



00 91767

D DE
DE
ON

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03091767 00320330
Fecha (AÑO): 2000-11-30 16:59:26
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 38

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social ASTRAZENECA AB sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Suecia

No. de Identificación _____

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio Suecia

Departamento o Estado _____

Dirección S-151 85 Södertälje, Suecia

Ciudad Södertälje Teléfono 46 8 55326000

(74) DATOS DEL REPRESENTANTE LEGAL

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Bogotá, Colombia

Ciudad Bogotá D.C. Teléfono 57 1 3264270

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) (1) Maria Bolje, (2) Karol Horvath y (3) Tord Inghardt

Identificación _____

Dirección (1) y (3) AstraZeneca R&D Mölndal, S-431 83 Mölndal, Suecia y (2) Fornhöjdsvägen 56, S-152 58 Södertälje, Suecia

Ciudad Mölndal y Södertälje Teléfono 46 8 55326000

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención "FORMA CRISTALINA"

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒ NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

SE

(32) Fecha

03-12-99

(31) No. Solicitud

9904416-6

SE

03-04-00

0001187-4

Para Publicar a los

☒ 6 meses

☐ 12 meses

☐ 18 meses

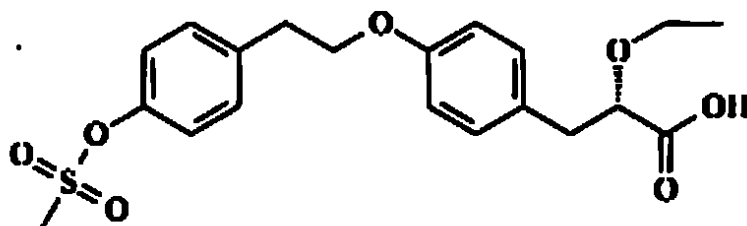
a partir de la fecha de la presente Solicitud

3 JUN. 2001

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con una forma cristalina novedosa del compuesto ácido (S)- 2-etoxi- 3- [4- (2- {4- metanosulfonil oxi fenil} etoxi) fenil] propanóico, mostrado en la fórmula I (abajo),



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o solvatos del mismo. La invención también se relaciona con métodos para el tratamiento de una o más condiciones de enfermedades metabólicas, particularmente aquellas asociadas con Síndrome de Resistencia a la Insulina, y con el uso de una forma cristalina del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en la fabricación de

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica ☐

El documento de representación legal debidamente otorgado, o mención de su protocolización ante la S.I.C. ☐

Recibo de la tasa respectiva \$608.000,00 ☒

Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación ☐

Si se reivindica prioridad Andina:

Copia de la primera solicitud ☐

Traducción oficial ☐

Si se reivindica prioridad Unionista:

Copia certificada de la primera solicitud: ☐

Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior

Traducción Simple ☐

Capítulo descriptivo ☒

Dibujos, planos necesarios ☐

Capítulo reivindicatorio ☒

Tarjeta archivo propietarios según formato ☒

Tarjeta archivo temático según formato ☒

Extracto para publicación según formato ☒

Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms ☐

Otros Documentos Traspasos Inventores ☒

Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería ☒

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCIÓN Y DECLARO QUE LA INVENCIÓN ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.158.681 de Bogotá TP No. 10.784

NIT : 800174089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 60891767 60838883
Fecha (AMD): 2003-11-30 16:59:26
Tramite : 602 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 38

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 72,301
FECHA : NOVIEMBRE 23 DE 2000

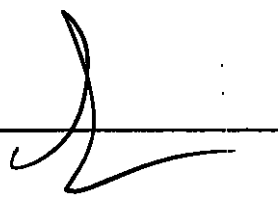
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	3037345	6,156,000.00

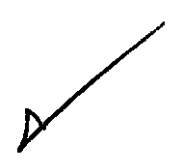
***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL :	\$ 608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

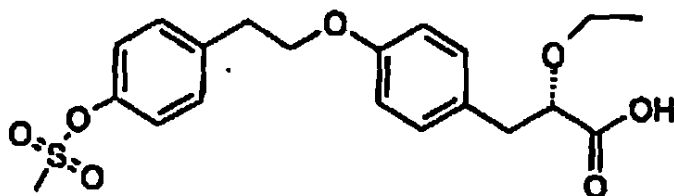
Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4—

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuyas prioridades ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

FORMA CRISTALINA

RESUMEN: OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

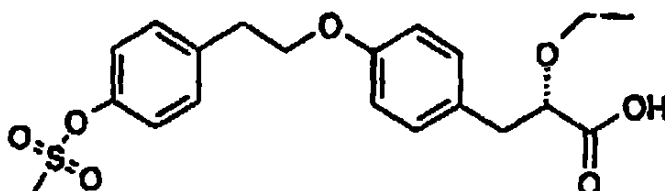
La presente invención se relaciona con una forma cristalina novedosa del compuesto ácido (S)- 2- etoxi- 3- [4- (2- {4- metanosulfonil oxi fenil} etoxi) fenil] propanóico, mostrado en la fórmula 1 (abajo),



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o solvatos del mismo. La invención también se relaciona con métodos para el tratamiento de una o más condiciones de enfermedades metabólicas, particularmente aquellas asociadas con Síndrome de Resistencia a la Insulina, y con el uso de una forma cristalina del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en la fabricación de un medicamento para el uso en una o más de dichas condiciones. La invención además se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen una forma cristalina del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, como ingrediente activo, así como con los procesos para la fabricación de una forma cristalina del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

Forma Cristalina

La presente invención se relaciona con una forma cristalina del compuesto ácido (S)- 2- etoxi- 3- [4- (2- {4- metanosulfonil oxi fenil} etoxi) fenil] propanóico, mostrado en la fórmula I (abajo),



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o solvatos del mismo. La invención también se relaciona con métodos para el tratamiento de una o más condiciones de enfermedades metabólicas, particularmente aquellas asociadas con Síndrome de Resistencia a la Insulina, y con el uso de una forma cristalina del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, en la fabricación de un medicamento para el uso terapéutico en una o más de dichas enfermedades metabólicas.

La invención además se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen una forma cristalina del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, como ingrediente activo, así como con los procesos para la manufactura de una forma cristalina del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

En la formulación de composiciones de medicamentos, es importante que la sustancia de medicamento esté en una forma que pueda ser convenientemente manipulada y procesada. Esto es importante, no sólo desde el punto de vista de la obtención de un proceso de fabricación comercialmente viable, sino también desde el punto de la subsecuente fabricación de formulaciones farmacéuticas que contengan el compuesto activo.

La estabilidad química, la estabilidad de estado sólido, y la vida en anaquel de los ingredientes activos también son factores muy importantes. La sustancia del medicamento y las composiciones que lo contengan, deben ser capaces de ser efectivamente almacenados en periodos apreciables de tiempo, sin exhibir un cambio significativo en las características físico químicas del compuesto activo (p.e. su composición química, la densidad, la higroscopicidad y solubilidad).

Además, también es importante ser capaz de suministrar un medicamento en una forma que sea tan químicamente pura como sea posible.

Los materiales amorfos pueden presentar problemas significativos en este aspecto. Por ejemplo, dichos materiales son normalmente más difíciles de manipular y de formular que el material cristalino, suministran una solubilidad no confiable y a menudo se hayan inestables y químicamente impuros.

Una persona hábil apreciará que, si un medicamento se obtiene rápidamente en una forma cristalina estable, los problemas anteriores son solucionados.

Por consiguiente, en la fabricación de composiciones de medicamentos comercialmente viables y farmacéuticamente aceptables, es deseable,

siempre que sea posible, suministrar el medicamento en una forma substancialmente cristalina y estable.

Se debe anotar, sin embargo, que esta meta no siempre se puede lograr. De hecho, normalmente, no es posible predecir, únicamente a partir de la estructura molecular, cual será el comportamiento de cristalización de un compuesto y esto, normalmente, solo puede ser determinado empíricamente.

El compuesto anterior tiene fines en uso terapéutico en el Síndrome de Resistencia a la Insulina (IRS), el cual se refiere a un grupo de manifestaciones incluyendo resistencia a la insulina acompañada de hiperinsulinemia, posible diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, obesidad central (visceral), dislipidemia observada como niveles de lipoproteína fuera de rango caracterizados por concentraciones elevadas de VLDL (lipoproteínas de baja densidad) y reducidas de HDL (lipoproteínas de alta densidad) y fibrinólisis reducida.

Recientes Investigaciones epidemiológicas han documentado que los individuos con resistencia a la insulina corren un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular, sufriendo notablemente de infarto al miocardio y embolias. En aterosclerosis de diabetes mellitus tipo 2 las condiciones relacionadas ocasionan hasta el 80% de todas las muertes.

En la medicina clínica hay alerta sobre la necesidad de aumentar la sensibilidad a la insulina en pacientes que sufren de IRS y por consiguiente corregir la dislipidemia la cual se considera que ocasiona un progreso acelerado de la aterosclerosis. Sin embargo, actualmente esto no es una enfermedad universalmente bien definida.

La presente invención se relaciona con una forma cristalina sólida del compuesto de la fórmula I. Pueden surgir ventajas significativas cuando el compuesto de la fórmula I pueda ser aislado en una forma cristalina, por ejemplo, en la fabricación del compuesto a los niveles de pureza y uniformidad requeridos para aprobación de leyes y para facilitar y hacer uniforme la formulación.

Hemos aislado el compuesto de la fórmula I como una forma cristalina. La forma cristalina en particular aislada existe en una forma que es substancialmente o esencialmente libre de solvente (aquí referido como "la forma anhidra". Alternativamente, se puede producir una forma solvatada, por ejemplo, una forma hidratada.

Presentamos como una característica de la invención, una forma cristalina de un compuesto de la fórmula I, o un solvato del mismo. En una característica alternativa de la invención, presentamos una forma cristalina de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula I o un solvato del mismo.

Por el uso del término "solvatado" también incluimos hidratado.

Por el uso del término "una forma cristalina" queremos significar cada una de las posibles formas cristalinas del compuesto de la fórmula I, preferiblemente una forma anhidra.

Una forma cristalina del compuesto de la fórmula I puede ser definido por referencia a su punto de fusión, al patrón de difracción del polvo de rayos X y a los datos de Rayos X de cristal sencillo.

El punto de fusión de una forma cristalina del compuesto de la fórmula I generalmente depende del nivel de pureza y puede ser determinado por procedimientos convencionales bien conocidos en el arte, por

ejemplo, por barrido diferencial de calorimetría (DSC). Normalmente, la forma anhidra tiene un punto de fusión dentro del rango 82-92° C, por ejemplo aproximadamente 85-89° C.

La forma anhidra tiene un patrón de difracción del polvo de rayos X que contiene máximos específicos de alta intensidad en 8.2, 4.47 y 4.15 Å. Máximos específicos adicionales de intensidad relativamente baja a los primeros máximos son 4.89, 3.64, 3.80 y 3.45 Å.

Una forma cristalina de un compuesto de la fórmula I puede ser obtenido de una forma no cristalina de un compuesto de la fórmula I mediante cristalización de un solvente adecuado (incluyendo solventes orgánicos, soluciones acuosas y mezclas de los mismos), tales como tolueno y acetato de etilo o una mezcla de solventes tal como una mezcla de etanol/agua, isopropanol/agua o tolueno/isooctano. Para iniciar la cristalización, puede ser necesario sembrar con un compuesto cristalino de la fórmula I. La cristalización del compuesto de un sistema solvente apropiado puede ser lograda obteniendo una supersaturación, por ejemplo, enfriando mediante evaporación del solvente y/o por adición de un anti solvente (un solvente en el cual el compuesto de la fórmula I es pobremente soluble, ejemplos de anti solventes adecuados incluyen heptano o isooctano). Las temperaturas y los tiempos de cristalización variarán dependiendo de la concentración del compuesto de fórmula I en la solución, el sistema solvente usado y el método adoptado de cristalización.

Una forma cristalina del compuesto de la fórmula I puede ser aislada usando técnicas bien conocidas por aquellos hábiles en el arte, por ejemplo, por decantado, filtrado o centrifugado. De manera similar, la forma cristalina puede ser secada de acuerdo a procedimientos bien conocidos.

→

Se puede(n) realizar un paso(s) adicional(es) de recristalización usando el mismo o diferentes sistemas solventes para reducir impurezas adicionales, tales como material amorfo, impurezas químicas o para convertir la forma cristalina en una forma solvatada/hidratada o en una forma anhidra.

La cristalización preferida se lleva a cabo directamente desde la solución de reacción. Alternativamente, la cristalización se realiza desde una solución subsecuente.

Una característica adicional de la invención es un proceso para la producción de una forma cristalina del compuesto de la fórmula I que comprenda la cristalización del compuesto de la fórmula I.

Por el uso del término "la forma anhidra", no excluimos la presencia de algún solvente, incluyendo agua, dentro de la estructura de marco del cristal. El solvente, incluyendo agua, también puede estar presente fuera de la estructura de marco del cristal.

Una característica de la invención es una forma cristalina de un compuesto de la fórmula I, como se describe arriba, para el uso en terapia médica.

De acuerdo con una característica adicional de la invención se suministra una composición farmacéutica que contiene una forma cristalina de un compuesto de la fórmula I, como se describe arriba, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. El uso de una forma cristalina de un compuesto de la fórmula I, como se describe arriba, en la preparación de una composición farmacéutica llevando a la asociación una forma cristalina de un compuesto de la fórmula I con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

La composición puede estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo una tableta, cápsula o en una solución, suspensión o emulsión acuosa u oleosa; para uso tópico, por ejemplo una crema, ungüento, gel o una solución o suspensión acuosa u oleosa, para uso nasal, por ejemplo un aspirador, atomizador nasal o gotas nasales; para uso vaginal o rectal, por ejemplo un supositorio; para administración por inhalación, por ejemplo, un polvo finamente dividido tales como un polvo seco, una forma microcristalina o un atomizador aerosol líquido, para uso sub lingual o bucal, por ejemplo, una tableta o una cápsula, o para uso parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión), por ejemplo una solución o suspensión estéril acuosa u oleosa.

En general, las composiciones anteriores pueden ser preparadas de una manera convencional usando excipientes convencionales.

La cantidad de la forma cristalina de un compuesto de la fórmula I, como se describe arriba, que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación única necesariamente variará dependiendo del anfitrión tratado y la ruta particular de administración.

Por ejemplo, una formulación para administración oral a humanos generalmente contendrá, por ejemplo, de 0.001 mg a 50 mg del agente activo mezclado con una cantidad apropiada y conveniente de excipiente(s) que pueden variar desde aproximadamente 10 a aproximadamente 99.9999 por ciento en peso de la composición total.

La invención también incluye el uso de un compuesto cristalino de la invención, como se describe arriba, en la producción de un medicamento para el uso en:

(I) tratamiento de dislipidemia,

- (ii) tratamiento de diabetes mellitus tipo II;
- (iii) tratamiento de hiperglicemia;
- (iv) tratamiento de hiperlipidemia;
- (v) tratamiento de hiperinsulinemia;
- (vi) tratamiento de hipertensión arterial; y/o
- (vii) tratamiento de obesidad abdominal.

La invención también incluye un método para producir un efecto como se define anteriormente o para tratar una enfermedad o desorden como se define anteriormente que comprenda la administración a un animal de sangre caliente, preferiblemente humano, que requiera dicho tratamiento, una cantidad efectiva de una forma cristalina de un compuesto de la fórmula I, como se describe anteriormente.

El tamaño de la dosis para propósitos terapéuticos o profilácticos de forma cristalina de un compuesto de la invención, variará naturalmente de acuerdo a la naturaleza y severidad de la condición médica, la edad y sexo del animal o paciente que está siendo tratado y la ruta de administración, de acuerdo con principios de medicina bien conocidos.

Las dosis diarias adecuadas de los compuestos de la invención en el tratamiento terapéutico de humanos son de aproximadamente 0.001-5 mg/kg de peso corporal, preferiblemente 0.01-10 mg/kg de peso corporal.

Las formas cristalinas del compuesto de la fórmula I pueden ser administradas como una terapia única o pueden ser administradas en conjunto con otros agentes farmacológicamente activos tales como un agente anti diabético, anti hipertensivo, diurético o anti hiperlipidémico.

Las formas cristalinas preparadas de acuerdo con el(los) Ejemplo(s) abajo mostraron esencialmente los mismos patrones de difracción de

16

polvo de Rayos X y/o termogramas DSC. Fue claro que cuando se compararon los patrones/termogramas relevantes (permitiendo error experimental) se había formado la misma forma cristalina. Las temperaturas de inicio del DSC pueden variar entre el rango de $\pm 5^\circ \text{C}$ (por ejemplo $\pm 2^\circ \text{C}$), y los valores de la distancia del patrón de difracción del Rayos X pueden variar entre el rango $\pm$ en el último puesto decimal.

Abreviaciones

EtOAc = acetato de etilo

HPLC = cromatografía líquida de alta presión

i-PrOAc = acetato de isopropilo

NMP = N- metil- 2- pirrolidinona

THF = tetrahidrofurano

Síntesis de Ácido de (S)- 2- etoxi- 3- (4- (2- (4- metanosulfonil oxi fenil) etoxi) fenil) propanóico

1) Etil (S)- 2- etoxi- 3- (4- hidrofenil) propanoato

a) Preparación de etil 2-etoxietanoato

Una solución de ácido 2-cloroacético (50 mg, 529 mmol, 1.0 eq) en etanol absoluto (110 ml, 2.2 vol (donde vol. aquí significa volumen equivalente) se cargó en una solución de etanol de etóxido de sodio (494 ml, 90 mg, 1.32 mol, 2.5 vol.). La temperatura durante la carga se mantuvo a $15\text{--}25^\circ \text{C}$. Cuando se completó la carga, la temperatura fue elevada hasta 50°C . La mezcla de reacción se enfrió hasta 15°C cuando se logró $>95\%$ de conversión. Se cargó HCl (g) hasta que el pH

de la mezcla fue <1 . Cuando la conversión fue $>95\%$, la suspensión se enfrió hasta 15°C y se neutralizó en un pH 5-7 con una solución de etóxido de sodio (aproximadamente 5-20% de la cantidad inicialmente cargada). Después de la neutralización, la suspensión se enfrió hasta 5°C y se cargó acetato de etilo (150 ml, 3 vol.). El cloruro de sodio formado en la reacción fue filtrado y lavado con acetato de etilo. La solución fue evaporada. El máximo etanol remanente fue de 20% en peso.

El producto general del compuesto del subtítulo fue del 58% del valor teórico (la pérdida fue en la evaporación). La pureza química fue $>99\%$.

b) Preparación de etil 2- etoxi- 3- (4- metoxifenil) propenoato

4-Metoxibenzaldehído (100 mg, 734 μmol , 1.0 eq) y etil 2-etoxietanoato (116 g, 881 μmol , 1.2 eq) fueron disueltos en THF (600 ml, 6 vol.). bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió hasta -20°C . A la solución resultante se le cargó lentamente una solución de *tert*-butóxido de potasio (98.9 g, 880 μmol , 1.2 eq) en THF (704 ml, 7.1 vol correspondiente a *tert*-butóxido de potasio) mientras se mantuvo la temperatura $<-10^{\circ}\text{C}$. Después que la carga estuvo completa, se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a una temperatura de -15°C a -10°C . Se cargó la suspensión con ácido acético (53 g, 1.24 mol, 1.7 eq) manteniendo la temperatura a $>+5^{\circ}\text{C}$. Se evaporó el THF hasta que quedó aproximadamente 1/3. Se agregó tolueno (824 ml, 8.24 vol.) y el resto del THF se evaporó. Se agregaron agua (200 ml, 2 vol.) y ácido metanosulfónico (50 ml, 0.5 vol.) a la suspensión de tolueno para dar un pH en la capa de agua de 2-3. La capa de agua fue separada. La capa de tolueno se evaporó para retirar el agua remanente. Se agregó ácido metanosulfónico (2.11 g, 22 μmol , 0.03 eq) a la solución de tolueno. Se sometió a reflujo la solución de tolueno con un

12

dispositivo Dean-Stark conectado hasta que se logró la conversión total. La solución se enfrió a 25° C. Se lavó la solución con hidróxido de sodio (48% acuoso) (1.83 g, 22 mmol, 0.03 eq) diluido agua (15 ml).

El producto general del compuesto del subtítulo fue aproximadamente 52% del valor teórico.

c) Preparación de ácido 2- etoxi- 3- (4- metoxifenil) propenóico

NaOH (48% acuoso) (122 g, 1.46 mol, 2.0 eq), agua (244 ml, 2.44 vol.) y EtOH (90 ml, 0.9 vol.) fueron cargados a la solución de tolueno de etil 2 etoxi- 3- (4- metoxifenil) propenoato (aproximadamente 96 g, 382 mmol, 0.52 eq). La mezcla de reacción se calentó hasta 50° C y se agitó hasta que se logró la conversión completa. Después que la reacción estuvo completa, se separó la capa de tolueno y la capa de agua se lavó con tolueno (100 ml, 1 vol.). Después de la separación, se enfrió la capa de agua hasta +5° C y se acidificó con HCl conc. (aproximadamente 173 ml, 2.1 mol, 2.9 eq). La temperatura se mantuvo <10° C durante la carga del ácido (EtOAc 8100 ml, 1 vol.) se agregó a la suspensión ácida de agua. Después de la extracción, se separaron las fases. La solución de EtOAc se evaporó y se agregó tolueno (288 ml, 3 vol.).

La solución de tolueno se sembró con ácido 2- etoxi- 3- (4- metoxifenil) propenóico y se enfrió hasta 0° C. Después de la cristalización, se filtró el material. La substancia húmeda se usó sin secar en el paso subsecuente.

El producto general del compuesto del subtítulo fue 42% del valor teórico para los pasos b) y c) juntos. La pureza química fue del 99.7%.

d) Preparación de ácido 2- etoxi- 3- (4- metoxifenil) propanóico.

Paladio sobre carbón (5%, 60% húmedo con agua) (13.2 g, 0.26 g Pd, 2.44 mmol Pd, 0.0054 eq) se cargó a una solución de ácido 2- etoxi- 3- (4- metoxifenil) propenóico (100 g, 450 mmol, 1.0 eq) en etanol (800 ml, 8 vol.) bajo una atmósfera de nitrógeno. El recipiente luego se presurizó con hidrógeno hasta una presión total de 4 bar (400 kPa). La hidrogenización se continuó hasta que se logró la conversión total. El catalizador se filtró y se evaporó el etanol bajo vacío. Se agregó tolueno (500 ml, 5 vol.) y luego se evaporó. El residuo fue disuelto en tolueno (500 ml, 5 vol.) y se evaporó hasta un volumen de 260 ml. La solución se calentó a 50° C y se agregó isooctano (800 ml, 8 vol.) La solución se enfrió a 35° C y se sembró con ácido 2- etoxi- 3- (4- metoxifenil) propanóico. La temperatura se mantuvo a 35° C durante 30 minutos. La solución delgada se enfrió a una tasa de 10° C/hora hasta +5° C que se mantuvieron durante la noche. Los cristales fueron filtrados y lavados con isooctano (220 ml, 2.2 vol.). Los cristales se secaron bajo vacío a 30° C.

El producto del compuesto del subtítulo fue 88% del valor teórico. La pureza química fue del 99.8%.

e) Preparación de (1S)- 1- (1- naftil)- 1- etanoaminio (2S)- 2- etoxi- 3- (4- metoxifenil) propanoato.

Una solución de ácido 2- etoxi- 3- (4- metoxifenil) propiónico (100 mg, 446 mmol, 1.0 eq) en i-PrOAc (2000 ml, 20 vol.) fue agitada a 0-5° C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó (S)- 1- (1- naftil) etilamina (45.8 g, 268 mmol, 0.6 eq) a la solución resultante. La suspensión resultante se calentó hasta 75-80°C para disolver todas las partículas, por consiguiente consiguiendo una solución. La solución se enfrió y se

se sembró con ácido (2S)- 2- etoxi- 3- (4- metoxifenil) propanóico sal (S)- 1- (1- naftil) etilamina. Se recogió por filtrado la sal diastereomérica deseada. Los cristales se lavaron con i-PrOAc.

El ácido (2S)- 2- etoxi- 3- (4- metoxifenil) propanóico sal (1S)- 1- (1- naftil) etilamina obtenida (67 g, 169 mmol, 1.0 eq) se disolvió por calentamiento hasta 75-80° C en i-PrOAc (1340 g, 20 vol.). El producto obtenido se recogió por filtrado, se lavó con i-PrOAc y se secó bajo vacío a 40° C hasta un peso constante.

El producto general de los dos pasos de cristalización fue 74% del valor teórico. La pureza química fue >99%. El exceso enantiomérico (e.e.) fue del 97.8%.

f) Preparación de ácido (S)- 2- etoxi- 3- (4- hidroxifenil) propanóico.

(2S)- 2- etoxi- 3- (4- metoxifenil) propanóico sal (1S)- 1- (1- naftil) etilamina (100 g, 253 mmol, 1.0 eq) se suspendió en tolueno. La mezcla se trató con NaOH (11.1 g, 278 mmol, 1.0 eq) en agua (280 ml, 5 vol.). La capa superior de tolueno que contenía la amina quiral se separó. La capa acuosa inferior se lavó con dos porciones más de tolueno (280 ml, 5 vol.). La capa inferior acuosa se acidificó hasta un pH=1 con HCl 37% acuoso (30 g, 304 mmol, 1.2 eq). La solución de agua que contenía ácido (S)- 2- etoxi- 3- (4- metoxifenil) propanóico se extrajo con dos porciones de EtOAc (280 ml, 5 vol.). El extracto combinado de EtOAc se lavó una porción de agua (280 ml 5 vol.). El solvente se reemplazó con NMP bajo presión reducida.

Se cargaron NaOH (esferas) (45.5 g 1.14 mol, 4.5 eq) y octanoetiol (129 g, 154 ml, 884 mmol, 3.5 eq.) en una solución de ácido (S)- 2- etoxi- 3- (4- metoxifenil) propanóico (aproximadamente 56.6 g, 253

mmol, 1.0 eq) en NMP (680 ml, 12 vol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó hasta 120° C y se mantuvo en 115-125° C hasta que la reacción estuvo completa según el HPLC.

La mezcla de reacción se enfrió a 60° C y se apagó con agua. Se ajustó el pH a 2.3 con HCl conc. Se mantuvo la temperatura a 60-70° C. Se formaron dos capas, la capa superior de la cual contenía principalmente octanotiol y el éter de metilo correspondiente (formado en la reacción). Las capas fueron separadas y la capa que contenía el agua y NMP se concentró a 3-4 volúmenes bajo vacío a 80-100° C de temperatura interna.

Se extrajo el residuo con una mezcla de H₂O:EtOAc. La solución de EtOAc se lavó subsecuentemente 3 veces con una solución al 15% de NaCl.

Se evaporó el EtOAc y el residuo se usó directamente en el paso subsecuente o puede ser cristalizado desde tolueno para producir un sólido blanco.

El producto fue 52% usando cristalización, 90% usando solamente evaporación. La pureza química fue del 99.8%. El exceso enantiomérico (e.e.) fue del 97.8%.

g) Preparación de etil (S)- 2- etoxi- 3- (4- hidroxifenil) propanoato.

Acido (S)- 2- Etoxi- 3- (4- hidroxifenil) propanóico (874 g, 4016 mol, 1.0 eq) se disolvió en EtOAc (1250 ml). Se cargó etanol (3000 ml) y HCl (37% acuoso) (40 ml, 0.48 mol, 0.12 eq) a esta solución. La solución se calentó hasta hervir (aproximadamente 72° C) y se le destiló el agua/EtOAc/EtOH (2000 ml). Otra porción de EtOH (2000 ml) se cargó

16

y se destilaron otros 2000 ml. Este procedimiento se repitió una vez más. En este punto, se alcanzó aproximadamente 95% de la conversión. Luego, se agregó EtOH (99.5% 1000 ml) y se evaporó. Esto se repitió hasta que se logró una conversión de >97.5%. Se concentró entonces la solución hasta un volumen de 1700-2000 ml bajo vacío y luego se enfrió hasta 20° C.

La solución de EtOAC que contenía etil (S)- 2- etoxi- 3- (4- hidroxifenil) propanoato se cargó lentamente (30-40 minutos) bajo agitación vigorosa a una solución de NaHCO₃ (7% en peso, 3500 ml). La cristalización ocurrió después de algunos minutos. Después de la carga, se enfrió la suspensión hasta 0-5° C y luego agitada a 0-5° C durante al menos una hora. Los cristales se filtraron y se secaron bajo vacío.

El producto fue aproximadamente 93%. La pureza química fue >99%. El exceso enantiomérico (e.e) fue <97.8%.

2) 2- (4- Metanosulfoniloxi fenil) etil metanosulfonato

2- (4- Hidroxifenil) etanol (356 g, 2.58 mol, 1.0 eq) se disolvió en cloruro de metileno (3500 ml) y en trietil amina (653 g, 6.44 mol, 2.5 eq). La mezcla se enfrió hasta -20° C. Se agregó cloruro metanosulfonil (657 g, 5.74 mol, 2.2 eq) manteniendo la temperatura entre -25° C y -15° C. Cuando la conversión fue >95%, la sal formada durante la reacción se filtró y se lavó con cloruro de metileno (600 ml). La capa orgánica se lavó primero con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (700 ml) a 20° C seguido por agua (700 ml). El cloruro de metileno se evaporó y se reemplazó con acetonitrilo. La solución de acetonitrilo se usó en el paso subsecuente.

H

3) Etil (S)- 2- etoxi- 3- [4- (2- {4- metanosulfonil oxi fenil} etoxi) fenil] propanoato

Etil (S)- 2- etoxi- 3- (4- hidroxifenil) propanoato (352 g, 1.34 mol, 1.0 eq) se disolvió en acetonitrilo (2600 ml). Cuando se formó una solución homogénea, se agregaron carbonato de potasio (560 g, 4.05 mol, 3.0 eq) y sulfato de magnesio (110 g, (0.2g/g K_2CO_3)). La solución de acetonitrilo de 2- (4- (metanosulfonil oxi fenil) etilmetanosulfonato (volumen total ca:2050 ml(0.3 g/ml, 2.21 mol, 1.65 eq)) se cargó al recipiente de reacción y se permitió que la mezcla reaccionara hasta reflujo, 82° C durante 24 horas con agitación vigorosa, manteniendo el volumen constante por adición de porciones de acetonitrilo. Cuando se alcanzó una conversión >98%, se enfrió la reacción a temperatura ambiente. Las sales remanentes se filtraron y se lavaron con acetonitrilo (800 ml). El filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se usó en el paso subsecuente.

4) Acido (S)- 2- Etoxi- 3- [4- (2- {4- metanosulfonil oxi fenil} etoxi) fenil] propanóico

Se agregó THF (3900 ml) al aceite de Etil (S)- 2- etoxi- 3- [4- (2- {4- metanosulfonil oxi fenil} etoxi) fenil] propanoato (723 g, (análisis 71.2%), 1.18 mol, 1.0 eq). Cuando se formó una solución homogénea, se agregó agua (900 ml). La mezcla se enfrió a +10° C. Se agregó durante una hora una solución de hidróxido de litio (390 ml, 4M, 1.32 eq). La temperatura se elevó hasta +30° C y se permitió que la reacción procediera a esta temperatura durante 2-3 horas. Se detuvo la reacción

cuando la conversión fue de >99%. Se agregó EtOAc (500 ml) y se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. Se agitó la solución durante aproximadamente 30 minutos y el THF fue evaporado. Cuando cerca del 80-90% del THF fue evaporado, se agregó agua (1900 ml). La evaporación continuó hasta que no quedó THF en la mezcla. Se lavó entonces la solución alcalina de agua con EtOAc (1000 ml, 2 x 1250 ml y 950 ml). El pH de la solución de agua de ácido (S)- 2- etoxi- 3- [4- (2- {4- (metilsulfoniloxifenil) etoxi} fenil] propanóico fue entonces ajustada a 2.0 - 2.5 con HCl (ac) 550 ml, 3.0 M). Se agregó EtOAc (2500 ml) y las fases separadas. La solución de acetato de etil de ácido (S)- 2- etoxi- 3- [4- (2- {4- (metilsulfoniloxifenil) etoxi} fenil] propanóico fue entonces lavada con agua (700 ml) y después la separación fue evaporada hasta sequedad. El aceite remanente fue usado en la siguiente cristalización.

Cristalización de ácido (S)- 2- etoxi- 3- [4- (2- {4- (metilsulfoniloxifenil) etoxi} fenil] propanóico

El material crudo de los 3 grupos de ácido (S)- 2- etoxi- 3- [4- (2- {4- (metilsulfoniloxifenil) etoxi} fenil] propanóico (1871 g peso total, 1262 g de compuesto, 3.09 mol, 1.0 eq) que contenían EtOAc (500 ml) fueron disueltos en tolueno (5000 ml) a 50° C. Cuando se logró una solución transparente, la solución fue evaporada para disminuir la cantidad presente de EtOAc. El volumen antes de la evaporación era de 6760 ml. Se agregó otra porción de tolueno (2500 ml), el volumen después de la adición era de 7760 ml, y se continuó con la evaporación. Una tercera porción de tolueno (2500 ml.) fue entonces agregada a la solución, el volumen antes de la adición era de 8300 ml, el volumen después de la adición fue de 8800 ml. Se continuó con la evaporación hasta que se formó una solución opaca, volumen 8200 ml. Se agregó entonces isooctano (1000 ml) a la solución que había sido calentada

hasta 40° C. La cristalización se inició mediante semillado a 40° C. La mezcla fue agitada vigorosamente hasta que se formó una suspensión. La rata de agitación fue entonces disminuida. La suspensión se dejó cristalizando durante la noche. La suspensión fue entonces filtrada y lavada con tolueno: isooctano 5:1 (1800 ml). Los cristales fueron secados bajo presión reducida a 40° C.

Recristalización de ácido (S)- 2- etoxi- 3- [4- (2- {4- (metilsulfoniloxifenil) etoxi) fenil] propanóico

Acido (S)- 2- etoxi- 3- [4- (2- {4- (metilsulfoniloxifenil) etoxi) fenil] propanóico (1040 g, (análisis 96.4 %), 2.45 mol, 1.0eq) se disolvió en tolueno (7000 ml) a una temperatura de 60° C. Cuando se logró una solución transparente se agregó isooctano (1720 ml) a la solución. La solución se filtró a través de un Gel de Silicio 60. La solución se enfrió desde 50° C a 45° C, la cristalización ocurrió a esta temperatura. La suspensión se enfrió a 20° C. El sólido se filtró y se lavó con tolueno:isooctano 5:1 (1500 ml). Los cristales se secaron bajo presión reducida a 40° C.

Determinación del Punto de Fusión

Se realizó una calorimetría de barrido diferencial (DSC) usando un instrumento Mettler DSC820, de acuerdo con método estándar, por ejemplo aquellos descritos en Höhne, G. W. *Et al* (1996), *Differential Scanning Calorimetry*, Springer, Berlin.

El DSC de la forma anhidra mostró una endotermia con una temperatura de inicio extrapolada de ca 87° C (ca 102J/g).

Determinación del Patrón de difracción de Polvo de rayos X

Los difractogramas de polvo de Rayos X (XRPD) se determinaron usando un Difractómetro de Rayos X D5000 Siemens, y/o un difractómetro de Rayos X MPD X'Pert de Philips. Se realizó el XRPD en muestras preparadas de acuerdo a métodos estándar, por ejemplo aquellos descritos en Giacovazzo, C *et al* (1995), *Fundamentals of Crystallography*, Oxford university Press, Jenkins, R y Snyder, R. L (1996), *Introduction to X-Ray Diffractometry*, Claredon Press, Londres; o Klug, H. P. y Alexander, L.E. (1974), *X-Ray Diffraction Procedures*, John Wiley and Sons, New York.

Los difractogramas de polvo de rayos X de una muestra típica de una forma cristalina anhidra de un compuesto de fórmula I se muestra en la Figura 1.

Los cristales de una forma anhidra fueron analizados por XRPD y los resultados tabulados abajo en la Tabla 1 (en la cual IR representa intensidad relativa) y se muestran en la Figura 1. El difractograma se midió con aberturas variables y sin estándar interno. Las intensidades se basan en las intensidades observadas en la medición de la ranura variable sin sustracción de fondo. Las intensidades relativas son menos confiables y en lugar de valores numéricos, se usaron las siguientes definiciones.

% Intensidad Relativa	Definición
25-100	vs (muy fuerte)
10-25	s (fuerte)
3-10	m (medio)
1-3	w (débil)

21

algunos picos adicionales débiles o muy débiles que se encontraron en el difractograma han sido omitidos de la Tabla 1.

Tabla 1. Datos de difracción de polvo de rayos X para una forma anhidra de una forma cristalina de un compuesto de la fórmula I, mostrada en la Figura 1.

d-valor/Å	RI	d-valor/Å	RI	d-valor/Å	IR
12.3	W	3.64	s	2.74	w
9.4	M	3.60	s	2.72	m
7.2	M	3.58	m	2.67	w
6.9	m	3.45	s	2.60	w
6.2	vs	3.43	m	2.45	w
5.3	m	3.35	w	2.35	w
5.2	w	3.29	w	2.31	w
4.90	w	3.26	m	2.20	w
4.69	s	3.17	w	2.18	w
4.47	vs	3.12	m	2.11	w
4.42	m	3.10	w	2.08	w
4.22	m	3.03	w	2.02	w
4.15	vs	2.95	w	1.99	w
4.08	w	2.85	w	1.93	w
3.95	w	2.80	m		
3.79	w	2.78	w		

Se entenderá que los d-valores de los patrones de difracción del polvo de rayos X puede variar ligeramente de un instrumento a otro por lo tanto los valores listados no deben ser entendidos como absolutos. Es razonable asumir que la forma cristalina de un compuesto de fórmula I es aquel que se describe aquí si los d-valores están dentro de ± 5 en el último lugar decimal, especialmente si están dentro de ± 2 en el último lugar decimal.

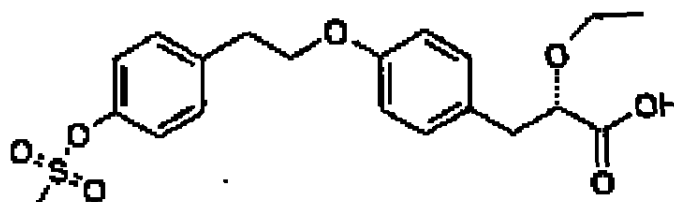
Determinación del Patrón de Difracción de rayos X de un Cristal sencillo

Una celda de unidad se determinó de datos de rayos X de un cristal sencillo de la forma anhidra. Era ortorómbica con $P2_12_12_1$ de simetría. $Z = 4$ y las siguientes dimensiones: $a = 5.762\text{\AA}$, $b = 14.426\text{\AA}$, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ y $V = 2060.2\text{\AA}^3$.

23

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina del compuesto ácido (S)- 2- etoxi- 3- [4- (2- (4- metanosulfonil oxi fenil) etoxi) fenil] propanóico, mostrado en la fórmula I (abajo),



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o solvatos de los mismos,

2. Una forma cristalina como se reivindica en la reivindicación 1 que está substancialmente o esencialmente libre de solvente.
3. Una forma cristalina como se reivindica en la reivindicación 2 que tiene un punto de fusión entre 82 y 82° C.
4. Una forma cristalina como se reivindica en la reivindicación 2 caracterizada por que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene máximos específicos de alta intensidad en 6.2, 4.47 y 4.15Å.

5. Una forma cristalina como se reivindica en la reivindicación 4 caracterizada por que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene que tienen máximos específicos adicionales de intensidad relativa menor a los primeros máximos en 4.69, 3.64, 3.60 y 3.45Å.
6. Una forma cristalina del compuesto de la fórmula I como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso como medicamento.
7. Una formulación farmacéutica que contenga una forma cristalina del compuesto de la fórmula I, según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
8. Una forma cristalina de un compuesto de la fórmula I, según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para ser usada en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de condiciones asociadas con una paciente que tenga sensibilidad reducida a la insulina.
9. Una sustancia como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para ser usada en la producción de un medicamento para el uso en el tratamiento de desórdenes metabólicos.



10. Un método para el tratamiento o profilaxis de condiciones asociadas con sensibilidad reducida a la insulina, dicho método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 a un paciente que tenga dicha sensibilidad reducida a la insulina.



11. Un método para el tratamiento o profilaxis de dislipidemia, diabetes mellitus tipo II, hiperglicemia, hiperinsulinemia, hipertensión arterial y/o obesidad abdominal, dicho método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 de un paciente en necesidad de dicho tratamiento o profilaxis.

12. Un proceso para la preparación de una forma cristalina de un compuesto de la fórmula I que comprenda la cristalización de un compuesto de la fórmula I.

?
Pases?

targetas folios
304 31
Am

(21) No. SOLICITUD:

(51) INT. CL.:

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN: 30-11-00

(71) SOLICITANTE: ASTRAZENECA AB

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD: 9904416-6 y
0001187-4

(72) INVENTORES: María Bolje, Karol Horvath y Tord
Inghardt

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN: 03-12-99 y
03-04-00

(33) PAÍS:
SE y SE

(74) REPRESENTANTE JOSE ANTONIO LLOREDA
LEGAL:

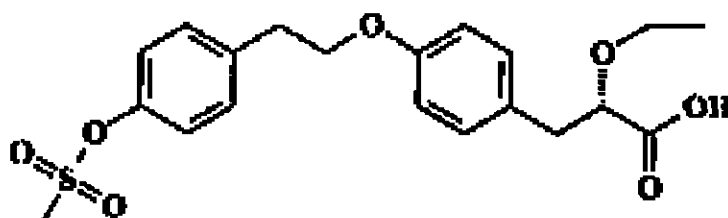
(54) TÍTULO:

"FORMA CRISTALINA"

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

Una forma cristalina del compuesto ácido (S)- 2- etoxi- 3- [4- (2- {4-
metanosulfonil oxi fenil} etoxi) fenil] propanóico, mostrado en la fórmula I (abajo),



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o solvatos de los mismos.

AstraZeneca
30
2284-100

TRADUCCION OFICIAL No. 325

LEGALIZACION DE UN DOCUMENTO PRESENTADO SIMULTANEAMENTE EN
INGLES Y ESPAÑOL. TRASPASO DE LA INVENCION DENOMINADA FORMA
CRISTALINA A FAVOR DE ASTRAZENECA AB.

TRASPASO

INVENCION: FORMA CRISTALINA

Firmado: Karol Horvath

CERTIFICADO NOTARIAL (PERSONA NATURAL) SIMULTANEAMENTE EN
INGLES Y EN ESPAÑOL

Fecha: Octubre 24, 2000

Firmado: Anne-Marie Bonde
Notario Público

Sello: Notario Público
Anne-Marie Bonde
Estocolmo


ANNE-MARIE BONDE EL BUREAU
TRADUCCION OFICIAL
DES MINISTRE DES AFFAIRES
ECONOMIQUES

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

480449
FOLIO 480449
CON FECHA ANTERIOR PARA
DOCUMENTOS EN LA
LAS FUNCIONES CONSULARES

**CONSULADO DE COLOMBIA
ESTOCOLMO, SUECIA**

No. 003602

CERTIFICA la firma de **Anne-Marie Bonde**, como **Notario Público** de **Estocolmo, Suecia**.

Fecha: 2000-10-26

Firmado: **MARIA SMITH RUEDA**
Encargada de las Funciones Consulares

Hay sello del Consulado de Colombia en Estocolmo

NO SE ACEPTA
RESPONSABILIDAD POR
FECHA 27 A 1992
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CERTIFICA la firma y las funciones del funcionario consular **Maria Smith Rueda**, bajo el número **570410**, el día **Noviembre 22 del 2000**.

Firmado: (Firma ilegible)
Jefe de Legalizaciones
Santafé de Bogotá, D.C.

K. P. R.
LEONA GONZALEZ DE ANGULO
TRANSACCIONA PUBLICA
SAB. GONZALEZ DE ANGULO

ASSIGNMENT

The undersigned,

Maria Boije and Tord Ingärhdt of Swedish nationality

domiciled in
AstraZeneca R&D Mölndal, S-431 83 Mölndal, Sweden
and
Karol Horvath of Swedish nationality

Domiciled in
Fornhöjdsvägen 56
S-152 58 Södertälje, Sweden

herely state under oath to be the sole and true inventor
of

CRYSTALLINE FORM

We state as well that we assign, without reservations or
limitation, in favor of

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

domiciled in
S-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation herely is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.

Maria Boije

Tord Ingärhdt

TRASPASO

abajo firmado

Maria Boije y Tord Ingärhdt de nacionalidad
Sueca

domiciliado en
AstraZeneca R&D Mölndal, S-431 83 Mölndal,
Suecia, y
Karol Horvath de nacionalidad Sueca

Domiciliada en
Fornhöjdsvägen 56,
S-152 58 Södertälje, Suecia

decla bajo juramento ser único y verda-
dero inventor es de.

FORMA CRISTALINA

Declaramos asimismo que con estos y
transferimos sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

AstraZeneca AB

organizada y existente de conformidad con la leyes de
Suecia

domiciliada en
S-151 85 Södertälje, Suecia

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia.



Karol Horvath

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

A los 24 días del mes de Octubre
2000, comparecí personalmente ante mí,
Notario Público,

On this 24 day of October 2000
I personally appeared before me, a Notary Public,

KAROL HORVATH

KAROL HORVATH

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarado ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que
en él se expresan.

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and
duly acknowledged to me that
executed the same for the uses and purposes
therein expressed.

NOTARY PUBLIC (Notario Público)
Anne-Marie Ronde



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
516416
COPIA FIRMADA POR EL
SECRETARIO DE LEGACION
LA HABANA, CUBA

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

A los días del mes de
19, comparecí personalmente ante mí,
Notario Público,

On this day of
19 personally appeared before me, a Notary

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarado ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que
en él se expresan.

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and
duly acknowledged to me that
executed the same for the uses and purposes
therein expressed.

EL CONSULADO DE COLOMBIA EN
ESTOCOLMO, SUECIA

Fecha.....2000-10-26..... No:.....003602

Previo la confrontación correspondiente DA
FE de que la firma que aparece en este docu-
ment es similar a la REGISTRADA aquí por

Anne-Marie Ronde, Notario Público,
Estocolmo, Suecia

M. Smith
MARIA SMITH RUEDA
Encargada de las Funciones Consulares

PAGADO	
Impuesto de Timbre	
Siete	dólares US\$ 7
Donación Consular	
Quince	dólares US\$ 15



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL
2000 NOV 22 P 4 US
OFICINA DE ASESORIA
LEGAL DE ESTADOS UNIDOS

³⁵
AstraZeneca
A 22 84-160
33

TRADUCCION OFICIAL No. 328

**LEGALIZACION DE UN DOCUMENTO PRESENTADO SIMULTANEAMENTE EN
INGLES Y ESPAÑOL. TRASPASO DE LA INVENCION DENOMINADA FORMA
CRISTALINA A FAVOR DE ASTRAZENECA AB.**

TRASPASO

INVENCION: FORMA CRISTALINA

Firmado: Maria Bolje

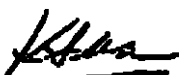
Firmado: Tord Inghardt

**CERTIFICADO NOTARIAL (PERSONA NATURAL) SIMULTANEAMENTE EN
INGLES Y EN ESPAÑOL.**

Fecha: Octubre 31, 2000

**Firmado: Anne-Marie Bonde
Notario Público**

**Sello: Notario Público
Anne-Marie Bonde
Estocolmo**


ESTADO SUEDINSESE OF. 31868
TRADUCCION OFICIAL
Nº. 3283762 :200

**CONSULADO DE COLOMBIA
ESTOCOLMO, SUECIA**

No. 003695

CERTIFICA la firma de Anne-Marie Bonde, como Notario Público de Estocolmo, Suecia.

Fecha: 2000-11-02

**Firmado: MARIA SMITH RUEDA
Encargada de las Funciones Consulares**

Hay sello del Consulado de Colombia en Estocolmo

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CERTIFICA la firma y las funciones del funcionario consular María Smith Rueda, bajo el número 570411, el día Noviembre 22 del 2000.

**Firmado: (Firma ilegible)
Jefe de Legalizaciones
Santafé de Bogotá, D.C.**

**DATA LEGALIZADA DE 0000
TRABAJANDO OFICIAL
DES. 0000-000000 0000**

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)



A los 31 días del mes de Octubre
2000 MX , comparecí personalmente ante mí,
Notario Público,

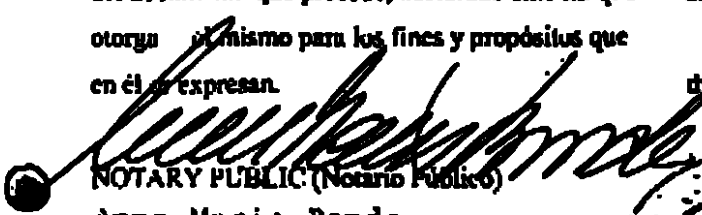
On this 31 day of October 2000
I personally appeared before me, a Notary Public,

MARIA B O I J E
y
TORD I N G H A R D T

MARIA B O I J E
and
TORD I N G H A R D T

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarado ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que
en él se expresan.

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and
duly acknowledged to me that
executed the same for the uses and purposes
therein expressed.


NOTARY PUBLIC (Notario Público)
Anne-Marie Bonde



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

A los días del mes de
19 , comparecí personalmente ante mí,
Notario Público,

On this day of
19 personally appeared before me, a Notary Public,

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarado ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que
en él se expresan.

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and
duly acknowledged to me that
executed the same for the uses and purposes
therein expressed.

ASSIGNMENT

The undersigned,

Maria Boije and Tord Inghardt of Swedish nationality

domiciled in
AstraZeneca R&D Mölndal, S-431 83 Mölndal, Sweden
and
Karol Horvath of Swedish nationality

Domiciled in
Fornhöjdevägen 56
S-152 58 Södertälje, Sweden

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of

CRYSTALLINE FORM

We state as well that we assign, without reservations or
limitation, in favor of

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

domiciled in
S-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Columbia.


.....
Maria Boije


.....
Tord Inghardt

TRASPASO

abajo firmado

Maria Boije y Tord Inghardt de nacionalidad
Sueca

domiciliado en
AstraZeneca R&D Mölndal, S-431 83 Mölndal,
Suecia, y
Karol Horvath de nacionalidad sueca

Domiciliada en
Fornhöjdevägen 56
S-152 58 Södertälje, Suecia

decla bajo juramento ser único y verda-
dero inventor es de.

FORMA CRISTALINA

Declaramos asimismo que cedemos y
transferimos sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

AstraZeneca AB

organizada y existente de conformidad con la leyes de
Suecia

domiciliada en
S-151 85 Södertälje, Suecia

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Columbia.

.....
Karol Horvath

**EL CONSULADO DE COLOMBIA EN
ESTOCOLMO, SUECIA**

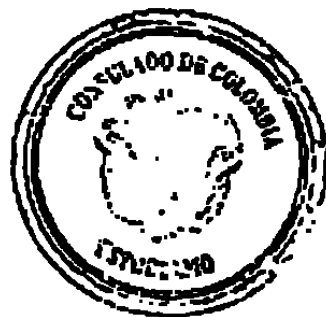
Fecha.....2000..11..02..... No:313695

Previa la confrontación correspondiente D/
FE de que la firma que aparece en este docu-
mento es similar a la REGISTRADA aquí pc.

Aura Marie Baudé, Notario Público,
Estocolmo, Suecia

M. Smith
.....
MARIA SMITH-RUEDA
Encargada de las Funciones Consulares

PAGAR	
Int. de cambio de moneda	
<i>Siete</i>	dólares US\$ <i>7</i>
Derechos Consulares	
<i>Quince</i>	dólares US\$ <i>15</i>



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

570417

COYA FICHA 47222 EN EL
DOCUMENTO 0000000000
LAS FIRMAS DELEGADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2011 NOV 22 P 3 45

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE ROSARIO D.C.

37



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [4]

- Nombre e identificación del Solicitante (1)
- Nombre e identificación del Inventor (1)
- Título o nombre de la Invención (1)
- Descripción (5)
- Reivindicaciones (26)
- Resumen (4)
- Comprobante de Pago (2)

MODELO DE UTILIDAD []

- []
- []
- []
- []
- []
- []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 02091767 02033030 Folios: 38
Fecha (AND): 2020-11-30 16:59:26
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia