



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

OF

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-93134

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "FORMAS CRISTALINAS DE SALES DE N-[2-TERT-BUTIL-1-[(4,4-DIFLUOROCICLOHEXIL)
METIL]-1H-BENCIMIDAZOL-5-IL}ETANOSULFONAMIDA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 235/08

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 7 SEP 2008

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-093134- -00000-0000

Fecha: 2008-09-04 16:04:08 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 51

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB**
Dirección: SE-151 85 Södertälje, Suecia.
Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia.
Lugar de Constitución: Suecia.
Teléfono: 3264270 Fax: 6069701
E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLORED RICAURTE**
Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5°, Bogotá, Colombia
Teléfono: 3264270 Fax: 6069701
E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: BOHLIN, Martin.
Dirección: AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje.
Nacionalidad o Domicilio: Suecia.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2007/000281

Fecha: 22/03/07

Publicación Internacional No. WO 2007/108754 A1

Fecha: 27/09/07

⑥

Título (54)

"FORMAS CRISTALINAS DE SALES DE N-(2-TERT-BUTIL-1-[(4,4-DIFLUOROCICLOHEXIL)METIL]-1H-BENZIMIDAZOL-5-IL)ETANOSULFONAMIDA"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 235/08

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

23/03/06

(31) Número de Solicitud

60/785,326

⑨

Comprobante de Pago No. 08-65,880

Fecha: 19 de Agosto de 2008

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: reporte de búsqueda internacional y publicación.

11

FIGURA CARACTERISTICA:

12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 65,880
FECHA : AGOSTO 19 DE 2008



***** CONSIGN *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4891725	19/08/2008	11,400,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLORED**A y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ otorgado por **AstraZeneca AB**

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

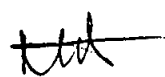
Certificación Notarial

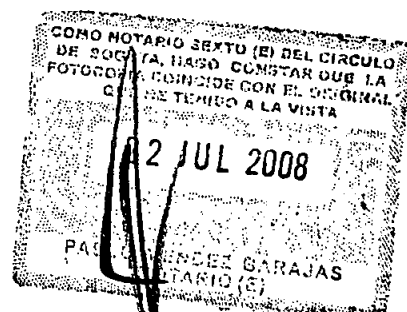
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra


MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA



APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **G479981**
9. Timbre/Sello
Aparece el Sello de la Oficina
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma
E.M. Fitzgerald

Según mi leal saber y entender, ésta en una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.

Marta Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

2



250168
22-06
RECEPCION
RECEPCION

250168
Martha Arancibia

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE POTOSI, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

22 JUL 2008

PABLO MENDOZA
NOTARIO

Los enajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004
en Macclesfield, Inglaterra

The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

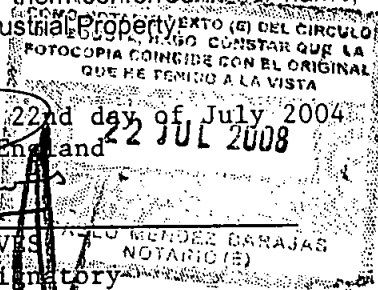
hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of July 2004
at Macclesfield, England

SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de, AstraZeneca AB,
la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia

, domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un periodo de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Stockholm
, con fecha Oct. 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

On this 26th day of July 2004,
personally Simon Richard Reeves
came

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a

duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

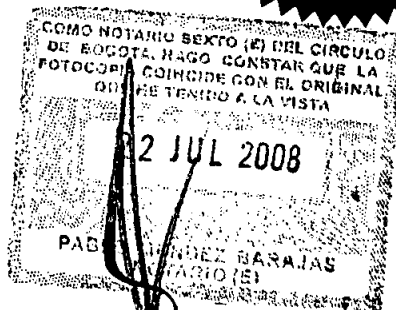
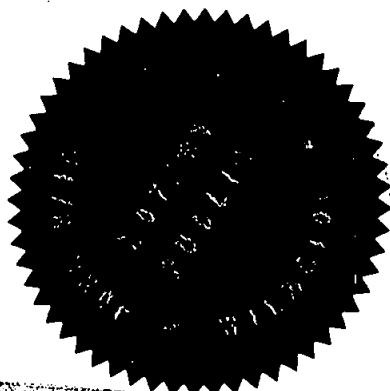
, domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM

under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hsing
Notary Public
Wilkesbarre
Peshawar
England



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **John Haig Ekserdjian**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres
6. the/le **02 August 2004**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G479981**

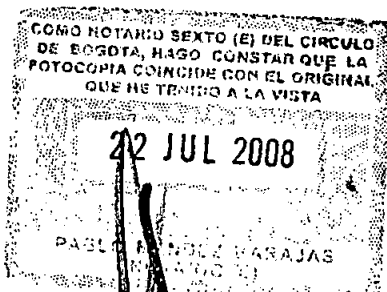
9. Stamp:
timbre:

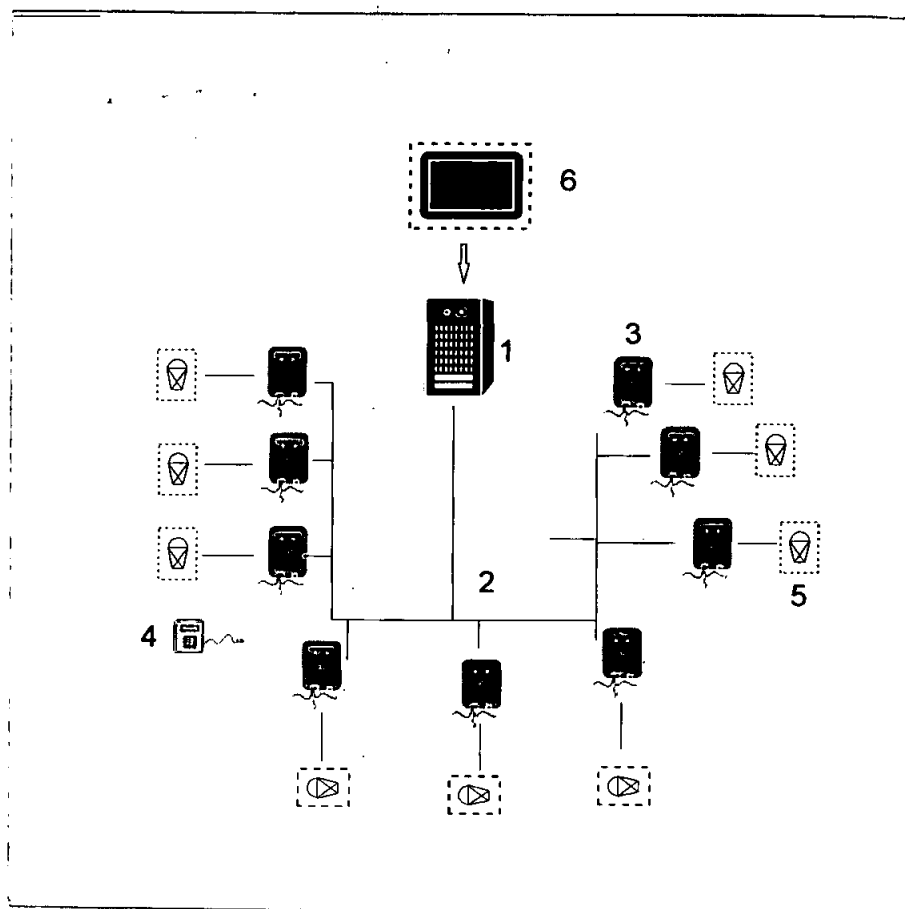
10. Signature: **E. M. Fitzgerald**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.







**SERVICIO NACIONAL DE APRENDIZAJE SENA
GRUPO TELEINFORMÁTICA
FORMACIÓN APOYADA EN AMBIENTES VIRTUALES**

**CURSO: MANEJO DE HERRAMIENTAS OFIMÁTICAS: MICROSOFT
PROJECT**

Fecha:

10/11/2007

Página 10 de 11

Forma de Entrega de Resultados:

- Los ejercicios deben ser realizados en la Herramienta Microsoft Project.
- Comprimir los archivos en uno solo, con el nombre así: **nombrepersonal taller semana 3**, donde nombre personal es el nombre de cada uno de ustedes.
- Para enviar el Archivo hágalo por el Enlace **Actividades** en la carpeta **Guía de Aprendizaje SEMANA 3.**, en el lugar indicado para ello.

Medios didácticos y Recursos educativos:

Material Textual:

- Documentos que se encuentran en la plataforma. (Materiales, Documentos)
- Guía de Aprendizaje Semana 3.

Recursos:

- Procesador de Textos (Word).
- Microsoft Project.
- Computador con conexión a Internet.
- Compresor y descompresor de Archivos (**WinZip, Winrar**)
- Acrobat Reader (Leer documentos formato **PDF**)

(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl: C07D 235/08
(22) Fecha de solicitud: 04-09-08	(71) Solicitante(s): ASTRAZENECA AB
(30) Prioridad (31) No. Prioridad 60/785,326 (32) Fecha 23-03-06 (33) País US	(72) Inventor(es): BOHLIN, Martin.
	(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 23-10-08	(87) Publicación internacional
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha: 27-09-07
Fecha de presentación de la solicitud: 22-03-07	N° publicación: WO 2007/108754 A1
No. de solicitud: PCT/SE2007/000281	
(54) Titulo: FORMAS CRISTALINAS DE SALES DE N-(2-TERT-BUTIL-1-[(4,4-DIFLUOROCICLOHEXIL)METIL]-1H-BENCIMIDAZOL-5-IL)ETANOSULFONAMIDA	

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Una sal del compuesto *N*-(2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il)etanosulfonamida, la cual es una sal de ácido etanosulfónico, una sal de ácido sulfúrico, una sal de ácido etano disulfónico, una sal de ácido clorhídrico, una sal de ácido bromhídrico, una sal de ácido fosfórico, una sal de ácido acético, una sal de ácido fumárico, una sal de ácido maleico, una sal de ácido tartárico, una sal de ácido cítrico, una sal de ácido metanosulfónico, o una sal de ácido *p*-toluenosulfónico de dicho compuesto.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 04-09-08

(51) Clasificación Internacional: C07D 235/08

(71) Solicitante(s): **ASTRAZENECA AB**

(72) Inventor(es): BOHLIN, Martin.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

60/785,326

23-03-06

US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 23-10-08

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **27-09-07**

Fecha de presentación de la solicitud: 22-03-07

N° publicación: **WO 2007/108754 A1**

No. de solicitud: **PCT/SE2007/000281**

(54) Título:

FORMAS CRISTALINAS DE SALES DE N-{2-TERT-BUTIL-1-[(4,4-DIFLUOROCICLOHEXIL)METIL]-1H-BENCIMIDAZOL-5-IL}ETANOSULFONAMIDA



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 04-09-08

(51) Clasificación Internacional: C07D 235/08

(71) Solicitante(s): **ASTRAZENECA AB**

(72) Inventor(es): BOHLIN, Martin.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/785,326	23-03-06	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 23-10-08

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 22-03-07
No. de solicitud: **PCT/SE2007/000281**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **27-09-07**

No. Publicación : **WO 2007/108754 A1**

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

(54) Título:

FORMAS CRISTALINAS DE SALES DE N-{2-TERT-BUTIL-1-[(4,4-DIFLUOROCICLOHEXIL)METIL]-1H-BENCIMIDAZOL-5-IL}JETANOSULFONAMIDA

(57) Resumen:

Reivindicación número 1.-

Una sal del compuesto *N*-(2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il)jetanosulfonamida, la cual es una sal de ácido etanosulfónico, una sal de ácido sulfúrico, una sal de ácido etano disulfónico, una sal de ácido clorhídrico, una sal de ácido bromhídrico, una sal de ácido fosfórico, una sal de ácido acético, una sal de ácido fumárico, una sal de ácido maleico, una sal de ácido tartárico, una sal de ácido cítrico, una sal de ácido metanosulfónico, o una sal de ácido *p*-toluenosulfónico de dicho compuesto.

CONTINUA AL RESPALDO ...

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2007/000281

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: see extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CHEM.ABS DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005030732 A1 (ASTRAZENECA AB), 7 April 2005 (07.04.2005), page 13, line 10 - page 14, line 18; page 21 - page 24; page 45 - page 48, page 50, claims 1-4,7-9, examples 1-12 --	1-34
A	WO 2005021547 A2 (PHARMAXIS PTY LTD.), 10 March 2005 (10.03.2005), page 25, line 31 - page 26, line 6 --	1-34
P,X	WO 2006033631 A1 (ASTRAZENECA AB), 30 March 2006 (30.03.2006) -----	1-34

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 July 2007

Date of mailing of the international search report

09-07-2007

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Per Renström/ELY

Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000281

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 27-34
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 27-34 relate to a method of treatment of the human or animal body by therapy. Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International patent classification (IPC)

C07D 235/08 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

Download your patent documents at www.prv.se

The cited patent documents can be downloaded at www.prv.se by following the links:

- In English/Searches and advisory services/Cited documents (service in English) or
- e-tjänster/anförda dokument (service in Swedish).

Use the application number as username.

The password is **PUHEMQYCDL**.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

28/05/2007

International application No.
PCT/SE2007/000281

WO	2005030732	A1	07/04/2005	AU	2004276062	A	07/04/2005
				BR	PI0414780	A	21/11/2006
				CA	2539738	A	07/04/2005
				CN	1886379	A	27/12/2006
				EP	1670769	A	21/06/2006
				JP	2007506721	T	22/03/2007
				KR	20070001052	A	03/01/2007
				MX	PA06003197	A	23/06/2006
				NO	20061839	A	26/06/2006
				SE	0302573	D	00/00/0000

WO	2005021547	A2	10/03/2005	NONE
----	------------	----	------------	------

WO	2006033631	A1	20/03/2006	AR	053096	A	25/04/2007
				AU	2004276062	A	07/04/2005
				AU	2005287426	A	30/03/2006
				AU	2005287427	A	30/03/2006
				AU	2005287429	A	30/03/2006
				BR	PI0414780	A	21/11/2006
				CA	2539738	A	07/04/2005
				EP	1670769	A	21/06/2006
				IS	8422	A	21/04/2006
				JP	2007506721	T	22/03/2007
				MX	PA06003197	A	23/06/2006
				NO	20061839	A	26/06/2006
				US	20060264490	A	23/11/2006
				WO	2006033630	A	30/03/2006
				WO	2006033633	A	30/03/2006
				AR	050956	A	06/12/2006

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
27 September 2007 (27.09.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/108754 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 235/08 (2006.01) A61P 25/22 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/SE2007/000281

(22) International Filing Date: 22 March 2007 (22.03.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/785,326 23 March 2006 (23.03.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): BOHLIN, Martin [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE).

(74) Agent: ASTRAZENECA AB; Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 2007/108754 A1

(54) Title: CRYSTALLINE FORMS OF N-{2-TERT-BUTYL-1-[(4,4-DIFLUOROCYCLOHEXYL)METHYL]-1H-BENZIMIDAZOL-5-YL}ETHANESULFONAMIDE SALTS

(57) Abstract: A salt of the compound N-{2-tert-butyl-1-[(4,4-difluorocyclohexyl)methyl]-1H-benzimidazol-5-yl}ethanesulfonamide, which is an ethanesulphonic acid salt, a sulphuric acid salt, an ethane disulphonic acid salt, a hydrochloric acid salt, a hydrobromic acid salt, a phosphoric acid salt, an acetic acid salt, a fumaric acid salt, a maleic acid salt, a tartaric acid salt, a citric acid salt, a methanesulphonic acid salt, or a p-toluenesulphonic acid salt of said compound.

FORMAS CRISTALINAS DE SALES DE N-{2-TERT-BUTIL-1-[(4,4-DIFLUOROCICLOHEXIL)METIL]-1H-BENCIMIDAZOL-5-IL}ETANOSULFONAMIDA

5

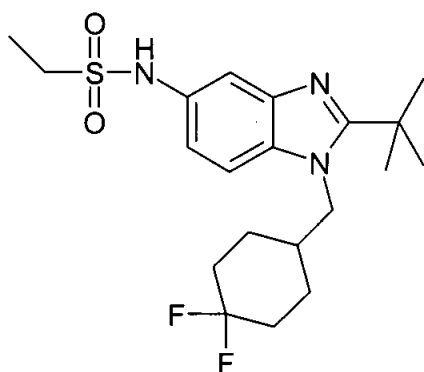
RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Una sal del compuesto *N*-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}etanosulfonamida, la cual es una sal de ácido etanosulfónico, una sal de ácido sulfúrico, una sal de ácido etano disulfónico, una sal de ácido clorhídrico, una sal de
10 ácido bromhídrico, una sal de ácido fosfórico, una sal de ácido acético, una sal de ácido fumárico, una sal de ácido maleico, una sal de ácido tartárico, una sal de ácido cítrico, una sal de ácido metanosulfónico, o una sal de ácido *p*-toluenosulfónico de dicho compuesto.

FORMAS CRISTALINAS DE SALES DE N-{2-TERT-BUTIL-1-[(4,4-DIFLUOROCICLOHEXIL)METIL]-1H-BENCIMIDAZOL-5-IL}ETANOSULFONAMIDA

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con nuevas sales de *N*-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}etanosulfonamida, cuyo compuesto tiene la siguiente fórmula:



10 Este compuesto es útil como un ligando del receptor CB₁, y puede ser útil en el tratamiento del dolor y/o de otras enfermedades o síntomas relacionados. La invención también se refiere a las composiciones farmacéuticas que incluyen las sales, así como los procesos para la fabricación de las sales.

La invención además se refiere a los métodos de tratamiento de condiciones médicas en las
15 cuales los receptores CB₁ están implicados usando sales, por ejemplo dolor, trastornos de ansiedad, cáncer, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, enfermedad de Alzheimer, trastornos gastrointestinales y trastornos cardiovasculares, y el uso de las sales en la fabricación de un medicamento.

20 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

En la formulación de composiciones de fármacos, es importante que la sustancia del fármaco esté en una forma en la cual éste pueda ser convenientemente manipulado y procesado. Esto es de importancia, no solamente desde el punto de vista de obtener un proceso de fabricación comercialmente viable, sino también desde el punto de vista de la
25 fabricación posterior de formulaciones farmacéuticas que comprendan el compuesto activo.

17

Además, en la fabricación de las composiciones del fármaco, es importante que un perfil de concentración plasmática confiable, reproducible y constante del fármaco sea proporcionado después de la administración a un paciente.

5

La estabilidad química, la estabilidad en estado sólido, y la "vida útil" de los ingredientes activos son también factores muy importantes. La sustancia del fármaco, y las composiciones que lo contienen, deben ser capaces de ser almacenadas de manera efectiva durante períodos de tiempo apreciables, sin mostrar un cambio significativo en las características físico-químicas del componente activo (por ejemplo su composición química, densidad, higroscopicidad y solubilidad).

10

Además, es también importante poder proporcionar el fármaco en una forma que sea lo más químicamente puro posible.

15

La persona experta apreciará que, típicamente, si un fármaco puede ser fácilmente obtenido en una forma estable, tal como una forma cristalina, pueden ser proporcionadas ventajas, en términos de fácil manipulación, facilidad en la preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas, y un perfil de solubilidad más confiable.

20

WO 2005/030732 describe una fórmula genérica cuyo alcance abarca la *N*-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}etanosulfonamida.

Un proceso para la síntesis de *N*-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}etanosulfonamida es descrito en el Ejemplo 14 en WO 2006/033631.

25

DESCRIPTION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona sales específicas de *N*-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}etanosulfonamida.

30

Más específicamente, la presente invención se relaciona con una sal del compuesto *N*-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}etanosulfonamida, la

cual es una sal de ácido etanosulfónico, una sal de ácido sulfúrico, una sal de ácido etano disulfónico, una sal de ácido clorhídrico, una sal de ácido bromhídrico, una sal de ácido fosfórico, una sal de ácido acético, una sal de ácido fumárico, una sal de ácido maleico, una sal de ácido tartárico, una sal de ácido cítrico, una sal de ácido metanosulfónico, o una
5 sal de ácido toluenosulfónico de dicho compuesto.

En una realización de la invención la sal es una sal de ácido etano sulfónico, una sal de ácido sulfúrico, o una sal de ácido etano disulfónico de *N*-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}etanosulfonamida.

10

Una realización de la invención se relaciona con una sal de ácido etano sulfónico de *N*-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}etanosulfonamida que tiene un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo con picos específicos a valores-*d* a 14.0, 7.0, 4.99, y 4.62 Å, y/o esencialmente como es definido en la Tabla 1 y/o
15 esencialmente como es definido en la Figura 1.

Otra realización de la invención se relaciona con una sal de ácido sulfúrico de *N*-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}etanosulfonamida que tiene un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo con picos específicos a
20 valores-*d* a 11.7, 11.3, 5.8, 5.6, 5.6, y 5.4 Å, y/o esencialmente como es definido en la Tabla 2 y/o esencialmente como es definido en la Figura 2.

Una realización adicional de la invención se relaciona con una sal de ácido etano disulfónico de *N*-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}etanosulfonamida que tiene un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo
25 esencialmente como es definido en la Figura 3.

Aún una realización adicional de la invención se relaciona con una sal de ácido maleico de *N*-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}etanosulfonamida que tiene un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo
30 esencialmente como es definido en la Figura 4.

Los espectros de difracción de rayos X de muestras en polvo para muestras típicas de las sales de la presente invención son mostrados en las Figuras a continuación. Será entendido que los valores del patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo puede variar ligeramente de una máquina a otra o de una muestra a otra, y por lo tanto los valores
5 indicados no deben ser interpretados como absolutos.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una sal de la invención en forma sustancialmente cristalina.

Aunque se ha encontrado que es posible producir sales de la invención en formas que son
10 más del 80% cristalinas, por “sustancialmente cristalina” se incluye más del 20%, preferiblemente más del 30%, y más preferiblemente más del 40% (por ejemplo más de cualquiera del 50, 60, 70, 80 ó 90%) cristalinas.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención también se proporciona una sal de la
15 invención en forma parcialmente cristalina. Por “parcialmente cristalina” se incluye 5% o entre 5% y 20% cristalina.

El grado (%) de cristanilidad puede ser determinado por la persona experta usando la difracción de rayos X de muestras de polvo (XRPD). Otras técnicas, tal como NMR en
20 estado sólido, FT-IR, espectroscopía Raman, calorimetría de barrido diferencial (DSC) y microcalorimetría, pueden también ser usadas.

El término “estabilidad” como se define aquí incluye la estabilidad química y la estabilidad en estado sólido.
25

Por “estabilidad química”, se incluye que puede ser posible almacenar sales de la invención en una forma aislada, o en forma de una formulación que es proporcionada en mezcla con adyuvantes, diluentes o portadores farmacéuticamente aceptables (por ejemplo en forma de dosificación oral, tal como tabletas, cápsulas etc.), bajo condiciones normales
30 de almacenamiento, con un grado insignificante de descomposición o degradación química.

Por "estabilidad en estado sólido", se incluye que puede ser posible almacenar sales de la invención en una forma sólida aislada, o en forma de una formulación sólida que es proporcionada en mezcla con adyuvantes, diluentes o portadores farmacéuticamente
5 aceptables (por ejemplo en forma de dosificación oral, tal como tabletas, cápsulas etc.), bajo condiciones normales de almacenamiento, con un grado insignificante de transformaciones del estado sólido (por ejemplo cristalización, recristalización, transición de fase al estado sólido, hidratación, deshidratación, solvatación o desolvatación).

10 Ejemplos de "condiciones normales de almacenamiento" incluyen temperaturas de entre menos 80 y más 50°C (preferiblemente entre 0 y 40°C y más preferiblemente temperaturas ambiente, tal como 15 a 30°C), presiones de entre 0.1 y 2 bars (preferiblemente a presión atmosférica), humedades relativas de entre 5 y 95% (preferiblemente 10 a 60%), y/o
15 exposición a 460 lux de luz visible/UV, por períodos prolongados (es decir mayores que o iguales a seis meses). Bajo tales condiciones, se puede encontrar que las sales de la invención pueden ser menos del 15%, más preferiblemente menos del 10%, y especialmente menos del 5%, químicamente degradadas/descompuestas, o transformadas al estado sólido, como sea apropiado. La persona experta apreciará que los límites superior
20 e inferior para la temperatura, presión y humedad relativa antes mencionados representan extremos de las condiciones normales de almacenamiento, y que algunas combinaciones de estos extremos no serán experimentados durante el almacenamiento normal (por ejemplo a temperatura de 50°C y a presión de 0.1 bar).

Un aspecto adicional de la presente invención comprende los procesos para la preparación
25 de las sales. Las condiciones precisas bajo las cuales las sales son formadas pueden ser empíricamente determinadas. Las sales pueden ser obtenidas por cristalización bajo condiciones controladas.

Una realización de la invención se relaciona con un proceso para la preparación de una sal
30 de acuerdo con la presente invención, cuyo proceso comprende la adición del ácido apropiado a una solución o lechada de *N*-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-

1*H*-bencimidazol-5-il}etanosulfonamida en un líquido o solvente adecuado.

En una realización del proceso inventivo el ácido apropiado es añadido a *N*-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}etanosulfonamida disuelto en un
5 solvente seleccionado del grupo: acetatos, alquil alcoholes inferiores, hidrocarburos alifáticos y aromáticos, dialquil éteres, dialquil cetonas, acetonitrilo, alcanos clorados, solventes acuosos, o mezclas de los mismos.

En una realización adicional del proceso inventivo el solvente es seleccionado del grupo:
10 C₁₋₆-alquil acetatos, C₁₋₆-alquil alcoholes lineales o ramificados, hidrocarburos alifáticos C₆₋₁₂, hidrocarburos aromáticos C₆₋₁₀, di-C₁₋₆-alquil éteres, di-C₁₋₆-alquil cetonas, metanos o etanos clorados, acetonitrilo, agua, o mezclas de los mismos.

En aún una realización adicional del proceso inventivo el solvente es seleccionado del
15 grupo: etil acetato, *iso*-propil acetato, metanol, etanol, *iso*-propanol, *n*-heptano, dietil éter, acetona, diclorometano, agua, o mezclas de los mismos.

En una realización adicional del proceso inventivo el solvente es seleccionado del grupo:
20 etil acetato, metil *iso*-butil cetona, e *iso*-propil acetato.

En otra realización del proceso inventivo el ácido apropiado es añadido a *N*-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}etanosulfonamida hecho una
lechada en un líquido seleccionado del grupo: acetatos, alquil alcoholes inferiores, hidrocarburos alifáticos y aromáticos, dialquil éteres, dialquil cetonas, acetonitrilo, alcanos
25 clorados, líquidos acuosos, o mezclas de los mismos.

En una realización adicional del proceso inventivo el líquido es seleccionado del grupo:
C₁₋₆ alquil acetatos, C₁₋₆ alquil alcoholes lineales o ramificados, hidrocarburos alifáticos C₆₋₁₂, hidrocarburos aromáticos C₆₋₁₀, di-C₁₋₆ alquil éteres, di-C₁₋₆ alquil cetonas, metanos
30 o etanos clorados, acetonitrilo, agua, o mezclas de los mismos.

En aún una realización adicional del proceso inventivo el líquido es seleccionado del

grupo: etil acetato, *iso*-propil acetato, metanol, etanol, *iso*-propanol, *n*-heptano, dietil éter, acetona, diclorometano, agua, o mezclas de los mismos.

En una realización adicional del proceso inventivo el líquido es metil *tert*-butil éter.

5

Las temperaturas de cristalización y los tiempos de cristalización dependen de la sal que va a ser cristalizada, la concentración de esa sal en la solución, y el sistema de solventes que sea usado.

10 La cristalización puede también ser iniciada y/o efectuada por medio de técnicas estándares, por ejemplo con o sin siembra con cristales de la sal cristalina apropiada de la invención.

Una realización de la invención se relaciona con una formulación farmacéutica que incluye
15 una sal de acuerdo con la presente invención en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptables.

Otra realización de la invención se relaciona con una sal de acuerdo con la presente invención para su uso como un medicamento.

20

Aún una realización adicional de la invención se relaciona con el uso de una sal de acuerdo con la presente invención en la fabricación de un medicamento para la terapia del dolor.

Una realización de la invención se relaciona con el uso de una sal de acuerdo con la
25 presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los trastornos de ansiedad.

Otra realización de la invención se relaciona con el uso de una sal de acuerdo con la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer,
30 esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, enfermedad de Alzheimer, trastornos gastrointestinales y trastornos cardiovasculares.

Una realización adicional de la invención se relaciona con el uso de una sal de acuerdo con la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD).

- 5 Aún una realización adicional de la invención se relaciona con el uso de una sal de acuerdo con la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del trastorno funcional gastrointestinal (FGD).

- 10 Una realización de la invención se relaciona con el uso de una sal de acuerdo con la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la dispepsia funcional (FD).

- 15 Otra realización de la invención se relaciona con el uso de una sal de acuerdo con la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del síndrome del intestino irritable (IBS).

- 20 Una realización adicional de la invención se relaciona con un método para la terapia del dolor en un animal de sangre caliente, que comprende el paso de administrar a dicho animal necesitado de tal terapia una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de acuerdo con la presente invención.

- 25 Aún una realización adicional de la invención se relaciona con un método para el tratamiento del dolor, mediante el cual una cantidad farmacéutica y farmacológicamente efectiva de una sal de acuerdo con la presente invención es administrada a un sujeto necesitado de tal tratamiento.

- 30 Una realización de la invención se relaciona con un método para el tratamiento de los trastornos de ansiedad, mediante el cual una cantidad farmacéutica y farmacológicamente efectiva de una sal de acuerdo con la presente invención es administrada a un sujeto necesitado de tal tratamiento.

Otra realización de la invención se relaciona con un método para el tratamiento de cáncer,

esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, enfermedad de Alzheimer, trastornos gastrointestinales o trastornos cardiovasculares, mediante el cual una cantidad farmacéutica y farmacológicamente efectiva de una sal de acuerdo con la presente invención es administrada a un sujeto necesitado de tal tratamiento.

5

Una realización adicional de la invención se relaciona con un método para el tratamiento de la enfermedad del reflujo gastroesofágico (GERD), mediante el cual una cantidad farmacéutica y farmacológicamente efectiva de una sal de acuerdo con la presente invención es administrada a un sujeto necesitado de tal tratamiento.

10

Aún una realización adicional de la invención se relaciona con un método para el tratamiento del trastorno funcional gastrointestinal, mediante el cual una cantidad farmacéutica y farmacológicamente efectiva de una sal de acuerdo con la presente invención es administrada a un sujeto necesitado de tal tratamiento.

15

Una realización de la invención se relaciona con un método para el tratamiento de la dispepsia funcional mediante el cual una cantidad farmacéutica y farmacológicamente efectiva de una sal de acuerdo con la presente invención es administrada a un sujeto necesitado de tal tratamiento.

20

Otra realización de la invención se relaciona con un método para el tratamiento del síndrome del intestino irritable (IBS), mediante el cual una cantidad farmacéutica y farmacológicamente efectiva de una sal de acuerdo con la presente invención es administrada a un sujeto necesitado de tal tratamiento.

25

Evaluación Biológica

Unión al receptor hCB₁

Receptores CB₁ humanos de Receptor Biology (hCB₁) son derretidos a 37 °C, pasados 3 veces a través de una aguja despuntada calibre 25, diluidos en el buffer de unión cannabinoide (50 mM Tris, 2.5 mM EDTA, 5 mM MgCl₂, y 0.5 mg/mL BSA libre de ácidos grasos, pH 7.4) y alícuotas que contienen la cantidad apropiada de proteína son distribuidas en placas de 96 pocillos. La IC₅₀ de las sales de la invención en hCB₁ son

30

evaluadas a partir de las curvas dosis–respuesta de 10 puntos realizadas con ^3H –CP55.940 a 20000 a 25000 dpm por pocillo (0.17–0.21 nM) en un volumen final de 300 μl . Las uniones totales y non–específicas son determinadas en ausencia y presencia de 0.2 μM de HU210 respectivamente. Las placas son agitadas en vórtice e incubadas durante 60 minutos a temperatura ambiente, filtradas a través de Unifilters GF/B (remojados previamente en 0.1% polietilenoimina) con el cosechador Tomtec o Packard usando 3 mL de buffer de lavado (50 mM Tris, 5 mM MgCl_2 , 0.5 mg BSA pH 7.0). Los filtros son secados durante 1 hora a 55 °C. La radioactividad (cpm) es contada en un TopCount (Packard) después de añadir 65 μl /pocillo de líquido centelleante MS–20.

Unión hCB_1 GTP γ S

Receptores CB_1 humanos de Receptor Biology (hCB_1) son derretidos a 37 °C, pasados 3 veces a través de una aguja despuntada calibre 25 y diluidos en el buffer de unión GTP γ S (50 mM Hepes, 20 mM NaOH, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 5 mM MgCl_2 , pH 7.4, 0.1% BSA). La EC_{50} y $\text{E}_{\text{máx}}$ de los compuestos de la invención son evaluadas a partir de las curvas dosis–respuesta de 10 puntos realizadas en 300 μl con la cantidad apropiada de la proteína de la membrana y 100000–130000 dpm de GTP γ ^{35}S por pocillo (0.11 –0.14 nM). La unión estimulada máxima y basal es determinada en ausencia y presencia de 10 μM (hCB_1) Win 55,212–2 respectivamente. Las membranas son preincubadas durante 5 minutos con 112.5 μM (hCB_1) GDP antes de la distribución en placas (30 μM (hCB_1) GDP final). Las placas son agitadas en vórtice e incubadas durante 60 minutos a temperatura ambiente, filtradas sobre Unifilters GF/B (remojados previamente en agua) con el cosechador Tomtec o Packard usando 3 mL de buffer de lavado (50 mM Tris, 5 mM MgCl_2 , 50 mM NaCl, pH 7.0). Los filtros son secados durante 1 hora a 55 °C. La radioactividad (cpm) es contada en un TopCount (Packard) después de añadir 65 μl /pocillo de líquido centelleante MS–20. Estudios inversos de antagonistas son realizados de la misma forma excepto que (a) una curva dosis–respuesta del agonista es hecha en presencia de una concentración constante del antagonista, o (b) una curva dosis–respuesta del antagonista es hecha en presencia de una concentración constante del agonista.

Basado en los ensayos anteriores, la constante de disociación (K_i) para un compuesto particular de la invención hacia un receptor particular es determinada usando la siguiente ecuación:

$$K_i = IC_{50}/(1+[rad]/K_d),$$

Donde IC_{50} es la concentración del compuesto de la invención a la cual 50% de desplazamiento ha sido observado; [rad] es una concentración del ligando radioactivo estándar o de referencia en ese momento; y K_d es la constante de disociación del ligando radioactivo hacia el receptor particular.

Usando los ensayos antes mencionados, las K_i hacia los receptores CB_1 humanos para algunas sustancias de la invención están en el rango de entre 3 nM y 195 nM. Las EC_{50} para estas sustancias están en el rango de entre 2.3 nM y 300 nM. Las $Emax$ para estas sustancias están en el rango de entre 109% y 144%.

10

Tamizado para compuestos activos contra TLESR (GERD)

Perros Labradores adultos de ambos sexos, entrenados para soportar un cabestrillo de Pavlov, son usados. Se forman esofagostomías mucosa-a-piel y los perros se dejan recuperar completamente antes de realizar cualquier experimento.

15

Medición de la movilidad

En resumen, después de ayunar durante aproximadamente 17 h con suministro libre de agua, un ensamble pieza tubular multilumen/orificio lateral (Dentsleeve, Adelaide, South Australia) es introducido a través de la esofagostomía para medir las presiones gástrica, del esfínter esofágico inferior (LES) y esofágica. El ensamble es perfusionado con agua usando una bomba de perfusión manométrica de bajo rendimiento (Dentsleeve, Adelaide, South Australia). Un tubo perfusionado con aire es pasado en la dirección oral para medir las degluciones, y un electrodo de antimonio monitoreó el pH, 3 cm por encima del LES. Todas las señales son amplificadas y adquiridas en un ordenador personal a 10 Hz.

25

Cuando una medición de línea base gástrica/LES de fase III en ayuno libre de actividad motora ha sido obtenida, es administrado intravenosamente (i.v., 0.5 ml/kg) placebo (0.9% NaCl) o compuesto de prueba en una vena de la pata delantera. Diez min después de la administración i.v., una comida nutriente (10% peptona, 5% D-glucosa, 5% Intralipid, pH 3.0) es infundida en el estómago a través del lumen central del ensamble a 100 ml/min para un volumen final de 30 ml/kg. La infusión de la comida nutriente es seguida por infusión de aire a una tasa de 500 ml/min hasta que una presión intragástrica de 10 ± 1 mmHg es

30

obtenida. La presión es luego mantenida a este nivel a través de todo el experimento usando la bomba de infusión para infusión de aire adicional o para descargar el aire del estómago. El tiempo del experimento desde el inicio de la infusión de nutrientes hasta el final de la inyección de aire es 45 min. El procedimiento ha sido validado como un medio
5 confiable de desencadenar el TLESRs.

TLESRs es definido como un decrecimiento en la presión del esfínter esofágico inferior (con referencia a la presión intragástrica) a una tasa de >1 mmHg/s. La relajación no debe ser precedida de una señal faríngea ≤ 2 s antes de su inicio en cuyo caso la relajación es
10 clasificada como inducida por la deglución. La diferencia de presión entre el LES y el estómago debe ser menos de 2 mmHg, y la duración de la relajación completa mayor que 1 s.

Tamizado para compuestos activos contra IBS

15 En este estudio el efecto de la administración aguda de un compuesto sobre la respuesta visceromotora a la distensión colorectal isobárica en ratas es investigada (Ritchie J. Dolor por la distensión del colon pélvico mediante el inflado de un globo en el síndrome del intestino irritable. *Gut* 1973; 6: 105–112. Ness TJ, Gebhart GF. Distensión colorectal como un estímulo visceral dañino: caracterización fisiológica y farmacológica de reflejos
20 pseudoefectivos en la rata. *Brain Research* 1988; 450: 153–169).

Métodos

La distensión colorectal (CRD) es llevada a cabo en todas las ratas (Sprague Dawley) usando un paradigma de 12 distensiones consecutivas (o pulsos) a 80 mmHg durante 30
25 segundos cada uno con intervalos de 4.5 minutos (12x80 mmHg). La respuesta visceromotora es determinada cuantificando los cambios de fase en la presión del globo, lo cual es procesado por un programa de ordenador especialmente diseñado. El compuesto es disuelto en solución salina y administrado a las dosis de 1, 3 y 10 $\mu\text{mol/kg}$. El compuesto es dado intravenosamente en un volumen de 1 mL/kg entre la tercera y cuarta distensión.

30

La invención será ahora ilustrada por el siguiente Ejemplo no limitativo.

23

La Figura 1 muestra un difractograma de rayos X de muestras en polvo para la sal de ácido etano sulfónico de *N*-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}etanosulfonamida cristalina.

5 La Figura 2 muestra un difractograma de rayos X de muestras en polvo para la sal de ácido sulfúrico de *N*-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}etanosulfonamida cristalina.

La Figura 3 muestra un difractograma de rayos X de muestras en polvo para la sal de ácido etano sulfónico de *N*-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}-
10 etano-sulfonamida cristalina.

La Figura 4 muestra un difractograma de rayos X de muestras en polvo para la sal de ácido maleico de *N*-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}etanosulfonamida cristalina.
15

El análisis de difracción de rayos X de muestras en polvo (XRPD) fue llevado a cabo usando ranuras variables sobre las muestras preparadas de acuerdo con métodos
20 estándares, por ejemplo aquellos descritos en Giacobazzo, C. y otros (1995), *Fundamentals of Crystallography*, Oxford University Press; Jenkins, R. y Snyder, R. L. (1996), *Introduction to X-Ray Powder Diffractometry*, John Wiley & Sons, Nueva York; Bunn, C. W. (1948), *Chemical Crystallography*, Clarendon Press, Londres; o Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), *X-ray Diffracción Procedures*, John Wiley y Sons, Nueva York.
25 Los análisis de rayos X fueron llevados a cabo usando un difractómetro PANalytical X'Pert PRO MPD.

Será apreciado por la persona experta que las formas cristalinas de los compuestos de la invención pueden ser preparadas por analogía con procesos descritos aquí y/o de acuerdo
30 con los Ejemplos a continuación, y pueden mostrar esencialmente los mismos patrones de difracción XRPD que aquellos divulgados aquí. Por "esencialmente los mismos" patrones

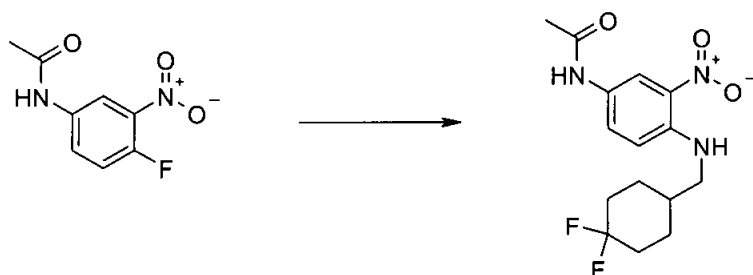
de difracción XRPD, se incluyen aquellos casos cuando está claro a partir de los patrones relevantes (teniendo en cuenta el error experimental) que esencialmente la misma forma cristalina ha sido formada. Cuando se proporcionan, los valores de distancia XRPD pueden variar en el rango ± 2 en el último lugar decimal. Será apreciado por la persona experta que las intensidades XRPD pueden variar cuando se miden para esencialmente la misma forma cristalina por una variedad de razones incluyendo, por ejemplo, la orientación preferida.

Preparación de *N*-{2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}etanosulfonamida

10

Paso A:

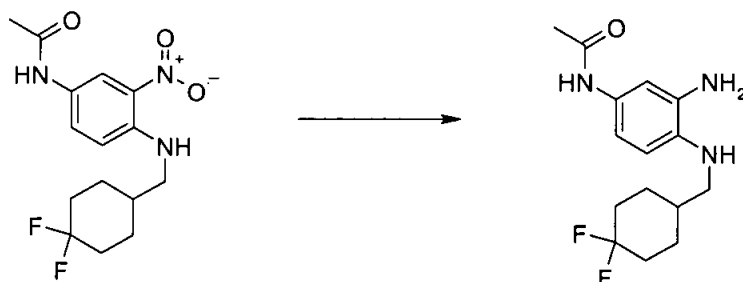
***N*-(4-{[(4,4-Difluorociclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)acetamida**



15

N-(4-Fluoro-3-nitrofenil)acetamida (1.15 g, 5.84 mmol) y [(4,4-difluorociclohexil)metil]amina hidrocloreuro (1.30g, 7.59 mmol) fueron agitados en 30 mL de EtOH que contiene TEA (2.40 mL, 17.5 mmol) a 80°C durante 48h. El solvente fue evaporado. El residuo fue disuelto en EtOAc y lavado con solución acuosa de KHSO₄ 5%, solución acuosa saturada de NaHCO₃, solución acuosa saturada de NaCl y secado sobre Na₂SO₄ anhidro. El producto fue cristalizado a partir de EtOAc. El licor madre restante fue purificado por cromatografía flash en gel de sílice usando 2:1/hexanos:acetona como eluyente. Rendimiento: 1.50 g (78%). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1.33 – 1.47 (m, 2 H), 1.66 – 1.77 (m, 2 H), 1.77 – 1.86 (m, 1 H), 1.89 – 1.93 (m, 1 H), 1.93 – 1.97 (m, 1 H), 2.10 – 2.17 (m, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 3.23 (dd, $J=6.74$, 5.76 Hz, 2 H), 6.83 (d, $J=9.37$ Hz, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.80 (dd, $J=9.18$, 2.54 Hz, 1 H), 8.09 (d, $J=2.54$ Hz, 2 H).

25

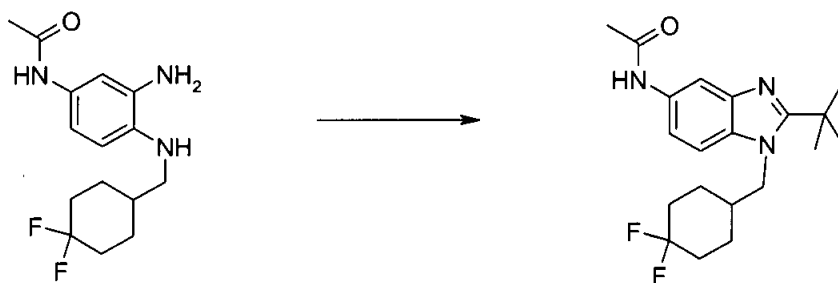
Paso B:***N*-(3-Amino-4-[[4,4-difluorociclohexil]metil]amino}fenil) acetamida**

5

N-(4-[[4,4-Difluorociclohexil]metil]amino}-3-nitrofenil)acetamida (1.48 g, 4.52 mmol) fue disuelta en 50 mL de EtOAc que contiene una cantidad catalítica de 10% Pd/C. La solución fue agitada en un aparato de hidrogenación Parr bajo una atmósfera de H₂ (45 psi) a rt durante 24h. La solución fue filtrada a través de celita y el solvente fue evaporado.

10 Rendimiento: 1.32 g (98%). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1.31 – 1.43 (m, 2 H), 1.64 – 1.73 (m, 2 H), 1.74 – 1.82 (m, 1 H), 1.89 – 1.93 (m, 1 H), 1.93 – 1.96 (m, 1 H), 2.08 – 2.17 (m, 5 H), 3.00 (d, *J*=6.64 Hz, 2 H), 3.27 – 3.46 (m, 2 H), 6.55 (d, *J*=8.40 Hz, 1 H), 6.70 (dd, *J*=8.40, 2.34 Hz, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 7.13 (d, *J*=2.34 Hz, 1 H).

15

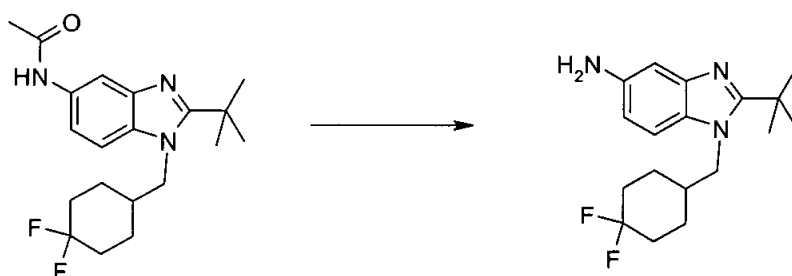
Paso C:***N*-{2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}acetamida**

20 *N*-(3-Amino-4-[[4,4-difluorociclohexil]metil]amino}fenil) acetamida (1.32 g, 4.44 mmol) fue disuelta en 100 mL de DCM que contiene DMAP (108 mg, 0.89 mmol). Trimetilacetil cloruro (0.60 mL, 4.88 mmol) fue añadido en forma de gotas y la solución

fue agitada a rt durante 2h. La solución fue lavada con solución acuosa saturada de NaHCO₃, solución acuosa saturada de NaCl y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. Parte del producto precipitó durante los lavados y fue filtrado. La fase orgánica fue evaporada y combinada con el precipitado. El producto fue disuelto en 30 mL de AcOH y colocado en 6 tubos sellados (5 mL/tubo). Cada tubo fue calentado a 150°C en un instrumento de microondas Personal Chemistry durante 2.5h. Las fracciones fueron unidas y el solvente fue evaporado. El producto fue disuelto en EtOAc y lavado con solución acuosa de NaHCO₃, solución acuosa saturada de NaCl y secado sobre Na₂SO₄ anhidro. El producto fue purificado por cromatografía flash en gel de sílice usando 2:1 / acetona:hexanos como eluyente. Rendimiento: 1.11 g (68%). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄) δ 1.40 – 1.49 (m, 2 H), 1.52 (s, 9 H), 1.60 – 1.65 (m, 2 H), 1.67 – 1.77 (m, 1 H), 1.96 – 2.06 (m, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 2.15 – 2.23 (m, 1 H), 4.28 (d, *J*=7.62 Hz, 2 H), 7.35 – 7.39 (m, 1 H), 7.40 – 7.44 (m, 1 H), 7.85 (d, *J*=1.76 Hz, 1 H).

Paso D:

2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-amina

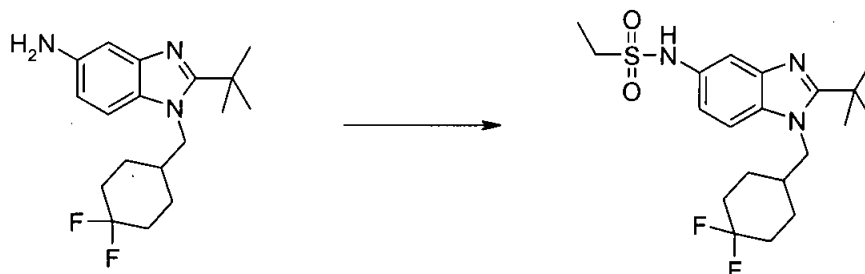


N-{2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}acetamida (500 mg, 1.37 mmol) fue disuelto en 10 mL de 1:1 / EtOH:2M HCl. La solución fue dividida en dos tubos sellados (5 mL/tubo). Cada tubo fue calentado a 120°C en un instrumento de microondas Personal Chemistry durante 1h. Las fracciones fueron unidas y el solvente fue evaporado. El residuo fue diluido con 2M NaOH y extraído (3X) con EtOAc. La fase orgánica fue lavada con solución acuosa saturada de NaCl y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente fue evaporado. Rendimiento: 440 mg (99%). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1.40 – 1.52 (m, 2 H), 1.52 – 1.54 (m, 9 H), 1.56 – 1.66 (m, 4

H), 1.68 – 1.75 (m, 2 H), 2.07 – 2.17 (m, 3 H), 4.14 (d, $J=7.62$ Hz, 2 H), 6.65 (dd, $J=8.50$, 2.25 Hz, 1 H), 7.04 – 7.09 (m, 2 H).

Paso E:

5 *N*-{2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}etano-sulfonamida



2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-amina (440 mg, 1.37 mmol) y DMAP (165 mg, 1.37 mmol) fueron disueltos en 50 mL de DCM. Etanosulfonil cloruro (0.170 mL, 1.78 mmol) fue añadido en forma de gotas y la solución fue agitada a rt durante 2.5h. La solución fue lavada con solución acuosa saturada de NaHCO₃, solución acuosa saturada de NaCl y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. El producto fue purificado por cromatografía flash en gel de sílice usando EtOAc como eluyente. Las fracciones fueron concentradas y el residuo fue disuelto en 25 mL de MeOH. TFA (0.155 mL, 2.06 mmol) fue añadido en forma de gotas y la solución fue agitada a rt durante 30 min. El solvente fue evaporado y el producto fue precipitado en éter proporcionando el compuesto del título como su sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 565 mg (78%).
¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄) δ 1.29 (t, $J=7.42$ Hz, 3 H), 1.48 – 1.60 (m, 2 H), 1.64 (s, 9 H), 1.66 – 1.72 (m, 2 H), 1.73 – 1.82 (m, 2 H), 1.99 – 2.09 (m, 2 H), 2.18 – 2.28 (m, 1 H), 3.11 (m, 2 H), 4.50 (d, $J=7.62$ Hz, 2 H), 7.38 (dd, $J=9.08$, 2.05 Hz, 1 H), 7.72 (d, $J=2.15$ Hz, 1 H), 7.85 (d, $J=8.98$ Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 414.0.

Preparación de la sal de ácido etano sulfónico de *N*-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}etanosulfonamida

Ejemplo 1

5 *N*-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}etanosulfonamida (131 mg) fue disuelto en etil acetato (1.3 ml) y ácido etano sulfónico (27 µl, 95%) fue añadido. La mezcla fue calentada hasta 55°C para disolverlo todo. Luego, la solución fue enfriada hasta la temperatura ambiente y se dejó cristalizar durante la noche. La lechada resultante fue filtrada y lavada con etil acetato (0.5 ml) y secada en breve. El
10 producto resultante (150mg) fue esilato de *N*-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}etanosulfonamida cristalino que correspondió a un rendimiento de aproximadamente 94%.

Ejemplo 2

15 *N*-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}etanosulfonamida (240 mg) fue disuelto en etil acetato (2.4 ml) y ácido etano sulfónico (25 µl, 95%) fue añadido. La mezcla fue calentada hasta 50°C y después de unos minutos comenzó a cristalizar. Luego una segunda porción de ácido etano sulfónico (25 µl, 95%) fue añadido. La lechada resultante fue enfriada hasta la temperatura ambiente y se dejó
20 durante la noche antes de que fuera filtrada y lavada con etil acetato (1 ml) y secada al vacío a 40°C. El producto resultante (280 mg) fue esilato de *N*-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}etanosulfonamida cristalino.

Ejemplo 3

25 *N*-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}etanosulfonamida (1.82g) fue disuelto en etil acetato (18.2 ml) a 40°C. A una solución clara, una primera porción de ácido etano sulfónico (100 µl, 95%) fue añadido. La cristalización comenzó inmediatamente. Después de 20 minutos una segunda porción del ácido fue añadida (100 µl, 95%). La cristalización fue dejada durante 30 minutos antes que
30 una tercera porción de ácido etano sulfónico (178 µl, 95%) fuera añadida. La lechada resultante fue dejada durante la noche. Luego, el producto fue filtrado, lavado tres veces

con etil acetato (3x2ml) y secado al vacío a 40°C produciendo 2.3g de sal cristalina.

Ejemplo 4

N-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}etanosulfonamida (101mg) fue disuelta en *iso*-propilacetato (1.5ml) a 42°C y ácido etano sulfónico (20µl, 95%) fue añadido. La cristalización comenzó inmediatamente. La lechada fue dejada durante tres días antes de que fuera filtrada y lavada con *iso*-propilacetato (3x200 µl). El producto fue secado a 40°C al vacío para producir 61 mg de sal de esilato de *N*-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}etanosulfonamida cristalina.

Ejemplo 5

N-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}etanosulfonamida (111mg) fue hecho una lechada en metil *tert*-butil éter (2.1 ml) a 48°C y ácido etano sulfónico (23 µl, 95%) fue añadido. Un poco después la lechada se hizo más fina y luego fue recristalizada en una lechada más espesa la cual fue dejada durante la noche a temperatura ambiente. Los cristales resultantes fueron filtrados, lavados con metil *tert*-butil éter (2x 400 µl) y secados a 40°C al vacío. Un total de 105 mg (rendimiento 75%) de esilato de *N*-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}etanosulfonamida cristalino fue obtenido.

Ejemplo 6

N-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}etanosulfonamida (210mg) fue disuelto en metil *iso*-butil cetona (2.1ml). Una solución fue hecha de ácido etanosulfónico (43.7 µl) y metil *iso*-butil cetona (1.0 ml). La solución de metil *iso*-butil cetona/ácido etano sulfónico fue añadida de manera controlada durante tres horas. De esta manera, inicialmente, a la solución base fue añadido 2x20 µl de solución ácida. Luego después de 30 minutos tres adiciones más fueron hechas (3x20 µl). Aproximadamente 20 minutos más tarde tres adiciones de 40 µl de la solución ácida fueron hechas y después de 40 minutos 400 µl fueron añadidos. Finalmente, 20 minutos más tarde la cantidad restante de la solución ácida fue añadida. La lechada resultante fue dejada 2.5 días con agitación antes que fuera filtrada y lavada con metil *iso*-butil cetona (2x200 µl).

35

El producto fue secado a 40°C al vacío produciendo 227 mg de sal de esilato de *N*-{2-
tert-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}etanosulfonamida
cristalina. (rendimiento 85%)

5 **Ejemplo 7**

N-{2-tert-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-
il}etanosulfonamida (193mg) fue disuelto en *iso*-propil acetato (3 ml) a 40°C. A la
solución clara resultante ácido etano sulfónico (10 µl). fue añadido. La cristalización
comenzó inmediatamente. Después de 50 minutos una segunda porción del ácido fue
10 añadida (10 µl). Finalmente, después de 10 minutos más una tercera porción del ácido fue
añadida (10 µl). La lechada fue dejada 2.5 días con agitación antes que fuera filtrada y
lavada con *iso*-propilacetato (2x200µl). Los cristales fueron secados a 40°C al vacío. Un
total de 213 mg de sal de esilato fue obtenido lo que se corresponde con un rendimiento de
aproximadamente 87%.

15 Los siguientes datos de la NMR fueron obtenidos de la sal de ácido etano sulfónico de *N*-
{2-tert-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}etanosulfon-
amida del Ejemplo 2.

20 ¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*₆):14.1 (1H, br), 10.2 (1H, br, s), 8.0 (1H, d), 7.7 (1H,
división s), 7.4 (1H, división d), 4.5 (2H, d), 3.1 (2H, q), 2.4 (2H, q), 2.2 (1H, br t), 2.0
(2H, br t), 1.7 (4H, m), 1.6 (9H, s), 1.5 (2H, m), 1.2 (3H, t), 1.1 (3H, t)

Los cristales del Ejemplo 3 fueron analizados por XRPD y los resultados son tabulados a
25 continuación (Tabla 1) y son mostrados en la Figura 1.

Tabla 1

valor-d (Å)	Intensidad relativa	valor-d (Å)	Intensidad relativa	valor-d (Å)	Intensidad relativa
14.0	vs	4.77	m	3.44	m
9.6	vw	4.62	vs	3.40	m

valor-d (Å)	Intensidad relativa	valor-d (Å)	Intensidad relativa	valor-d (Å)	Intensidad relativa
9.2	m	4.41	s	3.31	vw
8.4	vw	4.33	m	3.28	m
7.8	s	4.24	s	3.10	m
7.7	s	4.18	m	3.05	m
7.0	s	4.08	m	3.02	m
6.8	m	4.03	m	2.92	w
6.7	s	3.97	w	2.87	w
5.9	w	3.88	m	2.87	w
5.4	m	3.83	m	2.80	w
5.4	w	3.79	m	2.73	w
5.1	w	3.66	m	2.71	w
5.1	m	3.59	vw	2.68	vw
4.99	vs	3.50	w		

Las intensidades relativas son menos confiables y en lugar de valores numéricos, las siguientes definiciones son usadas:

5	% intensidad relativa*:	Definición:
	>80	vs (muy fuerte)
	37–80	s (fuerte)
	9–37	m (medio)
	5–9	w (débil)
10	<5	vw (muy débil)

* las intensidades relativas son derivadas de los difractogramas medidos con ranuras variables.

Preparación de la sal de ácido sulfúrico de

***N*-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}etano-sulfonamida**

5 Ejemplo 8

N-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}etanosulfonamida (132mg) fue disuelto en etil acetato (1.2 ml) a 45°C. A la solución concentrada ácido sulfúrico fue añadido (17 µl). La cristalización comenzó inmediatamente. La temperatura fue incrementada en breve hasta 55°C luego enfriada
10 hasta 20°C y dejada durante la noche. Los cristales fueron filtrados, lavados con etil acetato (1.0 ml), produciendo 147 mg de sal de sulfato.

Ejemplo 9

N-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}etanosulfonamida (139 mg) fue disuelto en etilacetato (2 ml) a temperatura ambiente. A
15 la solución concentrada ácido sulfúrico fue añadido (18µl). La lechada resultante fue evaporada hasta secarse y hecha una lechada en una mezcla de etanol (1.05 ml) y etil acetato (1.35ml). Los cristales fueron filtrados y secados, produciendo 87 mg de sal de sulfato.

20

Ejemplo 10

N-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}etanosulfonamida (177mg) fue disuelto en metil *iso*-butil cetona (1.8 ml). A la solución agua (77 µl) y ácido sulfúrico concentrado (24 µl) fueron añadidos. Inicialmente, alguna
25 formación de aceite fue observada. Después de la siembra, la cristalización comenzó. La lechada fue dejada durante la noche. Luego los cristales fueron filtrados, lavados con metil *iso*-butil cetona (0.5 ml) y secados a 40°C al vacío. Un total de 182 mg de sal de sulfato cristalina fue aislado.

30 Ejemplo 11

N-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}etanosulfonamida (104mg) fue disuelto en etil acetato (1.5 ml). A la solución agua (40

μl) y ácido sulfúrico concentrado (13 μl) fueron añadidos. Inicialmente, alguna formación de aceite fue observada. La solución fue calentada hasta 50°C para iniciar la cristalización. Después de 1 hora fue enfriada hasta la temperatura ambiente. La lechada fue dejada durante la noche. Luego los cristales fueron filtrados, lavados con etil acetato (1 ml) y secados a 40°C al vacío. Un total de 110 mg de sal de sulfato cristalina fue aislado.

Los siguientes datos de la NMR fueron obtenidos de la sal de ácido sulfúrico de *N*-{2-tert-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}etanosulfonamida del Ejemplo 11:

¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆):14.1 (1H, br s), 10.2 (1H,s), 8.0 (1H,d), 7.7 (1H, d), 7.4 (1H, dd), 4.5 (2H,d), 3.1 (2H,q),2.2 (1H,m), 2.0 (2H, m), 1.7–1.8 (4H,m), 1.6 (9H,s), 1.5 (2H,m), 1.2 (3H,t)

Los cristales del Ejemplo 11 fueron analizados por XRPD y los resultados son tabulados a continuación (Tabla 2) y son mostrados en la Figura 2.

Tabla 2

valor-d (Å)	Intensidad relativa	valor-d (Å)	Intensidad relativa	valor-d (Å)	Intensidad relativa
14.3	w	5.6	s	3.76	m
11.7	s	5.4	s	3.69	w
11.3	s	4.93	m	3.39	w
10.7	w	4.84	m	3.34	w
10.3	m	4.78	m	3.28	w
8.5	m	4.61	m	3.21	w
8.2	w	4.55	m	3.17	w
7.2	m	4.35	m	3.10	w
6.9	m	4.15	m	3.00	w
5.8	s	4.09	w	2.92	w

valor-d (Å)	Intensidad relativa	valor-d (Å)	Intensidad relativa	valor-d (Å)	Intensidad relativa
5.6	s	3.89	m	2.89	w

Las intensidades relativas son menos confiables y en lugar de valores numéricos, las siguientes definiciones son usadas:

5	% intensidad relativa*:	Definición:
	>60	s (fuerte)
	17-60	m (medio)
	5-17	w (débil)
	<5	vw (muy débil)

10 * las intensidades relativas son derivadas de difractogramas medidos con ranuras variables.

Preparación de la sal de ácido etano sulfónico de *N*-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}etanosulfonamida

15 **Ejemplo 12**
N-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}etanosulfonamida (21 mg) y ácido 1,2-etanodisulfónico (13mg) fueron disueltos en etil acetato (200 µl) a 40°C. Después de unos minutos la cristalización de la sal comenzó. La
20 lechada fue enfriada y dejada a temperatura ambiente. La lechada fue usada como semillas en el experimento siguiente.

Ejemplo 13
N-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}etanosulfonamida (108mg) fue disuelto en etil acetato (1 ml). Luego, ácido 1,2-etano
25 sulfónico fue añadido (49.5mg). La cristalización comenzó inmediatamente. La solución fue sembrada con una pequeña cantidad de lechada del Ejemplo 11. Luego, etil acetato fue añadido (0.4 ml) y la lechada fue dejada durante la noche. Los cristales fueron filtrados, lavados con etil acetato (0.4 ml) y secados a 40°C al vacío. Un total de 123 mg de material

cristalino fue obtenido.

Los cristales del Ejemplo 13 fueron analizados por XRPD y los resultados son mostrados en la Figura 3.

5

Preparación de la sal de ácido maleico de *N*-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}etanosulfonamida

Ejemplo 14

10

N-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}etanosulfonamida (263 mg) fue disuelto en etil acetato (2.5ml) y agua (60 µl). A la solución clara ácido maleico fue añadido (74.5mg). La cristalización comenzó inmediatamente y una lechada espesa fue obtenida. La lechada fue dejada durante la noche antes que fuera filtrada, lavada con etil acetato (2x1ml) y secada a 40°C al vacío. Un total de 276 mg de material cristalino fue obtenido.

15

Los cristales del Ejemplo 14 fueron analizados por XRPD y los resultados son mostrados en la Figura 4.

20

Abreviaturas

br = amplio (en relación con la NMR)

d = doblete (en relación con la NMR)

DCM = diclorometano

DMSO = dimetilsulfóxido

25

dd = doblete de dobletes (en relación con la NMR)

Et = etil

h = hora(s)

HCl = ácido clorhídrico

m = multiplete (en relación con la NMR)

30

Me = metil

min. = minuto(s)

MS = espectroscopía de masa

	Pd/C	=	paladio sobre carbono
	q	=	cuarteto (en relación con la NMR)
	rt	=	temperatura ambiente
	s	=	singlete (en relación con la NMR)
5	t	=	triplete (en relación con la NMR)
	UV	=	ultravioleta

Los prefijos *n-*, *s-*, *i-*, *t-* y *tert-* tienen sus significados usuales: normal, secundario, *iso*, y terciario.

REIVINDICACIONES

1. Una sal del compuesto $N\text{-}\{2\text{-tert-butil-1-}[(4,4\text{-difluorociclohexil})\text{metil}]\text{-1H-bencimidazol-5-il}\}$ etanosulfonamida, la cual es una sal de ácido etanosulfónico, una sal de ácido sulfúrico, una sal de ácido etano disulfónico, una sal de ácido clorhídrico, una sal de ácido bromhídrico, una sal de ácido fosfórico, una sal de ácido acético, una sal de ácido fumárico, una sal de ácido maleico, una sal de ácido tartárico, una sal de ácido cítrico, una sal de ácido metanosulfónico, o una sal de ácido p-toluenosulfónico de dicho compuesto.
2. Una sal como la reivindicada en la reivindicación 1 la cual es una sal de ácido etano sulfónico, una sal de ácido sulfúrico, o una sal de ácido etano disulfónico de dicho compuesto.
3. Una sal como la reivindicada en la reivindicación 1 la cual es una sal de ácido etano sulfónico de $N\text{-}\{2\text{-tert-butil-1-}[(4,4\text{-difluorociclohexil})\text{metil}]\text{-1H-bencimidazol-5-il}\}$ etanosulfonamida que tiene un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo con picos específicos a valores- d a 14.0, 7.0, 4.99, y 4.62 Å, y/o esencialmente como es definido en la Tabla 1 y/o esencialmente como es definido en la Figura 1.
4. Una sal como la reivindicada en la reivindicación 1 la cual es una sal de ácido sulfúrico de $N\text{-}\{2\text{-tert-butil-1-}[(4,4\text{-difluorociclohexil})\text{metil}]\text{-1H-bencimidazol-5-il}\}$ etanosulfonamida que tiene un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo con picos específicos a valores- d a 11.7, 11.3, 5.8, 5.6, 5.6, y 5.4 Å, y/o esencialmente como es definido en la Tabla 2 y/o esencialmente como es definido en la Figura 2.
5. Una sal como la reivindicada en la reivindicación 1 la cual es una sal de ácido etano disulfónico de $N\text{-}\{2\text{-tert-butil-1-}[(4,4\text{-difluorociclohexil})\text{metil}]\text{-1H-bencimidazol-5-il}\}$ etanosulfonamida que tiene un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo esencialmente como es definido en la Figura 3.
6. Una sal como la reivindicada en la reivindicación 1 la cual es una sal de ácido maleico de $N\text{-}\{2\text{-tert-butil-1-}[(4,4\text{-difluorociclohexil})\text{metil}]\text{-1H-bencimidazol-5-il}\}$ etanosulfonamida que tiene un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo esencialmente como es definido en la Figura 4.

il}etanosulfonamida que tiene un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo esencialmente como es definido en la Figura 4.

7. Una sal como la reivindicada en la reivindicación 1 en forma sustancialmente cristalina.

5

8. Una sal como la reivindicada en la reivindicación 1 en forma parcialmente cristalina.

9. Una composición farmacéutica que comprende una sal como la reivindicada en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en mezcla con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10

10. Un proceso para la preparación de una sal como la reivindicada en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, cuyo proceso comprende la adición del ácido apropiado a una solución o lechada de *N*-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}etanosulfonamida.

15

11. Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 10, donde el ácido apropiado es añadido a *N*-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}etanosulfonamida disuelto en un solvente seleccionado del grupo: acetatos, alquil alcoholes inferiores, hidrocarburos alifáticos y aromáticos, dialquil éteres, dialquil cetonas, acetonitrilo, alcanos clorados, solventes acuosos, o mezclas de los mismos.

20

12. Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 10 donde el solvente es seleccionado del grupo: C₁₋₆ alquil acetatos, C₁₋₆ alquil alcoholes lineales o ramificados, hidrocarburos alifáticos C₆₋₁₂, hidrocarburos aromáticos C₆₋₁₀, di-C₁₋₆ alquil éteres, di-C₁₋₆ alquil cetonas, metanos o etanos clorados, acetonitrilo, agua, o mezclas de los mismos.

25

13. Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 10 donde el solvente es seleccionado del grupo: etil acetato, *iso*-propil acetato, metanol, etanol, *iso*-propanol, *n*-heptano, dietil éter, acetona, diclorometano, agua, o mezclas de los mismos.

30

14. Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 10 donde el solvente es

seleccionado del grupo: etil acetato, metil *iso*-butil cetona, e *iso*-propil acetato.

15. Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 10, donde el ácido apropiado es añadido a *N*-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}etanosulfonamida hecho una lechada en un líquido seleccionado del grupo: acetatos, alquil alcoholes inferiores, hidrocarburos alifáticos y aromáticos, dialquil éteres, dialquil cetonas, acetonitrilo, alcanos clorados, líquidos acuosos, o mezclas de los mismos.

16. Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 10 donde el líquido es seleccionado del grupo: C₁₋₆ alquil acetatos, C₁₋₆ alquil alcoholes lineales o ramificados, hidrocarburos alifáticos C₆₋₁₂, hidrocarburos aromáticos C₆₋₁₀, di-C₁₋₆ alquil éteres, di-C₁₋₆ alquil cetonas, metanos o etanos clorados, acetonitrilo, agua, o mezclas de los mismos.

17. Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 10 donde el líquido es seleccionado del grupo: etil acetato, *iso*-propil acetato, metanol, etanol, *iso*-propanol, *n*-heptano, dietil éter, acetona, diclorometano, agua, o mezclas de los mismos.

18. Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 10 donde el líquido es metil *tert*-butil éter.

19. Una sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para su uso como un medicamento.

20. El uso de una sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en la fabricación de un medicamento para la terapia del dolor.

21. El uso de una sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los trastornos de ansiedad.

22. El uso de una sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, enfermedad de Alzheimer, trastornos

gastrointestinales y trastornos cardiovasculares.

23. Uso de una sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, para la
fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de reflujo
5 gastroesofágico (GERD).

24. Uso de una sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, para la
fabricación de un medicamento para el tratamiento del trastorno funcional gastrointestinal
(FGD).

10 25. Uso de una sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, para la
fabricación de un medicamento para el tratamiento de la dispepsia funcional (FD).

26. Uso de una sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, para la
15 fabricación de un medicamento para el tratamiento del síndrome del intestino irritable
(IBS).

27. Un método para la terapia del dolor en un animal de sangre caliente, que comprende el
paso de administrar a dicho animal necesitado de tal terapia una cantidad terapéuticamente
20 efectiva de una sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8.

28. Un método para el tratamiento del dolor, mediante el cual una cantidad farmacéutica y
farmacológicamente efectiva de una sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones
1-8, es administrada a un sujeto necesitado de tal tratamiento.

25 29. Un método para el tratamiento de trastornos de ansiedad, mediante el cual una cantidad
farmacéutica y farmacológicamente efectiva de una sal de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 1-8, es administrada a un sujeto necesitado de tal tratamiento.

30 30. Un método para el tratamiento de cáncer, esclerosis múltiple, enfermedad de
Parkinson, corea de Huntington, enfermedad de Alzheimer, trastornos gastrointestinales o
trastornos cardiovasculares, mediante el cual una cantidad farmacéutica y

farmacológicamente efectiva de una sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 es administrada a un sujeto necesitado de tal tratamiento.

31. Un método para el tratamiento de la enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD),
5 mediante el cual una cantidad farmacéutica y farmacológicamente efectiva de una sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, es administrada a un sujeto necesitado de tal tratamiento.

32. Un método para el tratamiento del trastorno funcional gastrointestinal, mediante el cual
10 una cantidad farmacéutica y farmacológicamente efectiva de una sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, es administrada a un sujeto necesitado de tal tratamiento.

33. Un método para el tratamiento de la dispepsia funcional mediante el cual una cantidad
15 farmacéutica y farmacológicamente efectiva de una sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, es administrada a un sujeto necesitado de tal tratamiento.

34. Un método para el tratamiento del síndrome del intestino irritable (IBS), mediante el cual una cantidad farmacéutica y farmacológicamente efectiva de una sal de acuerdo con
20 cualquiera de las reivindicaciones 1-8, es administrada a un sujeto necesitado de tal tratamiento.

25

30

47

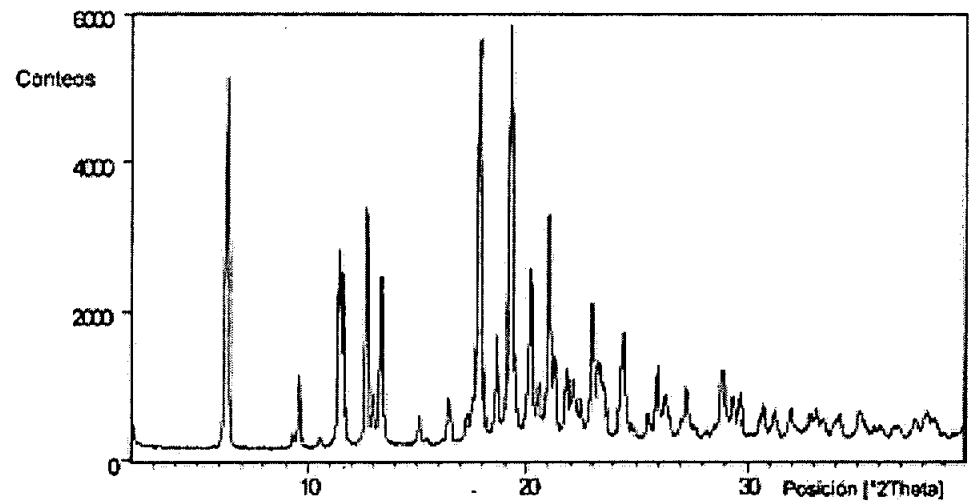


Figura 1

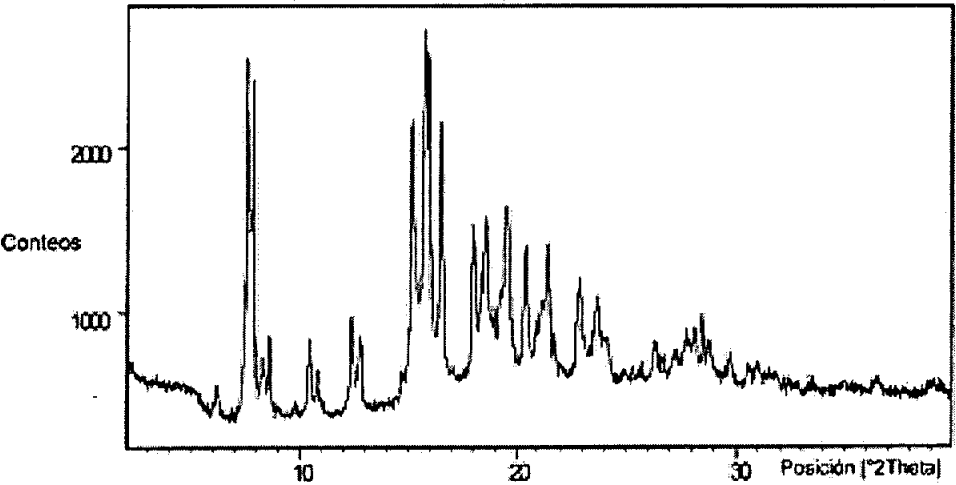
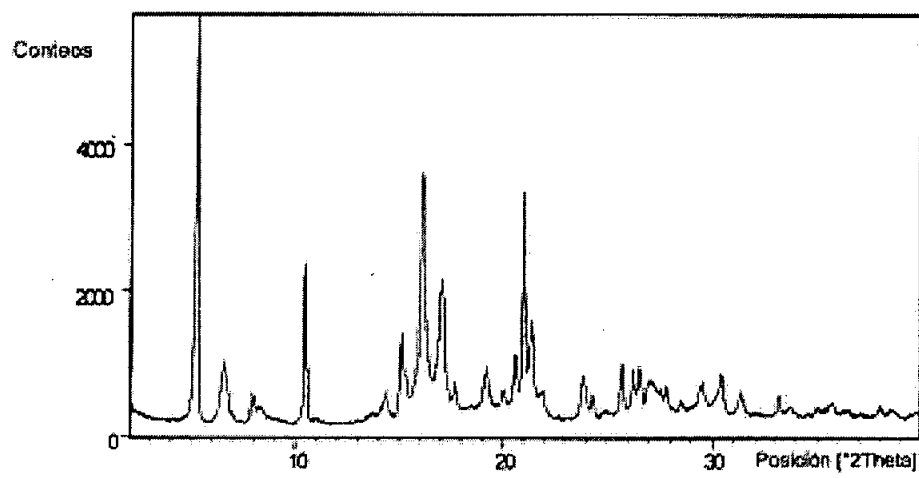
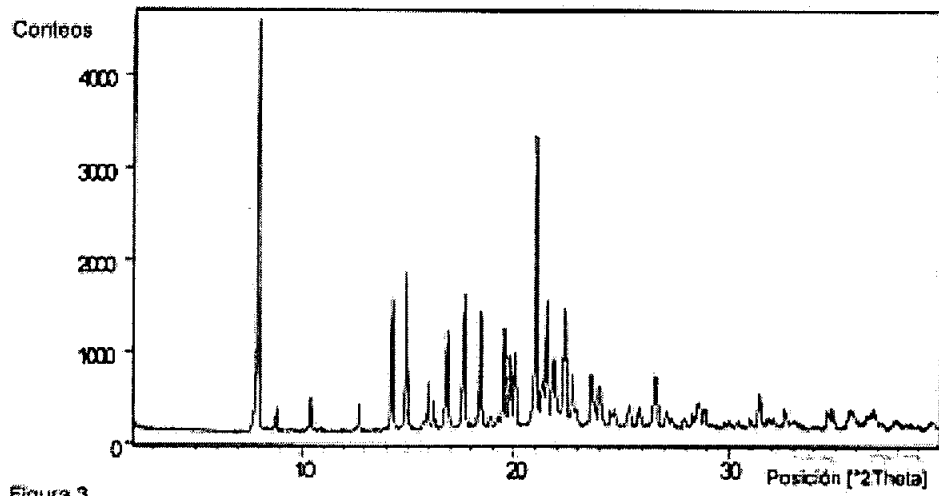


Figura 2

2/2



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suecia

El presente documento oficial

2. ha sido firmado por Björn Sandin

3. en su calidad de Notario Público

4. y lleva el timbre/sello de Notario Público
en Estocolmo

Lo cual se certifica

5. en Estocolmo

6. el 14.08.2008

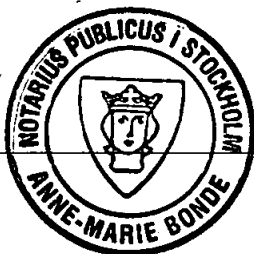
7. por Anne-Marie Bonde

Notario Público

8. No 2781

9. Timbre/Sello:

10. Firma:



A handwritten signature in black ink, appearing to read "Björn Sandin".

ASSIGNMENT

The undersigned,

Martin BOHLIN

domiciled in

AstraZeneca R&D Södertälje, S-151 85 Södertälje,
Sweden

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

CRYSTALLINE FORMS OF N-{2-TERT-BUTYL-1-[(4,4-DIFLUOROCYCLOHEXYL)METHYL]-1H-
BENZIMIDAZOL-5-YL}ETHANESULFONAMIDE SALTS

I state as well that I assign, without reservations or

limitation, in favor of

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of

Sweden

domiciled in

SE-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
Colombia.

TRASPASO

abajo firmado

Martin BOHLIN

domiciliado en

AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85
Södertälje, Suecia

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor
de.

FORMAS CRISTALINAS DE SALES DE N-{2-
TERT-BUTIL-1-[(4,4-DIFLUOROCICLOHEXIL)METIL]-1H-BENZIMIDAZOL-5-IL} ETANOSULFONAMIDA
Declaro asimismo que cedo y

transfiero sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

AstraZeneca AB

organizada y existente de conformidad con la leyes de

Suecia

domiciliada en

SE-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.

Martin BOHLIN

La infrascrita ~~Anne Marie Bonde~~ Björn Sandin, Notario Público
de Estocolmo, Suecia, certifica que

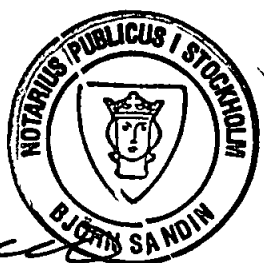
MARTIN BOHLIN

ha otorgado y firmado el documento que antecede.

Derechos 200:- Estocolmo, 2008-08-14

Coronas

De oficio:



Colonias

De oficio:

Derechos

Estocolmo

ha otorgado y firmado el documento que antecede.

de Estocolmo, Suecia, certifica que

la infrascrita Anne-Marie Bonde, Notario Público





No. 08-093134- -00000-0000

Fecha: 2008-09-04 16:04:08 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 51



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 16
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [x] 48
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

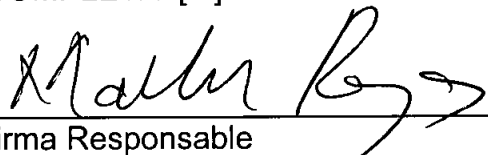
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha 2/ sep / 08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 53

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	8 93134
	Solicitud internacional	PCT/SE2007/000281
	Fecha inicio fase nacional	23/10/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	6955
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase

Dado en Bogotá DC,

27 OCT. 2008

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa11