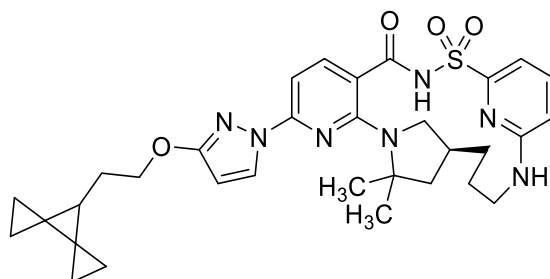


CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Tercer Examen de Fondo)

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, $15,5 \pm 0,2$ 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.

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 una o más señales en:

# Pico	Ángulo (grados 2-Theta $\pm$ 0.2)
1	16,2
2	22,8
3	6,1
4	19,7
5	15,5
6	15,4
7	22,1
8	21,5
9	5,5
10	23,0
11	18,1
12	18,2
13	15,8

# Pico	Ángulo (grados 2-Theta $\pm$ 0.2)
14	17,5
15	25,9
16	25,4
17	12,9
18	20,2
19	19,4
20	23,7
21	20,7
22	16,4
23	20,6
24	13,8
25	7,5
26	19,03
27	19,0
28	29,1
29	24,6
30	27,6
31	29,8
32	8,8
33	26,5
34	14,4
35	11,3
36	24,1
37	28,7
38	27,3
39	18,6
40	23,3
41	15,0
42	11,0
43	9,5
44	6,5
45	10,3

3. El Compuesto I cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio de la Reivindicación 1 o 2, caracterizado por un sistema de cristal triclínico, un grupo espacial P1 y las dimensiones de celda unitaria medidas a 100 K en un difractor Bruker equipado con radiación Cu K $_{\alpha}$ ($\lambda=1,5478 \text{ \AA}$)

$$a \quad 12,78 \pm ,01 \text{ \AA} \quad \alpha \quad 64,93 \pm ,02^{\circ}$$

$$\begin{array}{ll} b & 16,64 \pm ,01 \text{ \AA} & \beta & 75,10 \pm ,02^\circ \\ c & 18,19 \pm ,01 \text{ \AA} & \gamma & 68,22 \pm ,02^\circ. \end{array}$$

4. 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 picos a $35,0 \pm 0,2$ ppm; $176,9 \pm 0,2$ ppm, $160,9 \pm 0,2$ ppm, $142,0 \pm 0,2$ ppm y $98,6 \pm 0,2$ ppm.

5. El Compuesto I cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por un espectro de RMNss ^{13}C con uno o más picos en:

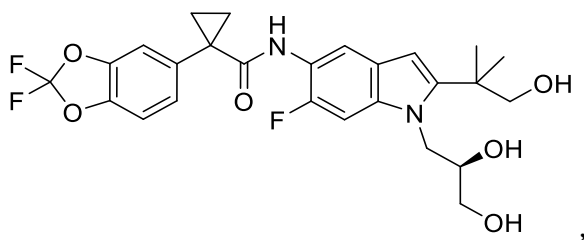
# Pico	Desplazamiento Químico [ppm] ± 0.2
1	179,8
2	176,9
3	176,3
4	165,8
5	164,4
6	160,9
7	159,9
8	158,5
9	154,8
10	154,3
11	153,3
12	149,5
13	147,9
14	143,8
15	142,5
16	142,0
17	140,4
18	139,5
19	137,3
20	136,7
21	130,2
22	127,0
23	125,6
24	120,9
25	118,5
26	117,5
27	115,0

# Pico	Desplazamiento Químico [ppm] $\pm$ 0.2
28	113,8
29	112,0
30	110,7
31	108,8
32	100,1
33	98,6
34	95,2
35	94,7
36	93,2
37	92,6
38	70,1
39	68,3
40	63,5
41	62,3
42	61,4
43	58,4
44	56,7
45	55,2
46	52,1
47	51,8
48	50,3
49	49,4
50	44,3
51	40,4
52	39,3
53	35,0
54	33,4
55	32,0
56	29,8
57	28,4
58	26,9
59	24,7
60	20,1
61	18,8
62	18,5
63	18,2
64	6,5
65	5,1
66	4,7
67	3,8
68	3,3
69	1,6.

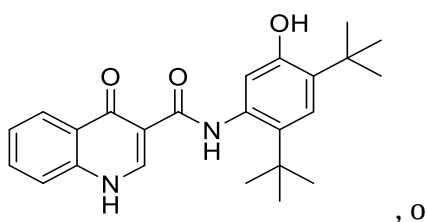
6. El Compuesto I cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde del 0% al 15 % del Compuesto I está en forma amorfa.
7. El Compuesto I cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde del 0% al 10 % del Compuesto I está en forma amorfa.
8. El Compuesto I cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde del 0% al 5 % del Compuesto I está en forma amorfa.
9. El Compuesto I cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde el 100 % del Compuesto I es cristalino.
10. Una composición farmacéutica que comprende el Compuesto I cristalino en la Forma D del hidrato de una sal de calcio de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9.
11. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 10, que comprende además uno a tres compuestos moduladores del CFTR adicionales.
12. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 11, en donde los uno a tres compuestos moduladores de CFTR adicionales comprenden un potenciador del CFTR.
13. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 11 o la Reivindicación 12, en donde los uno a tres compuestos moduladores de CFTR adicionales comprenden un corrector del CFTR.

14. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 11, en donde los compuestos moduladores del CFTR adicionales se seleccionan de

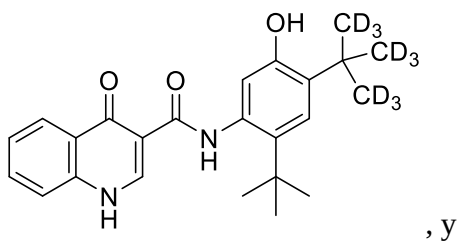
(a) Compuesto II:



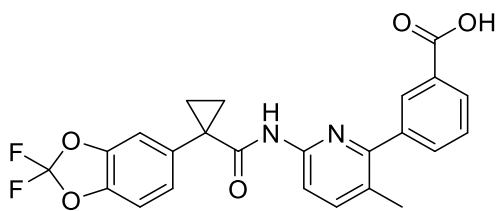
(b) Compuesto III:



Compuesto III-d:



(c) Compuesto IV:



15. 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 9, que comprende:

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