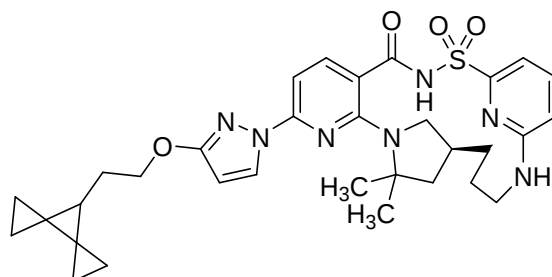


CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Segundo Examen de Fondo)

1. Un Compuesto I cristalino



(Compuesto I)

en la Forma D del hidrato de una sal de calcio, caracterizado por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a $6,1 \pm 0,2$ grados dos theta, $16,2 \pm 0,2$ grados dos theta y $22,8 \pm 0,2$ grados dos theta.

2. El Compuesto I cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio de la Reivindicación 1, caracterizado por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a $6,1 \pm 0,2$ grados dos theta, $16,2 \pm 0,2$ grados dos theta y $22,8 \pm 0,2$ grados dos theta y (b) una a siete señales seleccionadas de $5,5 \pm 0,2$ grados dos theta, $15,5 \pm 0,2$ grados dos theta, $19,7 \pm 0,2$ grados dos theta, $21,5 \pm 0,2$ grados dos theta, $22,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $23,0 \pm 0,2$ grados dos theta y $27,6 \pm 0,2$ grados dos theta.

3. El Compuesto I cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio de la Reivindicación 1, caracterizado por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a $6,1 \pm 0,2$ grados dos theta, $16,2 \pm 0,2$ grados dos theta y $22,8 \pm 0,2$ grados dos theta; y (b) dos a siete señales seleccionadas de $5,5 \pm 0,2$ grados dos theta, $15,5 \pm 0,2$ grados dos theta, $19,7 \pm 0,2$ grados dos theta, $21,5 \pm 0,2$ grados dos theta, $22,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $23,0 \pm 0,2$ grados dos theta y $27,6 \pm 0,2$ grados dos theta.

4. El Compuesto I cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio de la Reivindicación 1, caracterizado por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a $6,1 \pm 0,2$ grados dos theta, $16,2 \pm 0,2$ grados dos theta y $22,8 \pm 0,2$ grados dos

theta; y (b) tres a siete señales seleccionadas de $5,5 \pm 0,2$ grados dos theta, $15,5 \pm 0,2$ grados dos theta, $19,7 \pm 0,2$ grados dos theta, $21,5 \pm 0,2$ grados dos theta, $22,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $23,0 \pm 0,2$ grados dos theta y $27,6 \pm 0,2$ grados dos theta.

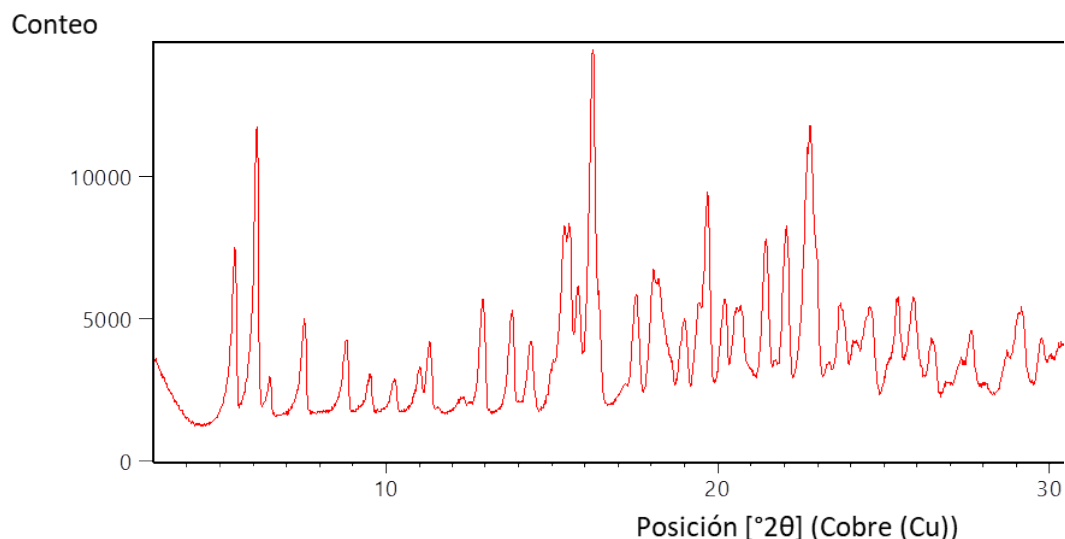
5. El Compuesto I cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio de la Reivindicación 1, caracterizado por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a $6,1 \pm 0,2$ grados dos theta, $16,2 \pm 0,2$ grados dos theta y $22,8 \pm 0,2$ grados dos theta; y (b) cuatro a siete señales seleccionadas de $5,5 \pm 0,2$ grados dos theta, $15,5 \pm 0,2$ grados dos theta, $19,7 \pm 0,2$ grados dos theta, $21,5 \pm 0,2$ grados dos theta, $22,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $23,0 \pm 0,2$ grados dos theta y $27,6 \pm 0,2$ grados dos theta.

6. El Compuesto I cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio de la Reivindicación 1, caracterizado por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a $6,1 \pm 0,2$ grados dos theta, $16,2 \pm 0,2$ grados dos theta y $22,8 \pm 0,2$ grados dos theta; y (b) cinco a siete señales seleccionadas de $5,5 \pm 0,2$ grados dos theta, $15,5 \pm 0,2$ grados dos theta, $19,7 \pm 0,2$ grados dos theta, $21,5 \pm 0,2$ grados dos theta, $22,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $23,0 \pm 0,2$ grados dos theta y $27,6 \pm 0,2$ grados dos theta.

7. El Compuesto I cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio de la Reivindicación 1, caracterizado por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a $6,1 \pm 0,2$ grados dos theta, $16,2 \pm 0,2$ grados dos theta, $22,8 \pm 0,2$ grados dos theta y $27,6 \pm 0,2$ grados dos theta.

8. El Compuesto I cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio de la Reivindicación 1, caracterizado por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a $6,1 \pm 0,2$ grados dos theta, $15,5 \pm 0,2$ grados dos theta, $16,2 \pm 0,2$ grados dos theta, $19,7 \pm 0,2$ grados dos theta, $22,8 \pm 0,2$ grados dos theta y $27,6 \pm 0,2$ grados dos theta.

9. El Compuesto I cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar a:



10. El Compuesto I cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por un sistema de cristal triclínico, un grupo espacial P1 y las dimensiones de celda unitaria medidas a 100 K en un difractómetro Bruker equipado con radiación Cu K α ($\lambda=1,5478$ Å)

a	$12,78 \pm ,01$ Å	α	$64,93 \pm ,02^\circ$
b	$16,64 \pm ,01$ Å	β	$75,10 \pm ,02^\circ$
c	$18,19 \pm ,01$ Å	γ	$68,22 \pm ,02^\circ$

11. El Compuesto I cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, caracterizado por un espectro de RMNss ^{13}C con un pico a $130,2 \pm 0,2$ ppm.

12. El Compuesto I cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, caracterizado por un espectro de RMNss ^{13}C con un pico a $125,6 \pm 0,2$ ppm.

13. El Compuesto I cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, caracterizado por un espectro de RMNss ^{13}C con un pico a $35,0 \pm 0,2$ ppm.

14. El Compuesto I cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, caracterizado por un espectro de RMNss ^{13}C con uno a tres picos seleccionados de $130,2 \pm 0,2$ ppm, $125,6 \pm 0,2$ ppm y $35,0 \pm 0,2$ ppm.

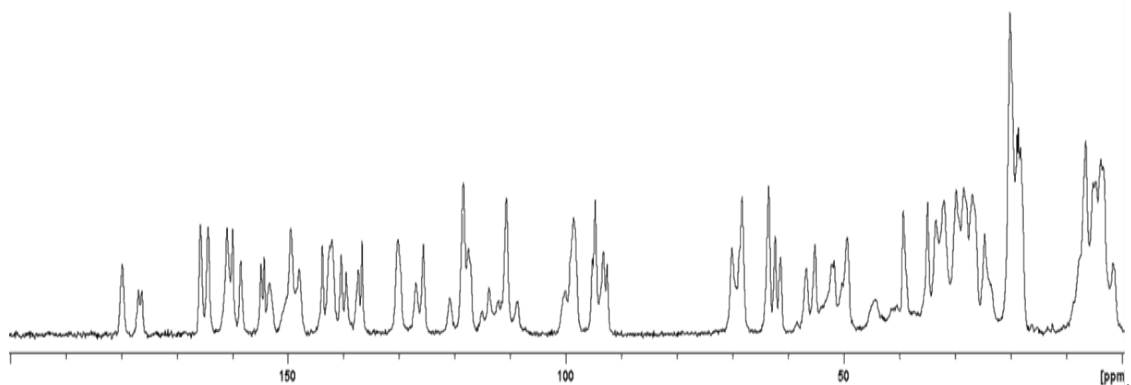
15. El Compuesto I cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, caracterizado por un espectro de RMNss ^{13}C con (a) uno a tres picos seleccionados de $130,2 \pm 0,2$ ppm, $125,6 \pm 0,2$ ppm y $35,0 \pm 0,2$ ppm; y (b) uno a cuatro picos seleccionados de $176,9 \pm 0,2$ ppm, $160,9 \pm 0,2$ ppm, $142,0 \pm 0,2$ ppm y $98,6 \pm 0,2$ ppm.

16. El Compuesto I cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, caracterizado por un espectro de RMNss ^{13}C con (a) un pico a $130,2 \pm 0,2$ ppm, $125,6 \pm 0,2$ ppm y $35,0 \pm 0,2$ ppm; y (b) uno a cuatro picos seleccionados de $176,9 \pm 0,2$ ppm, $160,9 \pm 0,2$ ppm, $142,0 \pm 0,2$ ppm y $98,6 \pm 0,2$ ppm.

17. El Compuesto I cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, caracterizado por un espectro de RMNss ^{13}C con (a) uno a tres picos seleccionados de $130,2 \pm 0,2$ ppm, $125,6 \pm 0,2$ ppm y $35,0 \pm 0,2$ ppm; y (b) un pico a $176,9 \pm 0,2$ ppm, $160,9 \pm 0,2$ ppm, $142,0 \pm 0,2$ ppm y $98,6 \pm 0,2$ ppm.

18. El Compuesto I cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, caracterizado por un espectro de RMNss ^{13}C con (a) un pico a $35,0 \pm 0,2$ ppm; y (b) picos a $176,9 \pm 0,2$ ppm, $160,9 \pm 0,2$ ppm, $142,0 \pm 0,2$ ppm y $98,6 \pm 0,2$ ppm.

19. El Compuesto I cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17, caracterizado por un espectro de RMNss ^{13}C sustancialmente similar a:



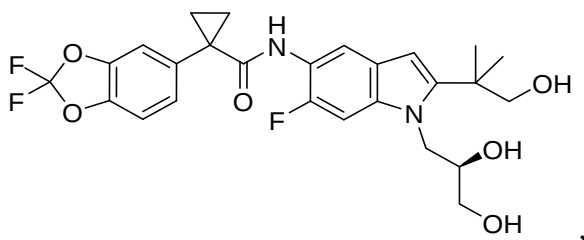
20. El Compuesto I cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 19, en donde del 0% al 15 % del Compuesto I está en forma amorfa.
21. El Compuesto I cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 19, en donde del 0% al 10 % del Compuesto I está en forma amorfa.
22. El Compuesto I cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 19, en donde del 0% al 5 % del Compuesto I está en forma amorfa.
23. El Compuesto I cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 19, en donde el 100 % del Compuesto I es cristalino.
24. Una composición farmacéutica que comprende el Compuesto I cristalino de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 23.
25. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 24, que comprende además uno a tres compuestos moduladores del CFTR adicionales.

26. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 25, en donde los uno a tres compuestos moduladores de CFTR adicionales comprenden un potenciador del CFTR.

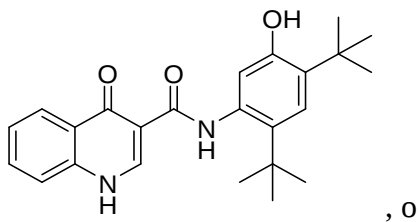
27. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 25 o la Reivindicación 26, en donde los uno a tres compuestos moduladores de CFTR adicionales comprenden un corrector del CFTR.

28. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 25, en donde los compuestos moduladores del CFTR adicionales se seleccionan de

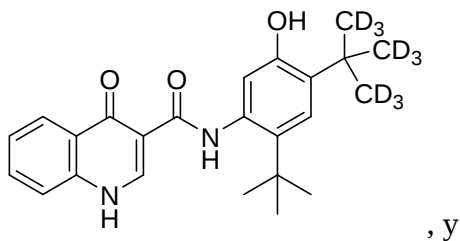
(a) Compuesto II:



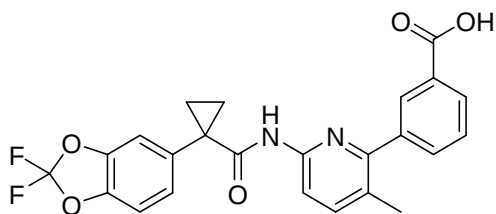
(b) Compuesto III:



Compuesto III-d:



(c) Compuesto IV:



29. Un método para preparar un Compuesto I cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 23, que comprende:

- cargar la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I con EtOH/agua,
 - calentar hasta 65 °C,
 - aislar los sólidos resultantes,
- para proporcionar el Compuesto I en la Forma D del hidrato de una sal de calcio.
