

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 941 266**

51 Int. Cl.:

C07K 5/068 (2006.01)

C07K 5/072 (2006.01)

C07K 5/11 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.03.2019 PCT/US2019/024617**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.10.2019 WO19195080**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2019 E 19781432 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2023 EP 3774844**

54 Título: **Dipéptidos cristalinos útiles en la síntesis elamipretide**

30 Prioridad:

02.04.2018 US 201862651430 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

19.05.2023

73 Titular/es:

**STEALTH BIOTHERAPEUTICS INC. (100.0%)
123 Highland Ave, Suite 201
Needham, MA 02494, US**

72 Inventor/es:

**DUNCAN, SCOTT, M. y
REDMON, MARTIN, P.**

74 Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

ES 2 941 266 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dipéptidos cristalinos útiles en la síntesis elamipretide

5 SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la prioridad de la Solicitud de patente provisional de EE. UU. No. 62/651,430, presentada el 2 de abril de 2018.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Elamipretide (MTP-131) es un compuesto peptídico dirigido a mitocondrias con potencial terapéutico para tratar enfermedades asociadas con disfunción mitocondrial. Elamipretide contiene residuos de cuatro aminoácidos y se ha sintetizado de acuerdo con los métodos típicos de síntesis de péptidos en fase de solución lineal y convergente. La solicitud internacional WO2016/144905 A1 describe la síntesis de péptidos en fase de solución de elamipretide. Las rutas sintéticas para generar elamipretide que se han utilizado hasta la fecha requieren la preparación de varios péptidos diferencialmente protegidos, tal que ciertos grupos protectores se eliminan selectivamente para someter al compuesto desprotegido al acoplamiento peptídico, mientras que otros grupos protectores permanecen para evitar reacciones secundarias no deseadas. Incluso con grupos protectores, tales reacciones de acoplamiento y etapas relacionadas generan impurezas. Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar nuevos métodos para purificar elamipretide que permitan la purificación después de las reacciones de acoplamiento. La cristalización de los productos de reacción deseados es un método para lograr la purificación necesaria.

25 SUMARIO DE LA INVENCIÓN

Se describen formas cristalinas de L-Lys(Boc)-Phe-NH₂ y Boc-D-Arg-DMT, en donde DMT es una abreviatura de dimetiltirosina, que son productos intermedios en la síntesis de elamipretide.

30 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

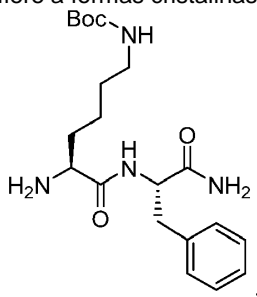
La **Figura 1** es el patrón de XRPD de L-Lys(Boc)-Phe-NH₂ cristalino.

La **figura 2** es el patrón de XRPD Boc-D-Arg-DMT cristalino.

35 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Elamipretide ha mostrado que tiene varios efectos terapéuticos en enfermedades relacionadas con la disfunción mitocondrial. Las rutas sintéticas anteriores a elamipretide presentaban desafíos con respecto al aumento de escala debido a la dependencia de las separaciones cromatográficas para enriquecer los niveles de los intermedios deseados. En el presente documento se describen formas cristalinas de L-Lys(Boc)-Phe-NH₂ y Boc-D-Arg-DMT, que pueden usarse como productos intermedios purificados en la síntesis de elamipretide.

45 Un aspecto de la presente invención se refiere a formas cristalinas del Compuesto (I):



(I)

cuyo compuesto también se conoce como L-Lys(Boc)-Phe-NH₂.

50 Se puede usar una forma cristalina del Compuesto (I) en la síntesis de elamipretide.

En ciertas realizaciones, un polimorfo de la forma cristalina se caracteriza por difracción de rayos X de polvo (XRD). θ representa el ángulo de difracción, medido en grados. En ciertas realizaciones, el difractómetro usado en XRD mide el ángulo de difracción como dos veces el ángulo de difracción θ . Por lo tanto, en ciertas

realizaciones, los patrones de difracción descritos en el presente documento se refieren a la intensidad de rayos X medida contra el ángulo 2θ .

5 En ciertas realizaciones, una forma cristalina del Compuesto (I) no está solvatada (p. ej., la red cristalina no comprende moléculas de un disolvente). En ciertas realizaciones alternativas, se solvata una forma cristalina del Compuesto (I). En algunos casos, el disolvente es agua.

10 En un aspecto, la invención caracteriza una forma cristalina del Compuesto (I) que tiene picos característicos en el patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) como se muestra en la Figura 1.

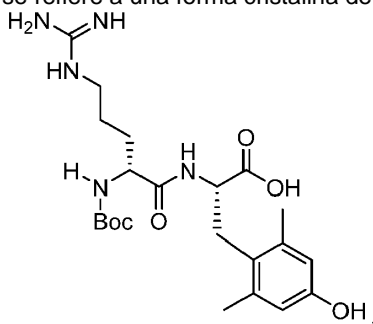
En otro aspecto, la invención caracteriza una forma cristalina del Compuesto (I) que tiene picos característicos en el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) en valores de dos theta ($^{\circ} 2\theta$) como se muestra en la Tabla 1.

15 En otro aspecto, la invención caracteriza una forma cristalina del Compuesto (I) que tiene picos característicos en el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) en valores de dos theta ($^{\circ} 2\theta$) de: 4.7, 6.2, 12.4, 15.8, 16.5, 18.0, 18.2, 18.8 y 19.8.

20 En otro aspecto, la invención caracteriza una forma cristalina del Compuesto (I) que tiene picos característicos en el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) en valores de dos theta ($^{\circ} 2\theta$) de: 4.7, 6.2, 11.3, 12.4, 13.3, 15.0, 15.8, 16.5, 17.0, 17.7, 18.0, 18.2, 18.8, 19.8, 22.0, y 22.8.

25 La intensidad relativa, así como los dos valores theta, de cada pico en la Tabla 1, así como en la Figura 1, pueden cambiar o desplazarse bajo ciertas condiciones, aunque la forma cristalina es la misma. Un experto normal en la técnica debería ser capaz de determinar fácilmente si una forma cristalina dada es la misma forma cristalina que se describe en la Tabla 1, así como en la Figura 1, comparando sus datos de XRPD.

Un aspecto de la presente invención se refiere a una forma cristalina del Compuesto (II):



(II)

30 cuyo compuesto también se conoce como Boc-D-Arg-DMT, y también puede dibujarse en forma de zwitterión.

Se puede usar una forma cristalina del Compuesto (II) en la síntesis de elamipretide.

35 En ciertas realizaciones, un polimorfo de la forma cristalina se caracteriza por difracción de rayos X de polvo (XRD). θ representa el ángulo de difracción, medido en grados. En ciertas realizaciones, el difractómetro usado en XRD mide el ángulo de difracción como dos veces el ángulo de difracción θ . Por lo tanto, en ciertas realizaciones, los patrones de difracción descritos en el presente documento se refieren a la intensidad de rayos X medida contra el ángulo 2θ .

40 En ciertas realizaciones, una forma cristalina del Compuesto (II) no está solvatada (p. ej., la red cristalina no comprende moléculas de un disolvente). En ciertas realizaciones alternativas, se solvata una forma cristalina del Compuesto (II). En algunos casos, el disolvente es agua.

45 En un aspecto, la invención caracteriza una forma cristalina del Compuesto (II) que tiene picos característicos en el patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) como se muestra en la Figura 2.

En otro aspecto, la y polvo (XRPD) en valores de dos theta ($^{\circ} 2\theta$) como se muestra en la Tabla 2.

50 En otro aspecto, la invención caracteriza una forma cristalina del Compuesto (II) que tiene picos característicos en el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) en valores de dos theta ($^{\circ} 2\theta$) de: 9.3, 12.1, 16.6, 17.6, 18.0, 18.8, y 19.4.

En otro aspecto, la invención caracteriza una forma cristalina del Compuesto (II) que tiene picos característicos en el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) en valores de dos theta ($^{\circ} 2\theta$) de: 9.3, 12.1, 13.7, 16.3, 16.6, 17.6, 18.0, 18.8, 19.4, 21.3, 23.0, 24.2, y 25.1.

- 5 La intensidad relativa, así como los dos valores theta, de cada pico en la Tabla 2, así como en la Figura 2, pueden cambiar o desplazarse bajo ciertas condiciones, aunque la forma cristalina es la misma. Un experto normal en la técnica debería ser capaz de determinar fácilmente si una forma cristalina dada es la misma forma cristalina que se describe en la Tabla 1, así como en la Figura 1, comparando sus datos de XRPD.

10 **EJEMPLOS**

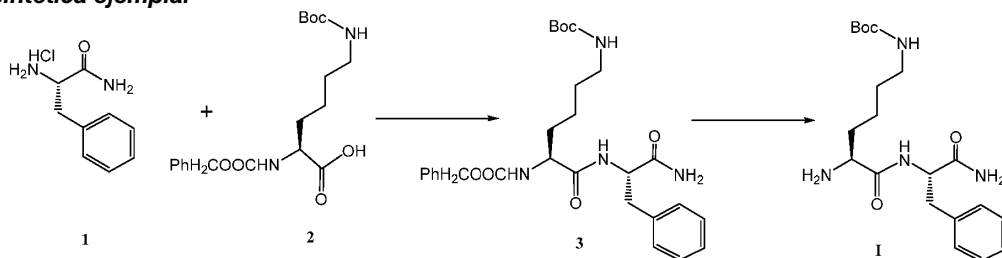
Materiales y métodos

Nombre	RM0858 Método general (2607)
Distancia	2Theta
Nombre de la muestra	S-18-0011882 SCC-169
Nombre del archivo	RM0858 Método general (2607)
Tipo de escaneo	DosTheta/Theta acoplados
Modo de scaneo	Rápido PSD de continuo
Inicio	2.000
Fin	40.016
Tamaño de la etapa	0.650
Tiempo por etapa	192.00
Ánodo	Cu
Kaf	1.54
Generador kV	40.0
Generador mA	40.0
Apertura PSD	2.940
Apertura de la rendija del detector	
Rendija Soller primaria	2.500
Rendija Soller secundaria	2.500
Velocidad de rotación de la muestra	15.000
Rendija de divergencia	0.600
Rendija de antidispersión	3.000
Modo de rendija	Fijo

Ejemplo 1. L-Lys(Boc)-Phe-NH2 (Compuesto I)

15

• Ruta sintética ejemplar



Fórmula química: C₉H₁₃ClN₂O

Fórmula química: C₁₉H₂₈N₂O₆

Fórmula química: C₂₈H₃₈N₄O₆

Peso molecular: 200.666

Fórmula química: C₂₀H₃₂N₄O₄

Peso molecular: 380.4410

Peso molecular: 526.6340

Peso molecular: 392.5000

Phe-NH₂-HCl

Cbz-Lys(Boc)

Cbz-Lys(Boc)-Phe-NH₂
NH₂

Lys(Boc)-Phe-

25

Síntesis del Compuesto 3

Nombre	Cantidad (g)	Volumen (mL):	PM (g/mol)	Equivalente molar	Moles	Densidad g/mL	Cantidad de cargo BR (kg)	kg/kg
Phe-NH ₂ HCl	950.00	950.00	200.67	1.00	4.734	-	7.030	
Cbz-Lys(Boc)-OH	1891.11	1891.11	380.44	1.05	4.971	-	13.990	1.99
HOBT-H ₂ O	797.48	797.48	153.14	1.10	5.208	-	5.900	0.84

ES 2 941 266 T3

Nombre	Cantidad (g)	Volumen (mL):	PM (g/mol)	Equivalente molar	Moles	Densidad g/mL	Cantidad de cargo BR (kg)	kg/kg
Dimetilacetamida (DMAc)	3736.49	3987.71	87.12	-	-	0.937	27.650	3.93
N-metilmorfolina (NMM)	957.72	1041.00	101.15	2.00	9.468	0.920	7.080	1.01
EDCI	952.91	952.91	191.70	1.05	4.971	-	7.050	1.00
Alcohol etílico anhidro (EtOH)	750.50	951.20	46.07	-	-	0.789	5.550	0.79
Acetonitrilo (ACN)	11202.70	14252.80	84.93	-	-	0.786	82.900	11.79
Acetonitrilo (ACN)	11202.70	14252.80	85.93	-	-	0.786	82.900	11.79

	Operación	Carga	Unidades
	Inertizar el reactor con nitrógeno.		
1	Cargar el Compuesto 1 al reactor.	950.00	g
2	Cargar el Compuesto 2 al reactor.	1891.11	g
3	Cargue HOBt-H ₂ O al reactor.	797.48	g
4	Cargar DMAc al reactor.	3736.49	g
5	Ajustar la solución al objetivo de 22 °C (19 a 25 °C) con agitación.		
6	Agitar durante 10-15 min a 22 °C (19 a 25 °C).		
7	Cargar lentamente NMM al reactor con agitación moderada.	957.72	g
8	Ajustar la solución al objetivo de 7 °C (4 a 10 °C) con agitación.		
9	Cargar lentamente EDCI al reactor con agitación vigorosa.	952.91	g
10	Ajustar la solución al objetivo de 7 °C (4 a 10 °C) con agitación.		
11	Cargar EtOH al reactor con agitación vigorosa.	750.50	g
12	Ajustar la solución al objetivo de 22 °C (19 a 25 °C) con agitación.		
13	Agitar vigorosamente durante ≥1 h a 22 °C (19 a 25 °C).		
	IPC para completar la reacción (≤ 1.0 % de Phe-NH ₂ restante)	0.169% a/a	
CRISTALIZACIÓN			
15	Cargar ACN en el reactor con agitación vigorosa.	11202.70	g
16	Agitar vigorosamente durante ≥5 h a 22 °C (19 a 25 °C).		
17	Verificar que la cristalización sea exitosa.		
18	Filtrar la reacción para aislar el producto (SCC-175).		
19	Lavar la tarta de producto con ACN y combinar con licor madre.	11202.70	g
20	Secar el producto con agitación y purga de nitrógeno durante al menos 17 h.		

Síntesis del Compuesto I

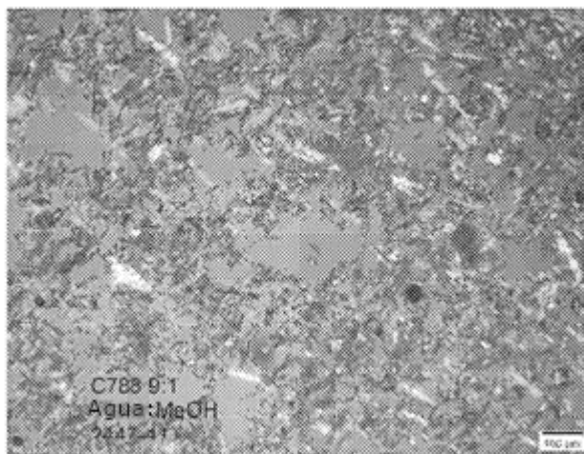
Nombre	Cant	Volumen (mL)	PM (g/mol)	Equiv Molar	Densidad g/mL	Cant de cargo BR	unidades	kg/kg
Compuesto 3	2000.00	2000.00	526.63	1.00		15.700	kg	
10 % Pd/C (50 % p/p húmedo)	200.00	200.00	106.42	10% p/p	-	3.140	kg	0.20
Alcohol metílico anhidro (MeOH)	14191.08	17918.03	32.04	-	0.792	111.400	kg	7.10

ES 2 941 266 T3

Nombre	Cant	Volumen (mL)	PM (g/mol)	Equiv Molar	Densidad g/mL	Cant de cargo BR	unidades	kg/kg
Alcohol metílico anhidro (MeOH)	7000.00	8838.38	32.04	-	0.792	54.950	kg	3.50
Agua	7000.00	7000.00	18.02		1.000	54.950	kg	3.50
Agua	8000.00	8000.00	18.02		1.000	62.800	kg	4.00
Solución MeOH-Agua (1:9)	8000.00	7896.00			0,987	62.800	kg	4.00
Agua (composición MeOH-agua 1:9)	9000.00	9000.00	18.02		1.000	NA		NA
Alcohol metílico anhidro (MeOH) (composición MeOH-agua 1:9)	792.00	1000.00	33.04	-	0.792	NA		NA

	Operación	Carga	Unidades
	REACCIÓN (Reactor principal del hidrogenador de 30 L)		
	Inertizar el reactor de hidrogenación con nitrógeno.		
1	Carga Pd/C (10 %, 50 % p/p de agua, 20A597) al reactor.	200.00	g
2	Cargar el Compuesto 3 al reactor.	2000.00	g
3	Cargar MeOH al reactor.	14191.08	g
4	Ajustar la solución al objetivo de 22 °C (19 a 25 °C) con agitación.		
	Inertizar el reactor de hidrogenación con nitrógeno.		
5	Presurizar el reactor con hidrógeno (20-25 psi).		
6	Agitar durante ≥ 6 h a 22 °C (19 a 25 °C) y 20-25 psi de hidrógeno.		
	Nota: Mantener la presión a 20-25 psi de hidrógeno.		
7	Despresurizar el reactor e inertizar con nitrógeno a 22 °C (19 a 25 °C).		
	IPC para completar la reacción (≤ 0.5 % de SCC-175 restante)	0.09% a/a	
9	Filtrar la reacción para eliminar el catalizador.		
10	Enjuagar la torta del filtro con MeOH y combinar con el filtrado.	7000.00	g
	DESTILACIÓN (reactor principal encamisado ChemGlass de 30 L)		
11	Destilar la reacción a ≤ 45 °C (vacío de 100-200 Torr) hasta el objetivo.		
	Nota: Objetivo de destilación = 1.5-2.5 mL/g de carga de SCC-175.	5000.00	mL
	PRECIPITACIÓN (reactor principal encamisado ChemGlass de 30 L)		
	AISLAMIENTO (filtro de vidrio Allen de 12 L con frita de teflón ChemGlass de 30 micras)		
12	Cargar agua al reactor con agitación moderada a 40 °C durante 30-60 min.	7000.00	g
13	Agitar la reacción a 40 °C hasta que se observe la cristalización.		
14	Verificar que la cristalización sea exitosa.		
15	Cargar agua al reactor con agitación moderada a 40 °C durante 30-60 min.	8000.00	g
16	Ajustar la reacción a 22 °C (20 a 25 °C) durante 30-60 min.		
17	Filtrar la reacción para aislar el producto (SCC-169).		
18	Lavar la torta de producto con MeOH-agua (1:9).	8000.00	g
19	Secar el producto con agitación y purga de nitrógeno durante al menos 17 h.		

• **Microscopía de la Suspensión del Producto del Compuesto I:**



5 • **Solubilidad preliminar en un solo disolvente del Compuesto I:**

Disolvente	Solubilidad (mg/mL) ^A
EtOH (SDAG-7)	154.8
THF	84.5
<i>i</i> PrOAc	5.1
MeOAc	18.2
Agua	4.1

^A La solubilidad se determinó por HPLC (curva de respuesta).

• **Estudios Preliminares de Precipitación (MeOH/Agua) del Compuesto I:**

Estudios de Precipitación					
Experimento	MeOH / Agua	Modo de adición	Precipitación (S/N)	Concentración (mL/g)	Solubilidad (mg/mL)
1 ^A	1:3	Normal	S	10	7.0
2 ^A	1:5	Normal	S	10	5.0
3 ^A	1:9	Normal	S	10	3.6
4 ^A	1:19	Normal	S	10	2.7
5 ^B	1:3	Inverso	N	80	---
+ 2 partes de agua	1:5	Normal	S	120	s.d.

^ALos experimentos se realizaron en una escala de 500 mg donde la solución inicial en MeOH (a través de 2447-41) se concentró en un residuo seguido de la carga de MeOH/agua a 25 °C.

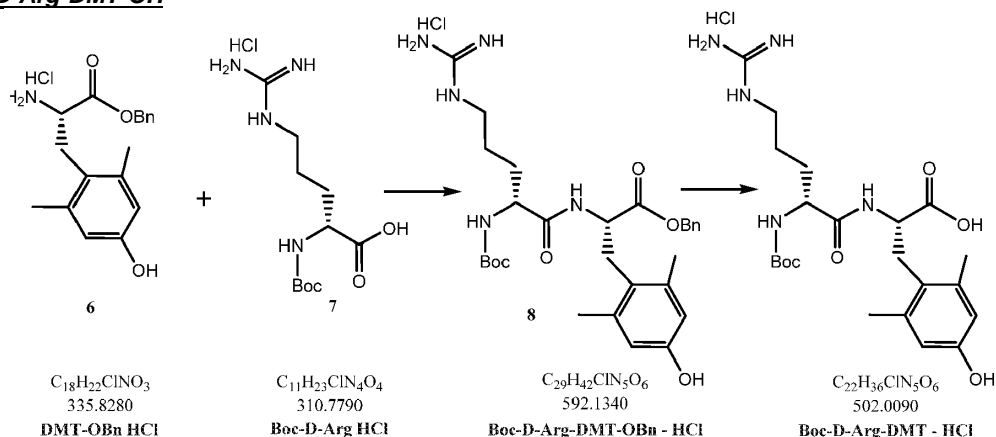
^BEl experimento se llevó a cabo en una escala de 40 mg donde la solución inicial en MeOH (a través de 2447-41) se cargó directamente en agua. Se requirió una carga adicional de agua para permitir la precipitación.

10

• **Resultados de precipitación en proceso (MeOH/agua) del compuesto I:**

Resultados de precipitación				
Experimento	MeOH / Agua	Concentración (mL/g)	Solubilidad (mg/mL)	Pérdidas totales
2447-41 ^A	1:9	13	2.5	5.7 %
2447-47 ^A	1:5	10	4.2	6.2 %

Ejemplo 2. Boc-D-Arg-DMT-OH



• *Proceso de fabricación para producir el compuesto 8*

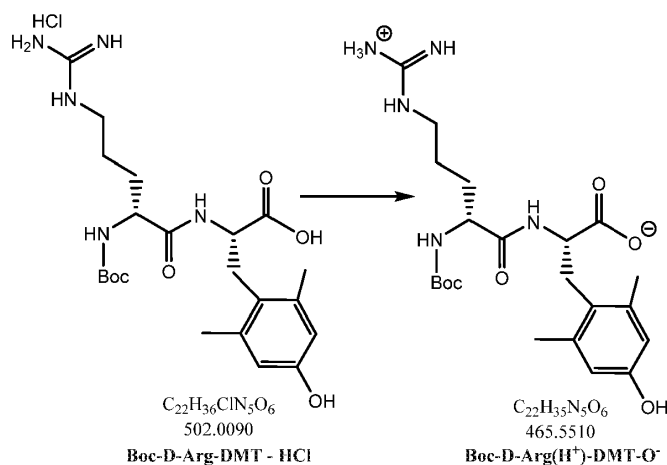
Etapa	Operación
1	Cargar DMT-OBn HCl (1 eq) y Boc-D-Arg-OH HCl (1.05 eq) en el reactor.
2	Cargar HOBT (0.1 eq) y DCM (8.5 L/kg de DMT-OBn HCl) en el reactor.
3	Ajustar la temperatura a aproximadamente 22±3 °C y cargue NMM (2.0 eq) en el reactor
4	Ajustar la temperatura a aproximadamente 15±3°C y cargar EDCI (1.05 eq) en el reactor.
5	Ajustar la temperatura a unos 15°C y agitar.
5	Cargar EtOH (1.5 L/kg de DMT-OBn HCl) al reactor
7	Agitar durante un mínimo de 5 horas a 15±3°C
8	Muestra para la prueba de finalización de la reacción de control en proceso, si la reacción no está completa, cargar EDCI adicional, agitar durante un mínimo de 1 hora y repetir la prueba de control en proceso hasta que se cumpla el criterio de finalización.
9	Cargar EtOH al 15% en DCM.
10	Cargue HCl 1M.
11	Ajustar la temperatura a la temperatura ambiente y agitar.
12	Detener la agitación y separar las capas
13	Lavar la capa orgánica sucesivamente con salmuera, HCl 1 M, salmuera y salmuera nuevamente
14	Reducir el volumen a través de la destilación al vacío
15	Ajustar temperatura a ambiente
16	Cargar EtOH y reducir el volumen mediante destilación al vacío
17	Muestra para la prueba de contenido de DCM de control en proceso, Repetir la adición de EtOH y reducir el volumen por destilación al vacío hasta que se alcance el límite de control en proceso para DCM
18	Ajustar temperatura a ambiente
19	Muestrear el producto para la prueba de control en proceso de pureza y contenido de SCC-192

• *Proceso de fabricación para producir la sal HCl del Compuesto II*

Etapa	Operación
1	Cargar la solución de etanol de Boc-D-Arg-DMT-OBn HCl (SCC-192)
2	Cargar 10% Pd/C, 50% humedad (p/p) (20% en peso)

3	Cargar EtOH (7L/kg de SCC-192)
4	Agitar y comenzar la hidrogenación a temperatura ambiente
5	Etapa 2B Control en proceso 1: prueba para completar la reacción
5	Filtrar la suspensión a través de un auxiliar de filtración y lavar la tarta del filtro tres veces con EtOH
7	Reducir el volumen a través de la destilación al vacío
8	Ajustar temperatura a ambiente
9	Cargar THF y reducir el volumen mediante destilación al vacío
10	Ajustar temperatura a ambiente
11	Cargar THF y reducir el volumen mediante destilación al vacío
12	Ajustar temperatura a ambiente
13	Cargar THF y reducir el volumen mediante destilación al vacío
14	Etapa 2B Control en proceso 2: Prueba de contenido de EtOH
15	Cargar iPrOAc y agitar a temperatura ambiente
16	Filtrar y lavar los sólidos tres veces con iPrOAc
17	Secar el producto al vacío y nitrógeno
18	Muestrear el producto para la prueba de control en proceso de pureza
19	Etapa 2B Control en Proceso 3: Prueba de Pureza

• **Preparación de la Forma Zwitteriónica del Compuesto II**



- 5
1. La sal de HCl cruda se suspende en CH₃OH/H₂O (1/1, v/v)
 2. La suspensión se calienta a 45~50°C.
- 10
3. Una vez formada la solución transparente, se añade una solución acuosa de Na₂CO₃ (1.2 eq.). Durante la adición, el sólido comienza a precipitar.
 4. La suspensión se agita durante 1 hora a 45°C y luego se enfría a 15°C y se agita durante una hora más.
- 15
5. El sólido se aísla por filtración y se seca para proporcionar el Compuesto II con alta pureza (99,4 % de área) por HPLC. El ensayo p/p calculado que corrige los disolventes residuales, el contenido de agua y el residuo en la ignición para esta serie de demostración fue del 98.7%.
- 20
- La formación del compuesto zwitteriónico condujo a un material de alta pureza que era estable, fácil de manejar y altamente cristalino.

Ejemplo 3. L-Lys(Boc)-Phe-NH₂ cristalina - Lista de picos de XRPD (Tabla 1)

ángulo	Valor d	Intensidad neta	Intensidad bruta	Intensidad rel.
4,704	18.77211	9559	11528	100.0 %
5.230	16.88407	624	2301	6.8 %
5.648	15.63394	862	2340	9.0 %
6.200	14,24402	7663	8912	80.2 %
6.660	13,28087	394	1456	4.1 %
7.056	12.51772	508	1400	5.3 %
7.709	11.45860	1161	1809	12.1 %
8.553	10.33048	2135	2771	22.3 %
9.402	8.39866	2473	3073	25.9 %
9.922	8.90729	2827	3206	27.5 %
10.303	8,57920	1435	1997	15.0 %
11.292	7.82975	3301	3848	34.5 %
11.755	7.52244	1985	2530	20.8 %
12.205	7.24594	2827	3370	29.6%
12.452	7.10259	4581	5123	47.9 %
12.655	6.98816	2764	3305	28.9 %
13.270	6.86655	4117	4555	43.1%
13.778	6.42221	795	1330	8.3 %
14.133	6.26164	333	865	3,5 %
14,462	6.11961	882	1413	9.2 %
14.957	5.91833	3726	4255	39.0 %
15.756	5.61997	7404	7928	77.5 %
16.263	5.44580	2360	2881	24.7 %
16.504	5.36683	5366	5885	56.1 %
16.961	5.22337	2930	3447	30.7 %
17.107	5.17813	2585	3100	27.0 %
17,658	5.01859	3807	4320	39.8 %
7.956	4.93596	4360	4871	45.6 %

ES 2 941 266 T3

18.210	4.86777	4451	4960	46.6 %
18.832	4.70852	8963	9468	93.8 %
19.561	4.53460	3331	3830	34.8 %
19.802	4.47996	7877	8375	82.4 %
20.265	4.37865	1989	2483	20.8 %
20.715	4.28449	1746	2237	18.3 %
21.514	4.12715	1756	2241	18.4 %
21.958	4.04471	4087	4568	42.7%
22.807	3.89590	3856	4331	40.3 %
23.398	3.79891	779	1248	8.1 %
23.660	3.75740	835	1303	8.7 %
24.306	3.85898	726	1188	7.6 %
25.050	3.55198	2158	2614	22.6 %
25.462	3,49548	784	1217	8.0 %
25.709	3.46234	1227	1677	12.8 %
26.016	3.42222	714	1161	7.5 %
26.319	3.38357	521	966	8.5 %
26.713	3.33445	662	1103	6.9 %
27.411	3.25119	709	1143	7.4 %
28.356	3.14493	831	1256	8.7 %
28.808	3.09664	340	761	3.6 %
30.862	2.91341	740	1142	7.7 %
31.482	2.83854	648	1041	6.8 %
35.876	2.50108	376	740	3.9 %
36.369	2.46832	362	723	3.8 %

Ejemplo 4. Lista de picos de Boc-D-Arg-DMT-XRPD cristalino (Tabla 2)

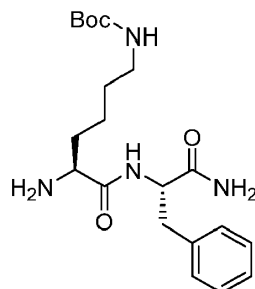
ángulo	Valor d	Intensidad neta	Intensidad bruta	Intensidad rel.
9.253	10.70438	3779	4204	15.0 %
9.353	9.44784	20863	21225	82.9 %
12.104	7.36592	20016	20338	79.6 %
12.809	6.90584	2797	3120	11.1 %
13.755	6.43269	11432	11758	45.4 %
15.709	5.83659	908	1235	3.8 %
16.307	5.43127	7500	7829	29.8 %
16.586	5.38008	12773	13103	53.0%
16.725	5.29645	2495	2825	9.9 %
17.557	5.04740	22483	22824	89.4 %
18.006	4.92238	25154	25485	100.0 %
18.756	4.72740	18203	18534	72.4 %
18.906	4.83953	4809	5141	19.1 %
19.414	4.56848	12725	13056	50.6 %
20.716	4.28417	899	1231	3.8 %
21.259	4.17597	5674	5408	20.2%
22.357	3.97329	3830	4161	15.2%
23.009	3.86218	7511	7842	29.9 %
23.163	3.83695	2203	2533	8.8 %
23.511	3.78085	4659	4999	18.5 %
24.208	3.67354	7257	7585	28.6 %
24.809	3.88588	1940	2200	7.7 %
25.060	3.55054	5827	5954	22.4 %
25.767	3.48478	970	1297	3.9 %
26.009	3.42308	1418	1744	5.6 %
26.457	3.38813	255	580	1.0 %
26.721	3.33347	161	485	0.8 %
27.783	3.21073	1862	2185	7.4 %

ES 2 941 266 T3

28.111	3.17181	1182	1503	4.7 %
28.263	33.15505	366	687	1.5 %
29.111	3.06507	2546	2864	10.1 %
29.311	3,04456	1100	1418	4.4 %
29.662	3.00931	616	933	2.4%
29.912	2.98476	1550	1866	6.2 %
30.212	2.95583	1607	1922	8.4 %
30.865	2.89475	1913	2226	7.6 %
31.414	2.84540	1565	1876	6.2 %
31.695	2.82084	468	778	1.9 %
32.665	2.73926	657	963	2.6%
32.915	2.71801	296	602	1.2 %
33.805	2.64939	326	632	1.3 %
34.165	2.62230	670	976	2.7 %
34.977	2.56330	485	795	1.9 %
36.166	2.48167	798	1113	3.2 %
36.514	2.45883	611	927	2.4 %
36.813	2.43955	384	682	1.4 %
37.466	2.39851	173	502	8.7 %
37.966	2.36808	901	1257	3,6 %
38.221	2.35285	394	764	1.6 %
38.576	2.33202	878	1266	3.5 %
39.114	2.30117	394	810	1.6 %
39.516	2.27866	363	801	1.4 %

REIVINDICACIONES

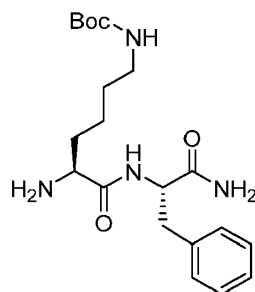
1. Una forma cristalina del Compuesto (I),



(I),

5 en donde dicha forma cristalina tiene picos característicos en su patrón de XRPD en valores de dos theta medidos a 1.54Å como se describe en la Tabla 1.

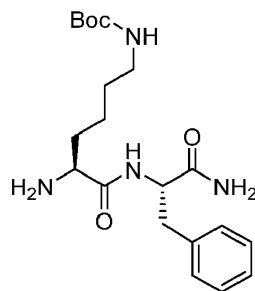
2. Una forma cristalina del Compuesto (I),



(I),

10 en donde dicha forma cristalina tiene picos característicos en su patrón XRPD en valores de dos theta como se describe en la Figura 1.

3. Una forma cristalina del Compuesto (I),



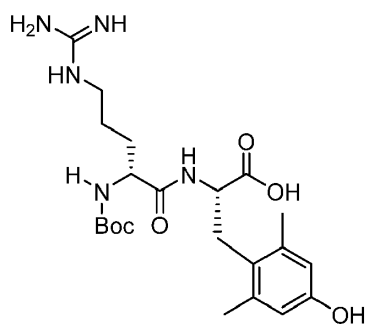
(I),

15 en donde dicha forma cristalina tiene picos característicos en su patrón de XRPD en valores de dos theta theta (° 2θ) de: 4.7, 6.2, 12.4, 15.8, 16.5, 18.0, 18.2, 18.8 y 19.8 medidos a 1.54Å.

4. La forma cristalina de la reivindicación 3, en donde dicha forma cristalina tiene picos característicos en su patrón de XRPD en valores de dos theta (° 2θ) de: 4.7, 6.2, 11.3, 12.4, 13.3, 15.0, 15.8, 16.5, 17.0, 17.7, 18.0, 18.2, 18.8, 19.8, 22.0 y 22.8 medidos a 1.54Å

20

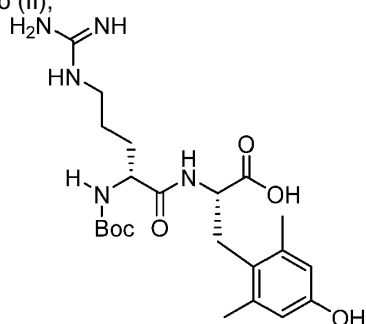
5. Una forma cristalina del Compuesto (II),



(II),

en donde dicha forma cristalina tiene picos característicos en su patrón de XRPD en valores de dos theta medidos a 1.54Å como se describe en la Tabla 2.

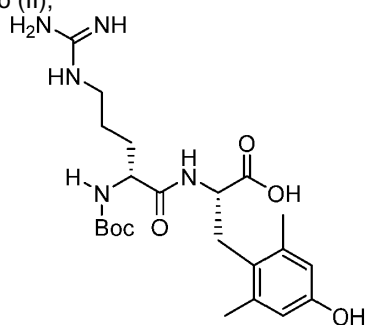
- 5 6. Una forma cristalina del Compuesto (II),



(II),

en donde dicha forma cristalina tiene picos característicos en su patrón XRPD en valores de dos theta como se describe en la Figura 2.

- 10 7. Una forma cristalina del Compuesto (II),



(II),

en donde dicha forma cristalina tiene picos característicos en su patrón de XRPD en valores de dos theta theta (° 2θ) de: 9.3, 12.1, 16.6, 17.6, 18.0, 18.8, y 19.4 medidos a 1.54Å.

- 15 8. La forma cristalina de la reivindicación 7, donde dicha forma cristalina tiene picos característicos en su patrón de XRPD en valores de dos theta (° 2θ) de: 9.3, 12.1, 13.7, 16.3, 16.6, 17.6, 18.0, 18.8, 19.4, 21.3, 23.0, 24.2, y 25.1 medidos a 1.54Å.

FIG. 1

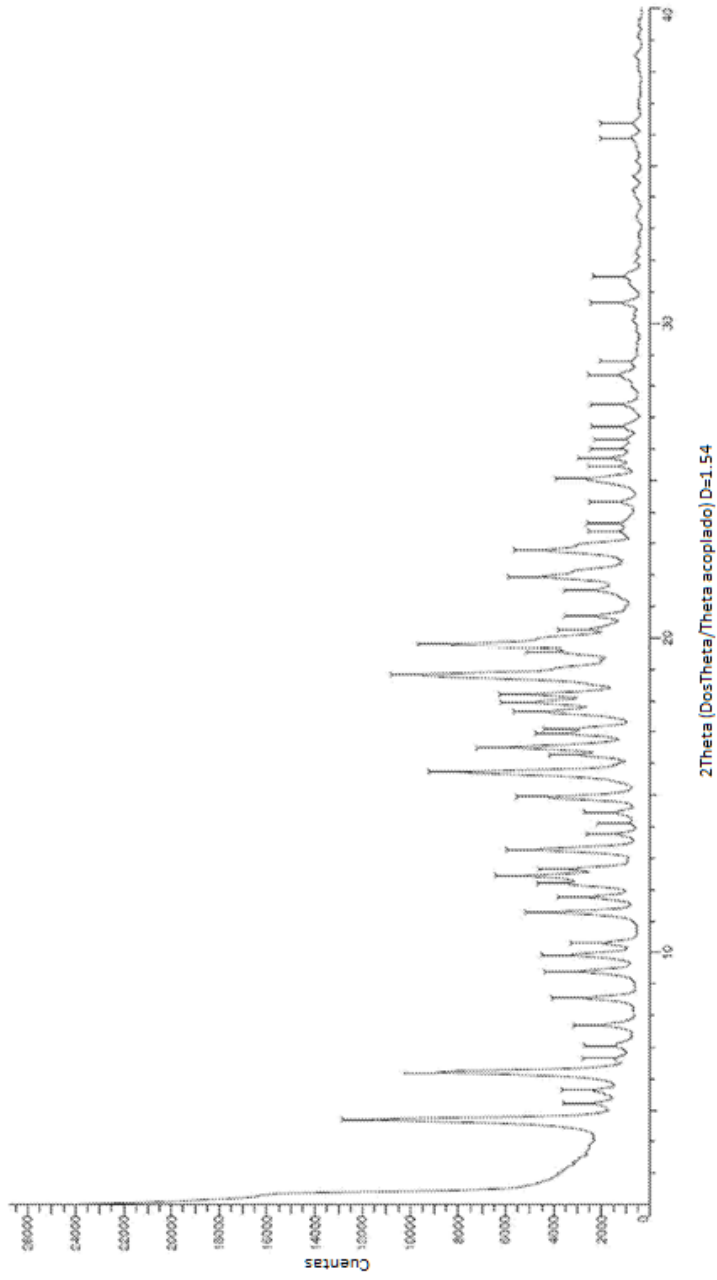


FIG. 2

