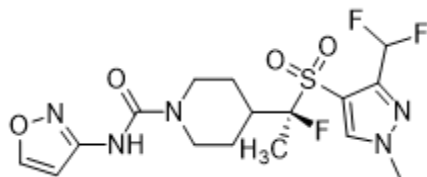


CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un polimorfo de la Fórmula (I-491):



en donde el polimorfo es la Forma B de I-491, y

- (i) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con patrón de Cu-K α que tiene dos o más picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,2° y seleccionados entre 7,32; 7,88; 10,20; 10,88; 13,40; 14,68; 15,24; 15,42; 16,28; 17,70; 18,48; 19,02; 20,18; 20,70; 21,56; 21,98; 22,94; 23,16; 23,86; 24,24; 24,78; 25,38; 26,40; 26,88 y 28,74 grados; y/o
- (ii) se caracteriza por un endoterma mayor a 185-200°C;
- (iii) se caracteriza por un endoterma mayor a 192,7 °C $\pm$ 2 °C; y/o
- (iv) dimensiones de celda unitaria de a=11,93 Å, b=13,24 Å, c=13,51 Å, α =65,40°, β =80,08° y γ =89,18°.

2. El polimorfo de la Reivindicación 1, en donde el polimorfo tiene una pureza quiral de al menos el 99,9%.

3. El polimorfo de cualquiera de la Reivindicación 1 o 2, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,2° en cada uno de 15,42; 16,28; 19,02; 20,70 y 26,88 grados.

4. El polimorfo de la Reivindicación 1 o 2, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,2° en cada uno de 15,42; 20,70 y 26,88 grados.

5. El polimorfo de la Reivindicación 1 o 2, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,2° en cada uno de 7,88; 10,20; 20,70 y 26,88 grados.

6. El polimorfo de la Reivindicación 1 o 2, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,2° en cada uno de 7,32; 7,88; 10,20 y 18,48 grados.

7. El polimorfo según la Reivindicación 1 o 2, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,2° en cada uno de 7,32; 16,28 y 26,88 grados.

8. El polimorfo de la Reivindicación 1 o 2, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene picos expresados en grados 2-theta $\pm 0,2^\circ$ en cada uno de 7,88; 15,42; 17,70 y 21,56 grados.
9. El polimorfo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α sin picos expresados en grados 2-theta $\pm 0,05^\circ$ en cada uno de 0 a 6,80 y 8,15 a 9,00 grados.
10. El polimorfo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que carece de picos expresados en grados 2-theta $\pm 0,05^\circ$ a 0 a 6,80 grados.
11. El polimorfo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que carece de picos expresados en grados 2-theta $\pm 0,05^\circ$ a 8,15 a 9,00 grados.
12. El polimorfo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, caracterizado por un termograma DSC que muestra un pequeño evento endotérmico por debajo de 185°C, seguido de un evento endotérmico importante a $193 \pm 2^\circ\text{C}$.
13. El polimorfo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, caracterizado por una endotermia mayor a 185-200°C.
14. El polimorfo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13, caracterizado por una endotermia mayor a $192,7^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$.
15. El polimorfo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14, en donde el polimorfo tiene un sistema de cristal triclinico y un grupo espacial de P1.
16. El polimorfo según cualquiera de las Reivindicaciones 1a 15, en donde el polimorfo tiene dimensiones de celda unitaria de $a=11,93 \text{ \AA}$, $b=13,24 \text{ \AA}$, $c=13.51 \text{ \AA}$, $\alpha=65,40^\circ$, $\beta=80,08^\circ$, y $\gamma = 89,18^\circ$.
17. Una composición farmacéutica que comprende el polimorfo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15 y un portador farmacéuticamente aceptable.
18. La composición farmacéutica de la Reivindicación 17, en donde la composición está libre de otras formas polimórficas de I-491.

19. La composición farmacéutica de la Reivindicación 17, en donde la composición está libre de la Forma A y/o D de I-491.
20. La composición farmacéutica de la Reivindicación 17, en donde la composición está libre de I-491 amorfo.
21. La composición farmacéutica de la Reivindicación 17, en donde la relación molar de la cantidad de la Forma B de I-491 a la suma de las cantidades de otras formas polimórficas es igual o superior a 80:20.
22. La composición farmacéutica de la Reivindicación 21, en donde la relación molar de la cantidad de Forma B de I-491 a la suma de las cantidades de otras formas polimórficas es igual o superior a 90:10.
23. Una composición farmacéutica, que comprende:
- El polimorfo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15; y
 - uno o más diluyentes, en donde el uno o más diluyentes se seleccionan del grupo que consiste en carbonato de calcio, carbonato de sodio, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, fosfato de calcio hidrógeno, fosfato de sodio, lactosa, sacarosa, celulosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, sorbitol, inositol, cloruro de sodio, almidón seco, almidón de maíz, azúcar en polvo, y mezclas de cualquiera de los diluyentes anteriores.
24. La composición farmacéutica de la Reivindicación 23, que comprende además un desintegrante, en donde el desintegrante se selecciona del grupo que consiste en agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, silicatos, carbonato de sodio, croscarmelosa sódica, crospovidona, glicolato de almidón sódico y mezclas de cualquiera de los desintegrantes anteriores.
25. La composición farmacéutica de la Reivindicación 24, que comprende además un aglutinante, en donde el aglutinante se selecciona del grupo que consiste en almidón, gelatina, azúcares, gomas naturales y sintéticas, alginatos, óxido de polietileno, polietilenglicol, sales de calcio inorgánicas, ácido silícico, polimetacrilatos, ceras, agua, alcohol, y mezclas de cualquiera de los aglutinantes anteriores.
26. La composición farmacéutica de la Reivindicación 25, que comprende además un lubricante, en donde el lubricante se selecciona de un grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, sílice, talco, malta, bencilo de glicerilo, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina, lauril sulfato de magnesio, lauril sulfato de sodio y mezclas de cualquiera de los lubricantes anteriores.

27. Una composición farmacéutica que comprende el polimorfo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa y estearato de magnesio.
28. Un proceso para preparar el polimorfo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16, que comprende las etapas de recrystalizar I-491 en una mezcla de acetonitrilo y agua.
29. El proceso de la Reivindicación 28, en donde el proceso se lleva a cabo a una temperatura seleccionada entre 25°C a 70°C.
30. El proceso de la Reivindicación 28 o de la Reivindicación 29, en donde el proceso se lleva a cabo a temperatura ambiente.
31. Un proceso para preparar el polimorfo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16, que comprende suspender I-491 en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en agua, etanol, metanol, acetato de etilo, metil isobutil cetona, mezcla de etanol y agua, mezcla de metanol y agua, y agua.
32. El proceso de la Reivindicación 31, en donde el disolvente es etanol, metanol, acetato de etilo o metil isobutil cetona.
33. El proceso de la Reivindicación 32, en donde el proceso se lleva a cabo a una temperatura seleccionada entre 20°C a 50°C.
34. El proceso de la Reivindicación 31 o 32, en donde el proceso se lleva a cabo a temperatura ambiente.
