



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-139153- -00012-0000

Fecha: 2013-04-19 16:21:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 17 4

SUPERINTENI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6



No. 13-101204- -00000-0000

Fecha: 2013-04-19 16:21:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 17 4

SOLICITI

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 09-139.153A

54. TÍTULO **"POTENCIADORES DE LOS RECEPTORES
METABOTRÓPICOS DE GLUTAMATO
DERIVADOS DE OXADIAZOL"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 413/14**

71. SOLICITANTE **ASTRAZENECA AB.**

DOMICILIO **SÖDERTÄLJE, SUECIA.**

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

22. BOGOTÁ, D.C. _____

(FORMA P 10)

DIVISIONAL

ASTRAZENECA AB.

EXPEDIENTE No. 09-139.153A



No. 09-139153- -00012-0000

Fecha: 2013-04-19 16:21:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 17



No. 13-101204- -00000-0000

Fecha: 2013-04-19 16:21:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 17

**DIRECCIÓN DE NUEV
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y F**

1. Identificación del Trámite

- ☐ Conversión ☒ División ☐ Fusión
- ☐ Patente de Invención
☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Registro de Diseño Industrial
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

ASTRAZENECA AB.

Nombre o denominación / Nombre o razón social

ALICIA LLOREDA RICAURTE

Nombre del representante legal

Tipo de empresa

Micro

Pequeña

Mediana

Otra



39.690.713 de Usaquén

Documento de identificación:

C.C.

C.E.

NIT

Otro

Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
Suecia	S-151 85 Södertälje, Suecia	Södertälje
Dirección electrónica notificacionespatentes@lloredacamacho.com	No. Fax 6069701	Número telefónico 3264270

☒ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

ALICIA LLOREDA RICAURTE

Apellidos y Nombre

39.690.713 de Usaquén
documento de identificación

53.215
Tarjeta profesional

Dirección y domicilio		Ciudad
Calle 72 No 5-83 piso 5to		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
notificacionespatentes@lloredacamacho.com	6069701	3264270

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sirvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general _____

4. Datos del trámite		
CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente _____ _____ _____ De: _____ A: _____	Expediente <u>09-139.153</u> De: <u>09-139.153</u> A: <u>09-139.153A</u>	Expediente _____ _____ _____ De: _____ A: _____

5. Comprobante de Pago No <u>13-0032367</u>	Fecha <u>08/04/13</u>
---	-----------------------

6. Anexos
☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación
☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación (En formato Digital)
☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
☐ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
ALICIA LLOREDA RICAURTE	
Nombre y apellidos	Firma
39.690.713 de Usaquén	53.215
C.C	Tarjeta Profesional

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0032367

Bogotá D.C., Abril 08 de 2013 - 13:13:12

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	534292721	08/04/2013	13.100.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	450.000.00	450.000.00
				\$450.000.00

SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-139153-00012-0000

Fecha: 2013-04-19 16:21:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 174

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-101204-00000-0000

Fecha: 2013-04-19 16:21:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 174

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Abril 8 de 2013 - 13:13:22

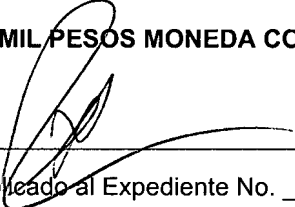
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0035185
		Bogotá D.C., Abril 15 de 2013 - 16:49:09

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.					NI 830.022.145	
*** Soporte del Pago ***						
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO	
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	561170201	15/04/2013	15.484.000.00	

*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO	
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	30.000.00	30.000.00	
				\$30.000.00	
			=====		

SON: **TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-139153- -00012-0000
Fecha: 2013-04-19 16:21:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 17 4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-101204- -00000-0000
Fecha: 2013-04-19 16:21:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 17 4

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia:		Fecha: ____/____/____ AAAA MM DD	Recorrido:
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:			Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	09-139153-12		
2	13-101204-0		
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
10	Otro

Observaciones:

Anejo en CD

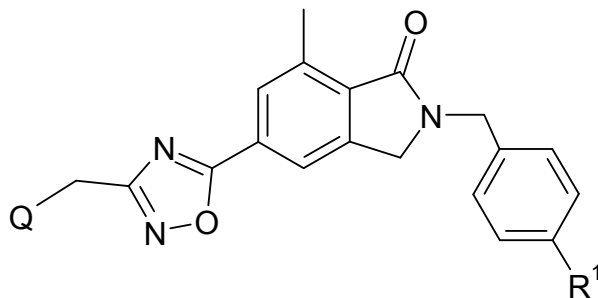
**POTENCIADORES DE LOS RECEPTORES METABOTRÓPICOS DE GLUTAMATO
DERIVADOS DE OXADIAZOL**

5

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde R¹ y Q son como se describen en la descripción, sales farmacéuticamente aceptables, métodos de fabricación, composiciones farmacéuticas que los contienen y métodos para usar los mismos.

10



(I)

POTENCIADORES DE LOS RECEPTORES METABOTRÓPICOS DE GLUTAMATO DERIVADOS DE OXADIAZOL

FUNDAMENTOS

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos que funcionan como potenciadores de los receptores de glutamato, los métodos para su preparación, las composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia.

Los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR) constituyen una familia de receptores acoplados a la proteína de unión a GTP (proteína G) que son activados por el
10 glutamato, y desarrollan funciones importantes en la actividad sináptica en el sistema nervioso central, incluidos la plasticidad neural, el desarrollo neural y la neurodegeneración.

La activación de los mGluR en neuronas de mamíferos intactas provoca una o más de las siguientes respuestas: activación de la fosfolipasa C; incrementos en la hidrólisis de fosfoinosítidos (PI); liberación del calcio intracelular; activación de la fosfolipasa D; activación o
15 inhibición de la adenil ciclasa; incrementos o descensos en la formación de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc); activación de la guanilil ciclasa; incrementos en la formación de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc); activación de la fosfolipasa A₂; incrementos en la liberación del ácido araquidónico; e incrementos o descensos en la actividad de los canales iónicos dependientes del voltaje y del ligando (Schoepp *et al.*, 1993, Trends Pharmacol. Sci.,
20 14:13 ; Schoepp, 1994, Neurochem. Int., 24:439; Pin *et al.*, 1995, Neuropharmacology 34:1; Bordi & Ugolini, 1999, Prog. Neurobiol. 59:55).

Se han identificado ocho subtipos de mGluR, los cuales se dividen en tres grupos en función de la similitud de la secuencia primaria, los ligamientos de la transducción de señales y su perfil farmacológico. El grupo-I incluye el mGluR1 y el mGluR5, que activan la fosfolipasa
25 C y la generación de una señal de calcio intracelular. Los mGluR del grupo-II (mGluR2 y mGluR3) y el grupo-III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8) median una inhibición de la actividad de la adenilil ciclasa y los niveles de AMP cíclico. Como reseña, véase Pin *et al.*, 1999, Eur. J. Pharmacol., 375:277–294.

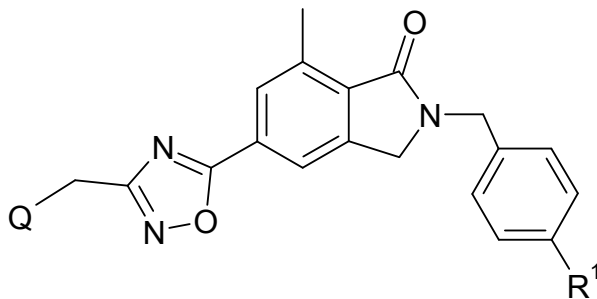
La actividad de los receptores de la familia mGluR está implicada en varios procesos
30 normales del SNC de los mamíferos y estos son blancos importantes de los compuestos para el tratamiento de varios trastornos neurológicos y psiquiátricos. La activación de los mGluR es necesaria para la inducción de la potenciación del hipocampo a largo plazo y la depresión del cerebelo a largo plazo (Bashir *et al.*, 1993, Nature, 363:347 ; Bortolotto *et al.*, 1994, Nature, 368:740 ; Aiba *et al.*, 1994, Cell, 79:365 ; Aiba *et al.*, 1994, Cell, 79:377). Se ha demostrado que
35 la activación de mGluR también desempeña una función en la nocicepción y la analgesia (Meller

et al., 1993, *Neuroreport*, 4: 879, Bordin y Ugolini, 1999, *Brain Res.*, 871:223). Además, se ha sugerido que la activación de mGluR desempeña una función moduladora en varios procesos normales diferentes incluidos la transmisión sináptica, el desarrollo neuronal, la muerte neuronal apoptótica, la plasticidad sináptica, el aprendizaje espacial, la memoria olfativa, el control central de la actividad cardíaca, el despertar, el control motor y control del reflejo vestibulo-ocular (Nakanishi, 1994, *Neuron* 13: 1031; Pin *et al.*, 1995, *Neuropharmacology*, *supra*; Knopfel *et al.*, 1995, *J. Med. Chem.*, 38:1417).

Los avances recientes en la elucidación de las funciones neurofisiológicas de los mGluR han establecido estos receptores como blancos prometedores de los fármacos en la terapia de trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos y crónicos, y trastornos de dolor agudos y crónicos. Debido a la importancia fisiológica y patofisiológica de los mGluR, se necesitan nuevos fármacos y compuestos que puedan modular la función de los mGluR.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

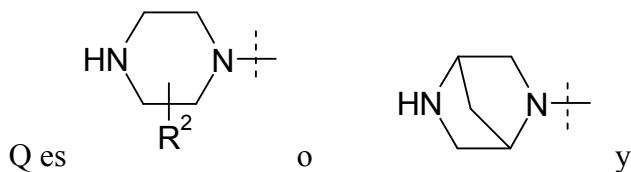
Los inventores han identificado una clase de compuestos que modulan la función de los mGluR. En un aspecto, la invención proporciona compuestos de Fórmula I o una sal, un hidrato, un solvato, un isómero óptico o una combinación farmacéuticamente aceptable de estos:



Fórmula I

donde

R^1 es halo o C_{1-3} haloalcoxilo;



R^2 es hidrógeno o C_{1-3} alquilo, o una sal, un hidrato, un solvato, un isómero óptico o una combinación farmacéuticamente aceptable de estos.

La invención también proporciona procesos para la preparación de compuestos de Fórmula I.

La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la Fórmula I junto con un portador o un excipiente farmacéuticamente aceptable; en otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos o psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato en un animal que requiere dicho tratamiento. El método comprende el paso de administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una composición farmacéutica que comprende dicha cantidad.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las afecciones mencionadas en la presente.

Además, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula I, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en terapia.

Los compuestos descritos en la presente exhiben actividad como moduladores de los receptores metabotrópicos de glutamato y más particularmente exhiben actividad como potenciadores del receptor mGluR2. Se considera que los compuestos serán útiles en terapia como productos farmacéuticos, en particular, para el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato.

Definiciones

A menos que se indique lo contrario en esta especificación, la nomenclatura usada en esta especificación generalmente sigue los ejemplos y reglas establecidos en *Nomenclature of Organic Chemistry*, Secciones A, B, C, D, E, F y H, Pergamon Press, Oxford, 1979, la cual se incorpora a la presente por referencia debido a su nomenclatura de estructuras químicas ejemplares y reglas para nombrar las estructuras químicas. Opcionalmente, el nombre de un compuesto puede obtenerse utilizando un programa para nombrar compuestos químicos: ACD/ChemSketch, Versión 5.09/septiembre 2001, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Canadá.

El término “C₁₋₃alquilo”, como se utiliza en la presente, significa un radical hidrocarburo de cadena lineal, ramificada o cíclico que posee de uno a tres átomos de carbono e incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo y ciclopropilo.

El término “C₁₋₃haloalcoxilo”, como se utiliza en la presente, significa un radical alcoxi de cadena lineal o ramificada que posee de uno a tres átomos de carbono y al menos un sustituyente halo, e incluye fluorometoxilo, trifluorometoxilo, fluoroetoxilo, trifluoropropiloxilo, fluoroisopropiloxi y similares.

El término “halo”, como se utiliza en la presente, significa halógeno e incluye fluoro, cloro, bromo, yodo, tanto en forma radioactiva como no radioactiva.

El símbolo Δ , cuando se utiliza en la presente, significa calentamiento o aplicación de calor.

El término “sal farmacéuticamente aceptable” significa una sal de adición ácida o una sal de adición básica que es compatible con la administración a los pacientes.

5 Una “sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable” es cualquier sal de adición ácida orgánica o inorgánica atóxica de un compuesto representado por la Fórmula I. Los ácidos inorgánicos ilustrativos que forman sales adecuadas incluyen el ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y sales de metales ácidas tales como monohidrógeno ortofosfato de sodio e hidrógeno sulfato de potasio. Los ácidos orgánicos ilustrativos que forman sales adecuadas
10 incluyen los ácidos mono-, di- y tricarboxílicos. Son ejemplos ilustrativos de tales ácidos, por ejemplo, ácido acético, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, benzoico, hidroxobenzoico, fenilacético, cinámico, salicílico, 2-fenoxibenzoico, *p*-toluenosulfónico y otros ácidos sulfónicos, tales como ácido metanosulfónico y ácido 2-hidroxietanosulfónico. Cuando sea químicamente
15 factible, se pueden formar sales mono- o diácidas y dichas sales pueden existir como una forma hidratada solvatada o una sustancialmente anhidra. En general, las sales de adición ácida de estos compuestos son más solubles en agua y varios solventes orgánicos hidrofílicos y generalmente presentan puntos de fusión más altos en comparación con sus formas de base libre. Se pueden utilizar otras sales que no son farmacéuticamente aceptables, p. ej., oxalatos, por
20 ejemplo, en el aislamiento de los compuestos de la Fórmula I para uso de laboratorio o para su conversión posterior en una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable.

“Solvato” significa un compuesto de la Fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I donde las moléculas de un solvente adecuado se incorporan en una red cristalina. Un solvente adecuado es fisiológicamente tolerable en la dosis administrada
25 como solvato. Son ejemplos de solventes adecuados: etanol, agua y análogos. Cuando el solvente es agua, se hace referencia a la molécula como un hidrato.

El término “estereoisómeros” es un término general para todos los isómeros de las moléculas individuales que difieren solamente en la orientación de sus átomos en el espacio. Este incluye isómeros que son imágenes especulares (enantiómeros), isómeros geométricos
30 (cis/trans) e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares uno del otro (diastereómeros).

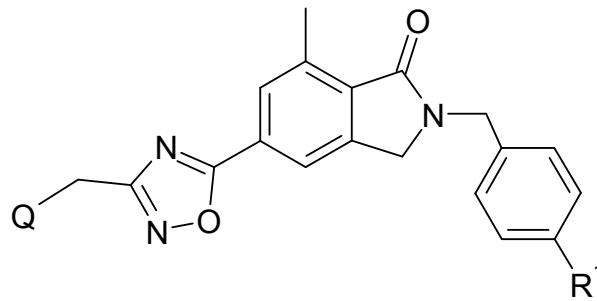
El término “tratar” o “que trata” significa aliviar los síntomas, eliminar la causalidad de los síntomas de forma temporal o permanente, o prevenir o ralentizar la aparición de los síntomas de dicho trastorno o afección.

El término “cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad del compuesto que es eficaz en el tratamiento de dicha afección o trastorno.

El término “portador farmacéuticamente aceptable” significa un solvente atóxico, agente dispersante, excipiente, adyuvante u otro material que se mezcla con el principio activo para permitir la formación de una composición farmacéutica, es decir, una forma farmacéutica de posible administración al paciente. Un ejemplo de dicho portador es un aceite farmacéuticamente aceptable típicamente utilizado para la administración parenteral.

Compuestos

Los compuestos descritos se ajustan en general a la Fórmula I:

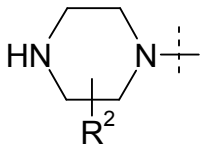


Fórmula I

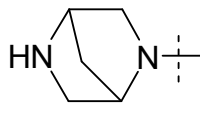
donde

R^1 es halo o C_{1-3} haloalcoxilo;

Q es



o

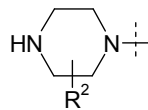


y

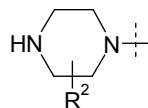
R^2 es hidrógeno o C_{1-3} alquilo, o una sal, un hidrato, un solvato, un isómero óptico o una combinación farmacéuticamente aceptable de estos.

En una realización en particular, R^1 es cloro o trifluorometoxilo.

En otra realización, R^1 es trifluorometoxilo.

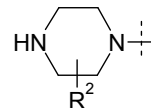


En otra realización más, Q es



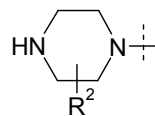
En otra realización más, Q es

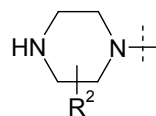
donde R^2 es H.



En otra realización, R^1 es cloro o trifluorometoxilo, Q es

En otra realización más, R¹ es trifluorometoxilo y Q es



En otra realización más, R¹ es cloro o trifluorometoxilo y Q es  donde R² es H.

En otra realización, R¹ es cloro o trifluorometoxilo y Q es



- 5 Se contempla en el alcance de la invención una sal, un hidrato, un solvato, un isómero óptico o una combinación farmacéuticamente aceptable de estos de cada una de las realizaciones mencionadas.

Los expertos en la materia sobreentenderán que cuando los compuestos de la presente invención contengan uno o más centros quirales, los compuestos de la invención pueden existir y se pueden aislar como formas enantioméricas o diastereoméricas, o como una mezcla racémica. La presente invención incluye cualesquiera enantiómeros, diastereómeros, racematos o mezclas de estos posibles, de un compuesto de Fórmula I. Las formas ópticamente activas del compuesto de la invención se pueden preparar, por ejemplo, por separación cromatográfica quiral de un racemato, mediante la síntesis de materiales de partida ópticamente activos o mediante la síntesis asimétrica basada en los procedimientos descritos posteriormente.

Los expertos en la materia también sobreentenderán que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir como formas solvatadas, por ejemplo, hidratadas, así como también como formas no solvatadas. Se sobreentenderá también que la presente invención contempla todas las formas solvatadas de este tipo de los compuestos de Fórmula I.

- 20 También quedan contempladas en el alcance de la invención las sales de compuestos de Fórmula I. Generalmente, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención se obtienen utilizando procedimientos estándares de uso común en la materia.

En una realización de la presente invención, el compuesto de Fórmula I se puede convertir en una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, concretamente, una sal de adición ácida tal como clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, metanosulfonato o *p*-toluenosulfonato.

Proceso de preparación

Los compuestos de acuerdo con la Fórmula I se pueden preparar mediante varios procesos sintéticos como se muestra en la presente. La selección de características estructurales

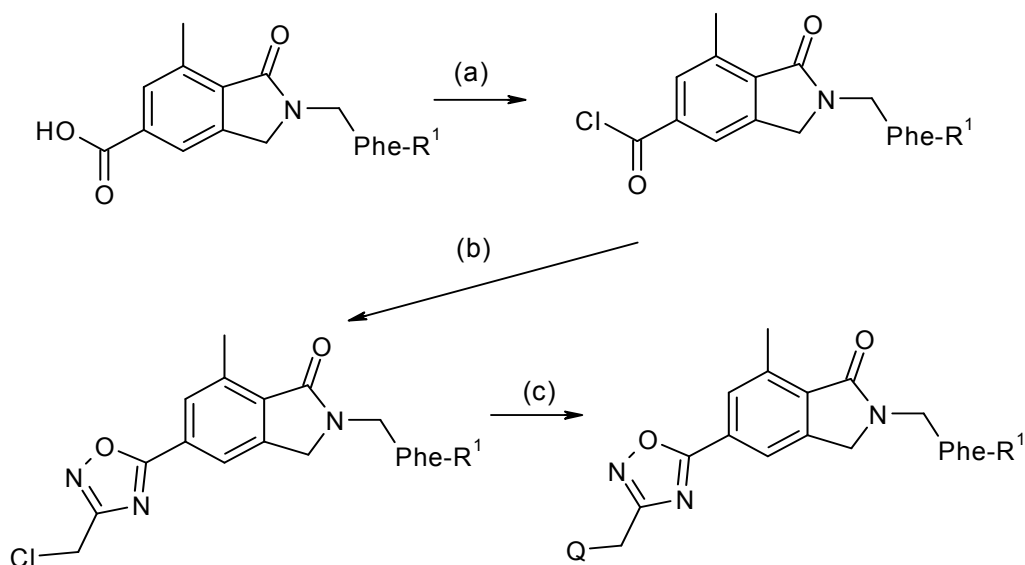
y/o sustituyentes particulares puede, por lo tanto, influenciar la selección de un proceso frente a otro.

Conforme a estas pautas generales, se pueden emplear los procesos descritos en la presente para preparar ejemplos de subsets de los compuestos de esta invención. A menos que se indique lo contrario, las variables comparten las mismas definiciones en los esquemas y procesos descritos que las que se indicaron anteriormente para la Fórmula I.

Así pues, un experto en la materia se dará cuenta de que se pueden sintetizar otros compuestos de acuerdo con la Fórmula I mediante variaciones o adiciones que adapten uno o más de los procesos divulgados en la presente.

La invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos, los cuales describen varias realizaciones de la invención. El esquema sintético y los procedimientos sintéticos proporcionados para los Ejemplos 1, 2 y 4 se proporcionan a modo ilustrativo y no se deben considerar como limitantes de la invención. Será obvio para los expertos en la materia que se pueden preparar fácilmente otros compuestos ilustrados mediante procesos análogos a los que se describen.

Esquema sintético:



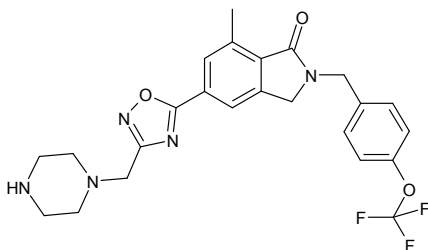
Los reactivos y las condiciones utilizadas en un procedimiento típico: (a) SOCl₂, Δ; (b) 2-cloro-*N*-hidroxiacetamidina, K₂CO₃, MeCN, posteriormente DMF, Δ; (c) QH, K₂CO₃, MeCN, Δ.

(a) En un procedimiento típico, se disolvieron 100 mmol de un ácido 7-metil-1-oxo-2-(bencil sustituido)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-carboxílico en un exceso de cloruro de tionilo y se calentó a reflujo durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró para dar cloruro de 7-metil-1-oxo-2-(bencil sustituido)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-carbonilo.

(b) A una solución de cloruro de 7-metil-1-oxo-2-(bencil sustituido)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-carbonilo (100 mmol) en MeCN (50 mL) se le agregaron 2-cloro-*N*-hidroxiacetamidina (110 mmol) y K₂CO₃ (200 mmol). La mezcla se agitó durante la noche, se diluyó posteriormente con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (Na₂SO₄), filtró y concentró. El residuo se disolvió en DMF (50 mL) y se calentó a reflujo durante 3.5 h. La solución enfriada se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (Na₂SO₄), filtró y concentró. La cromatografía en columna sobre sílice (10-35 % de EtOAc/hexanos) dio una 2-bencil sustituido-5-(3-clorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-7-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona.

(c) A una solución de 2-(bencil sustituido)-5-(3-clorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-7-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (100 mmol) en MeCN se le agregaron K₂CO₃ (200-300 mmol) y una amina adecuada (QH, 150-200 mmol). La mezcla se calentó para obtener una isoindolona deseada que se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (1-5% de NH₃ 2M en MeOH/CH₂Cl₂).

Ejemplo 1: 7-Metil-5-(3-piperazin-1-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2-(4-trifluorometoxibencil)-2,3-dihidroisoindol-1-ona

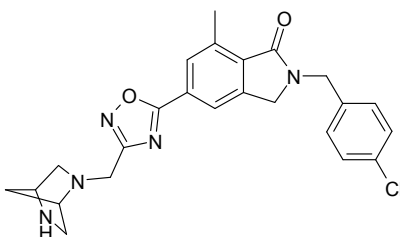


A una solución de 5-(3-clorometil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-7-metil-2-(4-trifluorometoxibencil)-2,3-dihidroisoindol-1-ona (3.25 g, 7.43 mmol) en MeCN (50 mL) se le agregaron el éster *tert*-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico (2.77 g, 14.9 mmol) y K₂CO₃ (2.57 g, 18.6 mmol). La mezcla se calentó hasta 40 °C durante 24 h, posteriormente se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (Na₂SO₄), filtró y concentró. El residuo se recrystalizó con hexanos y se filtró. La cromatografía en columna sobre sílice (40-80% de EtOAc/hexanos) seguida de la recrystalización con 1% de MeOH/Et₂O dio el intermedio protegido con Boc (4.78 g) como un sólido incoloro.

El intermedio protegido con Boc se disolvió en CH₂Cl₂ (15 mL) y se añadió TFA/CH₂Cl₂ 1:1 (40 mL). Pasados 45 min, la mezcla de reacción se concentró y se basificó con NaHCO₃ acuoso hasta pH ~ 9-10. El producto se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (Na₂SO₄), filtró y concentró. La

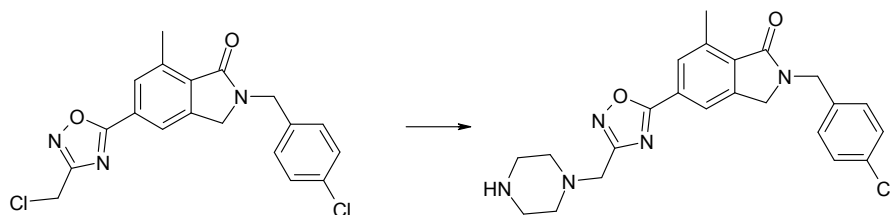
cromatografía en columna sobre sílice (1-5% de NH_3 2M en $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) dio 7-metil-5-(5-piperazin-1-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2-(4-trifluorometoxibencil)-2,3-dihidroisoindol-1-ona (3.79 g) como una espuma incolora. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.94-3.05 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.61 (s a, 4H).

Ejemplo 2: 2-(4-Clorobencil)-5-[3-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilmetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-7-metil-2,3-dihidroisoindol-1-ona



A una solución de 2-(4-clorobencil)-5-(3-clorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-7-metil-2,3-dihidroisoindol-1-ona (40 mg, 0.103 mmol) en MeCN (4 mL) se le agregaron K_2CO_3 (0.309 mmol) y el éster *tert*-butilico del ácido (1*S*, 4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxílico (31 mg, 0.154 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante la noche. La reacción se enfrió y se diluyó con agua, posteriormente se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (Na_2SO_4), filtró y concentró. La cromatografía en columna sobre sílice (1% de NH_3 2M en $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) dio 2-(4-clorobencil)-5-[3-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilmetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-7-metil-2,3-dihidroisoindol-1-ona como un sólido marrón (27 mg). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.94 (dd, 2H), 3.58 (d, 2H), 3.26 (d, 1H), 3.11 (d, 1H), 2.89 (d, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.63 (d, 1H), 1.88 (d, 1H), 1.66 (d, 1H).

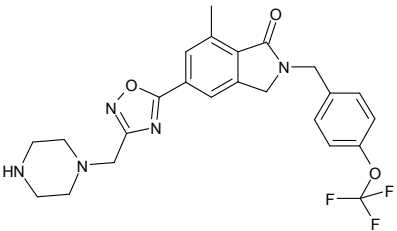
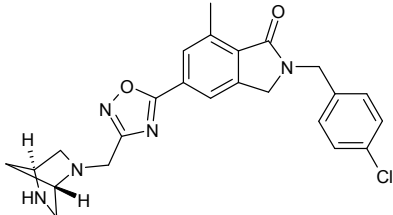
Ejemplo 4: 2-(4-Clorobencil)-7-metil-5-(3-piperazin-1-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2,3-dihidroisoindol-1-ona



A una solución de 2-(4-clorobencil)-5-(3-clorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-7-metil-2,3-dihidroisoindol-1-ona (40 mg, 0.103 mmol) en MeCN (4 mL) se le agregaron K_2CO_3 (3.0 eq.) y el éster *tert*-butilico del ácido piperazin-1-carboxílico (29 mg, 0.154 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 1 semana. La reacción se enfrió y se diluyó con agua, posteriormente se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (Na_2SO_4), filtró y concentró. La cromatografía en columna sobre sílice (10-50% de

EtOAc/hexanos) dio el intermedio protegido con Boc como un aceite. Este residuo se disolvió en TFA/CH₂Cl₂ 1:1 durante 30 min, posteriormente la mezcla de reacción se concentró y basificó con NaHCO₃ acuoso hasta pH ~ 9-10. El producto se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (Na₂SO₄), filtró y concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y se extrajo con HCl 1M. Las fases acuosas se basificaron con NaOH 6M y se extrajeron con CH₂Cl₂. Las fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y concentró para dar 2-(4-clorobencil)-7-metil-5-(3-piperazin-1-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2,3-dihidroisoindol-1-ona como un aceite incoloro (29 mg). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.97 (s a, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.62 (s a, 4H).

Los compuestos que se muestran en la siguiente tabla ilustran la invención:

Ej. N.º	Estructura	Nombre	¹ H RMN
1		7-Metil-5-(3-piperazin-1-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2-(4-trifluorometoxibencil)-2,3-dihidroisoindol-1-ona	δ 8.05 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.94-3.05 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.61 (s a, 4H).
2		2-(4-Clorobencil)-5-[3-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilmetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-7-metil-2,3-dihidroisoindol-1-ona	δ 8.04 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.26-7.35 (m, 4H), 4.83 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.94 (dd, 2H), 3.58 (d, 2H), 3.18 (d, 1H), 3.11 (dd, 1H), 2.89 (d, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.64 (d, 1H), 1.64-1.92 (m, 6H).

3		2-(4-Clorobencil)-7-metil-5-[3-(3-metil-piperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2,3-dihidroisoindol-1-ona	δ 8.04 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.25-7.35 (m, 4H), 4.77 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.84-3.01 (m, 5H), 2.84 (s, 3H), 2.25 (ddd, 1H), 1.89 (t, 1H), 1.26 (dd, 1H), 1.04 (d, 3H).
4		2-(4-Clorobencil)-7-metil-5-(3-piperazin-1-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2,3-dihidroisoindol-1-ona	δ 8.05 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.26-7.35 (m, 4H), 4.77 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.97 (s a, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.62 (s a, 4H).
5		2-(4-Clorobencil)-7-metil-5-[3-(2-metil-piperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2,3-dihidroisoindol-1-ona	δ 8.02 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.26-7.35 (m, 4H), 4.81 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.98 (d, 2H), 2.85-2.96 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 2.51-2.64 (m, 3H), 1.22 (d, 3H).
6		2-(4-Clorobencil)-7-metil-5-[3-(2-metil-piperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2,3-dihidroisoindol-1-ona	δ 8.02 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.26-7.35 (m, 4H), 4.81 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.98 (d, 2H), 2.85-2.96 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 2.51-2.64 (m, 3H), 1.22 (d, 3H).

Composiciones farmacéuticas

Los compuestos descritos en la presente se pueden formular generalmente como una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, junto con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Los

5

preparados en forma sólida incluyen, pero no se limitan a, polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios.

Un portador sólido puede ser una o más sustancias, que también pueden actuar como diluyentes, saborizantes, solubilizadores, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes o
5 disgregantes de comprimidos. Un portador sólido también puede ser un material encapsulante.

En polvos, el portador es un sólido finamente dividido, que está mezclado con el principio activo del compuesto finamente dividido. En comprimidos, el principio activo se mezcla con el portador, que tiene las propiedades aglutinantes necesarias en las proporciones adecuadas, y se compacta en la forma y el tamaño deseados.

10 Para preparar composiciones en supositorios, primero se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos y manteca de cacao, y el ingrediente activo se dispersa en ella, por ejemplo, agitando. Posteriormente, la mezcla homogénea fundida se vierte en los moldes de tamaño conveniente, y se deja enfriar y solidificar.

Los portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, carbonato de magnesio,
15 estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y análogos.

Se pretende que el término "composición" incluya también la formulación del principio activo con un material de encapsulación como un portador que proporciona una cápsula en la
20 cual el principio activo (con o sin otros portadores) está rodeado por un portador el cual está, por lo tanto, asociado con este. De forma análoga, se incluyen los sellos.

Se pueden preparar comprimidos, polvos, sellos y cápsulas como formas farmacéuticas sólidas adecuadas para la administración oral.

Las composiciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.
25 Por ejemplo, las soluciones de agua estéril o de agua con propilenglicol de los compuestos activos pueden ser preparados líquidos adecuados para la administración parenteral. También se pueden formular composiciones líquidas en solución acuosa de polietilenglicol.

Las soluciones acuosas para la administración oral se pueden preparar disolviendo el principio activo en agua y agregando colorantes, saborizantes, estabilizantes y agentes espesantes
30 adecuados según se desee. Las suspensiones acuosas para uso oral se pueden preparar dispersando el principio activo finamente dividido en agua junto con un material viscoso, tal como gomas sintéticas naturales, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión de uso común en el campo de la formulación farmacéutica. Los ejemplos de composiciones diseñadas para uso oral pueden contener uno o más agentes colorantes,
35 edulcorantes, saborizantes y/o conservantes.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica incluirá de aproximadamente un 0.05%p (por ciento en peso) a aproximadamente un 99%p, más particularmente, de aproximadamente un 0.10%p a un 50%p, del compuesto de la invención, todos los porcentajes en peso están en función del peso total de la composición.

- 5 Un experto en la materia puede determinar la cantidad terapéuticamente eficaz para llevar la presente invención a la práctica utilizando criterios habituales que incluyen la edad, el peso y la respuesta del paciente particular, y puede interpretarlos en el contexto de la enfermedad que está siendo tratada o que está siendo prevenida.

Uso médico

- 10 Los compuestos descritos en la presente exhiben actividad como moduladores de los receptores metabotrópicos de glutamato y más particularmente exhiben actividad como potenciadores del receptor mGluR2. Se considera que los compuestos serán útiles en terapia como productos farmacéuticos, en particular, para el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato en un animal y particularmente en un ser humano.

- Más específicamente, los trastornos neurológicos y psiquiátricos incluyen, pero no se limitan a, trastornos tales como déficit cerebral posterior a una cirugía de bypass cardíaco e injerto, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, trauma de la médula espinal, trauma craneal, hipoxia perinatal, paro cardíaco, daño neuronal hipoglucémico, demencia (incluida la demencia inducida por el SIDA), enfermedad de Alzheimer, Corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, daño ocular, retinopatía, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson inducida por fármacos e idiopática, espasmos musculares y trastornos asociados con la espasticidad muscular incluidos temblores, epilepsia, convulsiones, déficit cerebral secundario al estado epiléptico prolongado, migraña (incluido dolor de cabeza con migraña), incontinencia urinaria, tolerancia a una sustancia, privación de una sustancia (incluidas, sustancias tales como opiáceos, nicotina, productos de tabaco, alcohol, benzodiazepinas, cocaína, sedativos, hipnóticos, etc.), psicosis, esquizofrenia, ansiedad (incluidos trastornos de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno de estrés postraumático (TEPT)), trastornos del estado de ánimo (incluidos depresión, manía, trastornos bipolares), trastornos del ritmo circadiano (incluidos los debidos al desfase horario y al turno de trabajo), neuralgia trigeminal, pérdida de la audición, tinnitus, degeneración macular del ojo, emesis, edema cerebral, dolor (incluidos estados de dolor agudo y crónico, dolor agudo, dolor refractario al tratamiento, dolor neuropático, dolor inflamatorio y dolor postraumático), disquinesia tardía, trastornos del sueño (incluida narcolepsia), déficit de atención/trastorno de hiperactividad y trastorno de la conducta.

Así pues, la invención proporciona el uso de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la Fórmula I, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de las afecciones indicadas anteriormente.

Además, la invención proporciona un método para el tratamiento de un sujeto que padece cualquiera de las afecciones indicadas anteriormente, por el cual se administra una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un paciente que requiere dicho tratamiento. La invención también proporciona un compuesto de la Fórmula I, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se definió anteriormente en la presente para usar en terapia.

En el contexto de la presente especificación, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que se indique específicamente lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" se deben interpretar de acuerdo con lo anterior. El término "terapia" en el contexto de la presente invención contempla además la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, para mitigar una enfermedad preexistente, aguda o crónica, o mitigar una afección recurrente. Esta definición también contempla terapias profilácticas para la prevención de afecciones recurrentes y la terapia continuada para trastornos crónicos.

En su uso para terapia en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma de una composición farmacéutica convencional por cualquier vía incluidas la vía oral, intramuscular, subcutánea, tópica, intranasal, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, epidural, intratecal, intracerebroventricular y por inyección en las articulaciones. En las realizaciones preferidas de la invención, la vía de administración es oral, intravenosa o intramuscular.

La dosis dependerá de la vía de administración, la gravedad de la enfermedad, la edad y el peso del paciente y otros factores normalmente considerados por el médico responsable, quien determina el régimen individual y el nivel de dosificación para un paciente particular.

Como se mencionó anteriormente, los compuestos descritos en la presente se pueden proporcionar o suministrar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, en un comprimido, pastilla, cápsula dura o blanda, solución acuosa, solución oleosa, emulsión y suspensión. Como alternativa, los compuestos se pueden formular en una forma de administración tópica, por ejemplo, como una crema, ungüento, gel, aerosol o solución acuosa, solución aceitosa, emulsión o suspensión. Los compuestos descritos en la presente también se pueden proporcionar en una forma que sea adecuada para la administración nasal, por ejemplo, como un aerosol nasal, gotas nasales o polvo seco. Los compuestos se pueden administrar a la vagina o al recto en forma de un supositorio. Los compuestos descritos en la presente también se pueden administrar

parenteralmente, por ejemplo, por infusión o inyección intravenosa, intravesicular, subcutánea o intramuscularmente. Los compuestos se pueden administrar por insuflación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido). Los compuestos también se pueden administrar por vía transdérmica o sublingual.

Además de su uso en la medicina terapéutica, los compuestos de la Fórmula I, o las sales de estos, son útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y la estandarización de los sistemas de ensayo *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de los efectos de los inhibidores de la actividad relacionada con los mGluR en animales de laboratorio como parte de la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos. Tales animales incluyen, por ejemplo, gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones.

Métodos generales

Los materiales de partida se adquirieron de proveedores comerciales o están previamente descritos en la bibliografía.

Los espectros de ^1H y ^{13}C RMN se registraron en espectrómetros Bruker 300, Bruker DPX400 o Varian +400 que funcionan a 300, 400 y 400 MHz para ^1H RMN respectivamente, usando TMS o la señal del solvente residual como referencia, en cloroformo deuterado como solvente a menos que se indique lo contrario. Todos los desplazamientos químicos presentados se dan en ppm en la escala δ y la fina división de las señales como aparece en los registros (s: singlete, s a: singlete ancho, d: doblete, t: triplete, c: cuatriplete, m: multiplete).

Los datos analíticos en las separaciones por cromatografía de líquidos lineal seguidas por detecciones del espectro de masas, se registraron en un LCMS Waters conformado por un Alliance 2795 (LC) y un espectrómetro de masas cuadrupolo ZQ simple. El espectrómetro de masas se equipó con una fuente de iones por electronebulización que operaba en modo de ion positivo y/o negativo. El voltaje del electronebulizador iónico fue ± 3 kV y se realizó un barrido del espectrómetro de masas para m/z 100 - 700 con un tiempo de barrido de 0.8 s. A la columna, X-Terra MS, Waters, C8, 2.1 x 50 mm, 3.5 mm, se le aplicó un gradiente lineal de un 5 % a un 100% de acetonitrilo en acetato de amonio 10 mM (ac.) o en TFA al 0.1% (ac.).

La cromatografía preparativa en fase inversa se realizó en un HPLC Gilson autopreparativo con un detector de haz de diodos utilizando una XTerra MS C8, 19x300mm, 7mm como columna.

La purificación con un cromatotrón se realizó sobre láminas de vidrio rotatorias recubiertas de gel de sílice / yeso (Merck, 60 PF-254 con sulfato de calcio), con una capa de recubrimiento de 1, 2 ó 4 mm utilizando un cromatotrón TC Research 7924T.

La purificación de los productos también se realizó utilizando columnas Chem Elut Extraction (Varian, # de catálogo: 1219-8002), columnas SPE (Varian, # de catálogo: 12256018;

12256026; 12256034) Mega BE-SI (Bond Elut Silica) o por cromatografía flash en columnas de vidrio rellenas de sílice.

El calentamiento por microondas se realizó en un compartimento del microondas Smith Synthesizer Single-mode que producía irradiación continua a 2450 MHz (Personal Chemistry
5 AB, Uppsala, Suecia)

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención pueden ser analizadas usando ensayos estándares para la determinación de la actividad funcional. Existen varios ejemplos de ensayos de los receptores de glutamato como se describió, por ejemplo, en Aramori
et al., 1992, *Neuron*, 8:757; Tanabe *et al.*, 1992, *Neuron*, 8:169; Miller *et al.*, 1995, *J.*

10 *Neuroscience*, 15:6103; Balazs, *et al.*, 1997, *J. Neurochemistry*, 1997, 69:151. La metodología descrita en estas publicaciones se incorpora a la presente por referencia. De forma conveniente, los compuestos de la invención pueden ser estudiados por medio de un ensayo que mide la movilización del calcio intracelular, $[Ca^{2+}]_i$ en células que expresan el mGluR2.

La actividad de hERG se evaluó utilizando el proceso descrito por Bridgland-Taylor,
15 M.H., *et al.*, *J. Pharm. Tox. Methods* 54 (2006) 189–199.

La solubilidad se determinó en tampón fosfato a pH 7.4 una vez alcanzado el equilibrio durante 24 h a 25 °C, y se emplearon HPLC-UV y LC-MSMS para su cuantificación.

Se empleó un ensayo de unión a $[^{35}S]$ -GTP γ S para ensayar funcionalmente la activación del receptor mGluR2. La actividad del activador alostérico de los compuestos en el receptor
20 mGluR2 humano se midió usando un ensayo de unión a $[^{35}S]$ -GTP γ S con membranas preparadas a partir de células CHO que expresan de forma estable el mGluR2 humano. El ensayo se basa en el principio de que los agonistas se unen a receptores acoplados a la proteína G para estimular el intercambio de GDP-GTP en la proteína G. Debido a que $[^{35}S]$ -GTP γ S es un análogo de GTP no hidrolizable, se puede emplear para proporcionar un índice de intercambio GDP-GTP y, por lo
25 tanto, la activación del receptor. Así pues, el ensayo de unión a GTP γ S proporciona una medida cuantitativa de la activación del receptor.

Las membranas se prepararon a partir de células CHO transfectadas de forma estable con mGluR2 humano. Las membranas (30 μ g proteína) se incubaron con el compuesto de prueba (de 3 nM a 300 μ M) durante 15 minutos a temperatura ambiente antes de la adición de glutamato 1
30 μ M y se incubaron durante 30 min a 30 °C en 500 μ l de tampón de ensayo (HEPES 20 mM, NaCl 100 mM, $MgCl_2$ 10 mM) que contenía GDP 30 μ M y $[^{35}S]$ -GTP γ S 0.1 nM (1250 Ci/mmol). Las reacciones se llevaron a cabo en triplicado en placas de 2 ml de polipropileno de 96 pocillos. Las reacciones se detuvieron por filtración al vacío utilizando un cosechador Packard de 96 pocillos y microplacas Unifilter-96, filtro GF/B. Las placas de filtro se lavaron 4
35 x 1.5 ml con tampón de lavado helado (tampón fosfato sódico 10 mM, pH 7.4). Las placas del

filtro se secaron y se añadieron 35 µl de fluido de centelleo (Microscint 20) a cada pocillo. La cantidad de radioactividad enlazada se determinó contando las placas en el Packard TopCount. Los datos se analizaron usando GraphPad Prism, y los valores de CE₅₀ y E_{máx} (en relación con el efecto máximo del glutamato) se calcularon usando regresión no lineal.

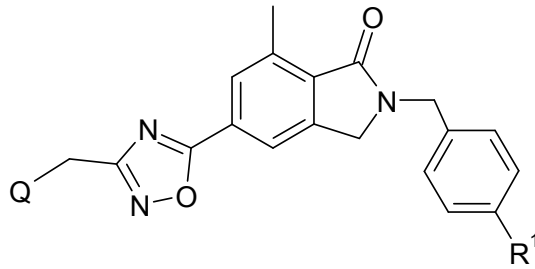
5 Como se indica en la siguiente Tabla, generalmente, los compuestos descritos en la presente presentan una solubilidad favorable, baja capacidad de activar el canal de iones hERG y fueron altamente activos en los ensayos descritos en la presente para la actividad del modulador de mGluR2, teniendo valores de CE₅₀ como los que se muestran.

Tabla

Ejemplo N.º	GTPgS CE₅₀ µM	Solubilidad acuosa µM	hERG µM
1	0.231	44.9	11.0
2	0.206	336.5	33.0
3	0.154	396.1	12.0
4	0.378	>500	25.0
5	0.352	383.9	12.6
6	0.317	>500	18.7

REIVINDICACIONES:

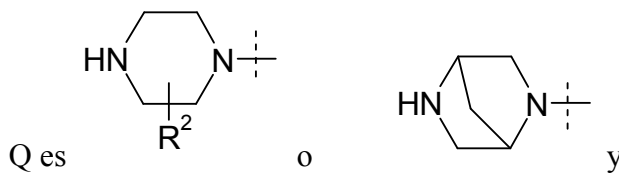
1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



Fórmula I

donde

R^1 es halo o C_{1-3} haloalcoxilo;

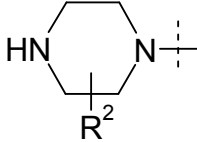


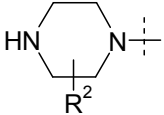
R^2 es hidrógeno o C_{1-3} alquilo, o una sal, un hidrato, un solvato, un isómero óptico o una

combinación farmacéuticamente aceptable de este.

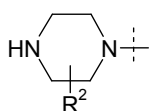
2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde R^1 es cloro o trifluorometoxilo o una sal, un hidrato, un solvato, un isómero óptico farmacéuticamente aceptable de este.

3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2, donde R^1 es trifluorometoxilo o una sal, un hidrato, un solvato, un isómero óptico farmacéuticamente aceptable de este.

4. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde Q es  o una sal, un hidrato, un solvato, un isómero óptico farmacéuticamente aceptable de este.

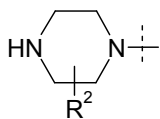
5. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 4, donde Q es  y R^2 es H o una sal, un hidrato, un solvato, un isómero óptico farmacéuticamente aceptable de este.

6. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde R¹ es cloro o trifluorometoxilo



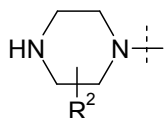
y Q es o una sal, un hidrato, un solvato, un isómero óptico farmacéuticamente aceptable de este.

5 7. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 6, donde R¹ es trifluorometoxilo y Q es



o una sal, un hidrato, un solvato, un isómero óptico farmacéuticamente aceptable de este.

8. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde R¹ es cloro o trifluorometoxilo,



10 Q es donde R² es H, o una sal, un hidrato, un solvato un isómero óptico farmacéuticamente aceptable de este.

9. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde R¹ es cloro o trifluorometoxilo



y Q es

15 o una sal, un hidrato, un solvato un isómero óptico farmacéuticamente aceptable de este.

10. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 seleccionado entre:

7-Metil-5-(3-piperazin-1-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2-(4-trifluorometoxi bencil)-2,3-dihidroisoindol-1-ona;

20 2-(4-Clorobencil)-5-[3-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilmetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-7-metil-2,3-dihidroisoindol-1-ona;

2-(4-Clorobencil)-7-metil-5-[3-(3-metilpiperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2,3-dihidroisoindol-1-ona;

25 2-(4-Clorobencil)-7-metil-5-(3-piperazin-1-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2,3-dihidroisoindol-1-ona;

2-(4-Clorobencil)-7-metil-5-[3-(2-metil-piperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2,3-dihidroisoindol-1-ona o

2-(4-Clorobencil)-7-metil-5-[3-(2-metilpiperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2,3-dihidroisoindol-1-ona.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1-10 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

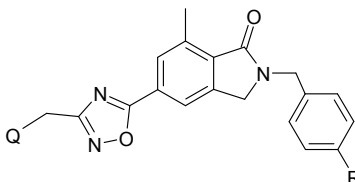


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

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

(21) No. de solicitud: 09-139.153A		(22) Fecha de solicitud: 04-12-09	
(51) Clasificación Internacional : C07D 413/14			
(71) Solicitante(s): ASTRAZENECA AB			
(72) Inventor(es): CLAYTON, Joshua; EGGLE, Ian; EMPFIELD, James; FOLMER, James; ISAAC, Methvin; MA, Fupeng y SLASSI, Abdelmalik.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 60/942,553	(32) Fecha 07-06-07	(33) País US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 07-01-10 (86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT Fecha de presentación de la solicitud: 05-06-08 No. de solicitud PCT/SE2008/050666		(87) Publicación internacional: Fecha: 11-12-08 No. Publicación: WO2008/150233 A1	

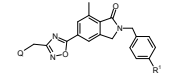


(I)

(54) Título: **POTENCIADORES DE LOS RECEPTORES METABOTRÓPICOS DE GLUTAMATO DERIVADOS DE OXADIAZOL**

(57) Resumen:

Reivindicación número 1:
 Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



Fórmula I

donde

R¹ es halo o C₁₋₃haloalcóxilo;



Q es

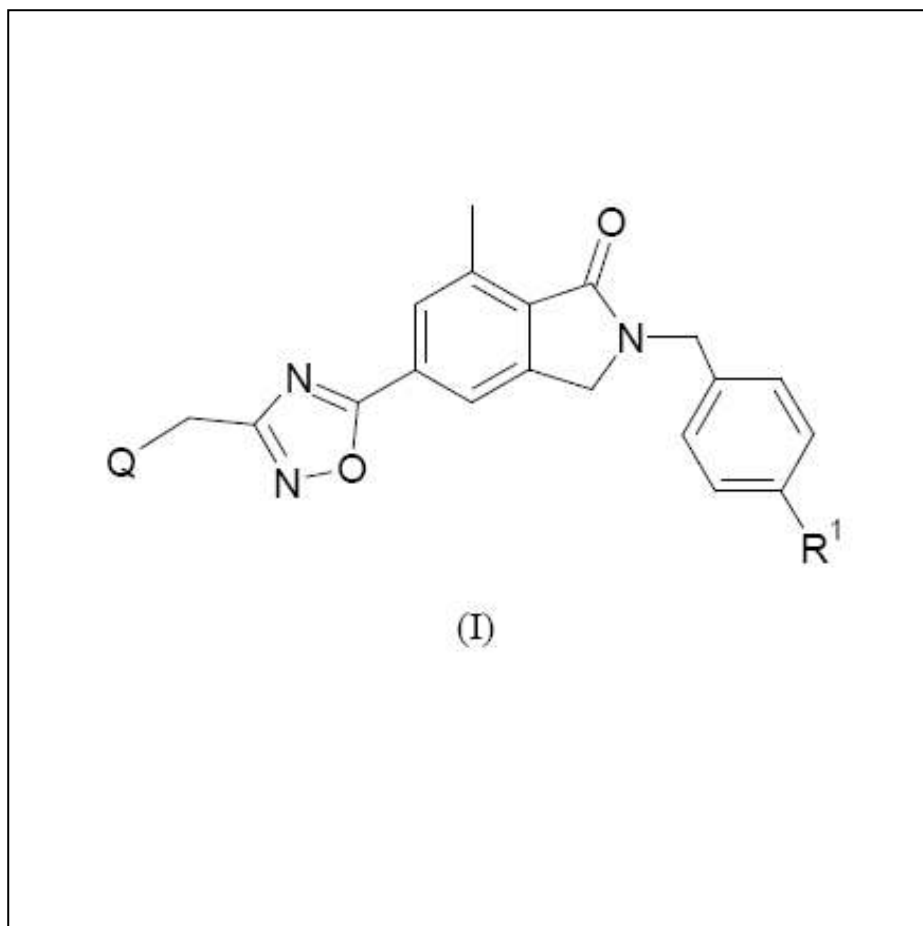
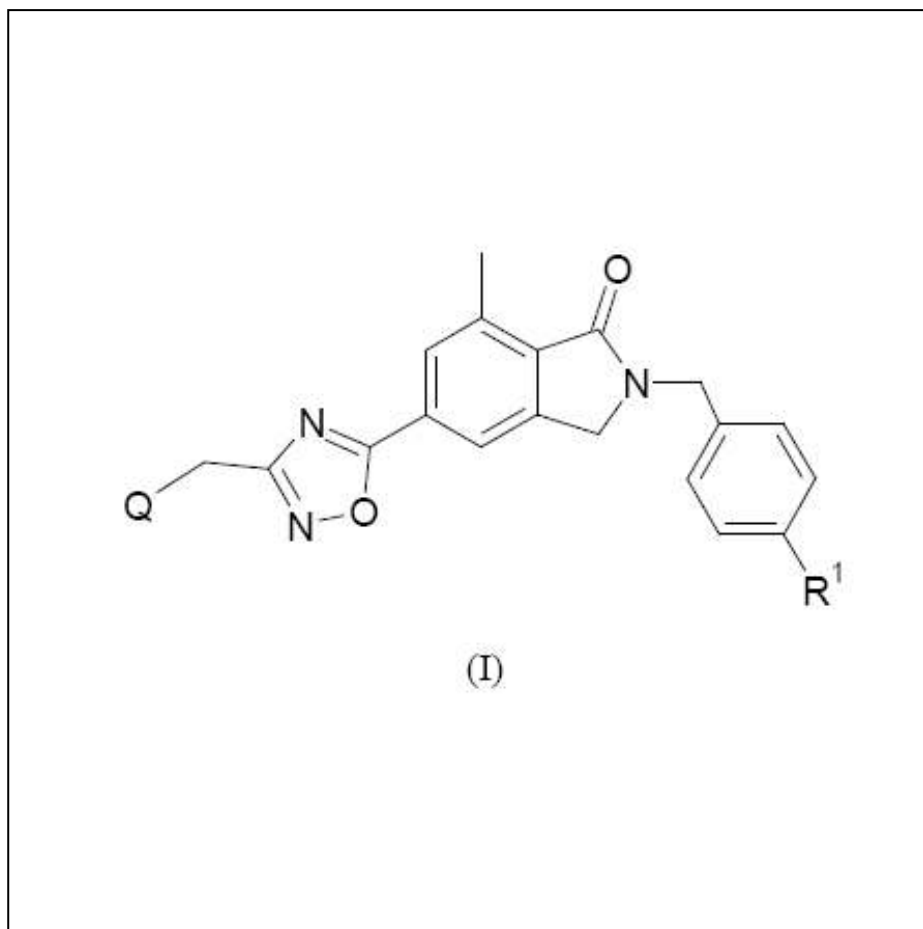
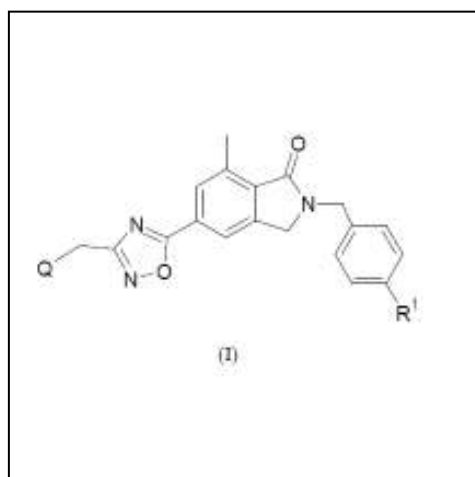
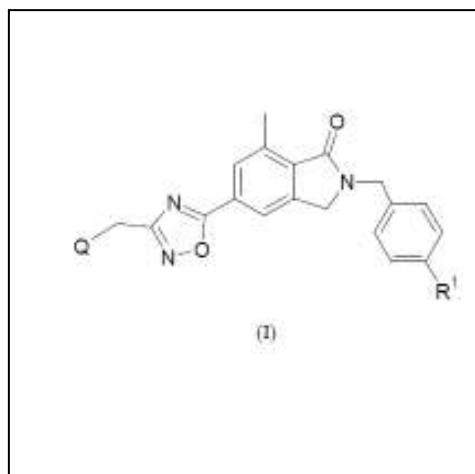
o



y

R² es hidrógeno o C₁₋₃alquilo, o una sal, un hidrato, un solvato, un isómero óptico o una combinación farmacéuticamente aceptable de este.

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS	
SUPERINTENDENCIA		PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____	
(21) No. de solicitud: 09-139.153A		(22) Fecha de solicitud: 04-12-09	
(51) Clasificación Internacional : C07D 413/14			
(71) Solicitante(s) ASTRAZENECA AB			
(72) Inventor(es): CLAYTON, Joshua; EGGLE, Ian; EMPFIELD, James; FOLMER, James; ISAAC, Methvin; MA, Fupeng y SLASSI, Abdelmalik.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 60/942,553	(32) Fecha 07-06-07	(33) País US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 01-07-10 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 05-06-08 No. de solicitud PCT/SE2008/050666		(87) Publicación internacional Fecha: 11-12-08 No. publicación: WO 2008/150233 A1	
(54) Título: POTENCIADORES DE LOS RECEPTORES METABOTRÓPICOS DE GLUTAMATO DERIVADOS DE OXADIAZOL			



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

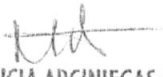
Certificación Notarial

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

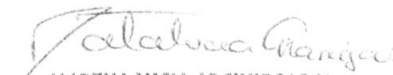
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

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
10. Firma
- Aparece el Sello de la Oficina
- E.M. Fitzgerald
- de Asuntos Exteriores y del Commonwealth

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.


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

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

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

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

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

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 creyeran 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

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 período 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

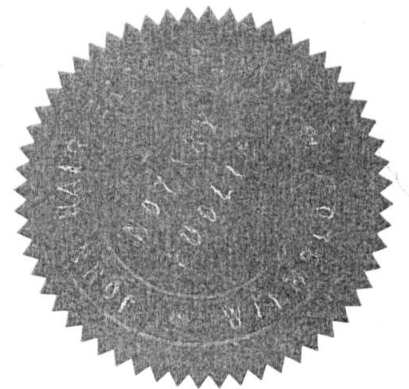
duly authorised signatory of, **AstraZeneca AB**,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

, 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

Certified/Attesté

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.

TRADUCCIÓN OFICIAL 2010-02-18-078
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS

Ontario

MINISTERIO DE SERVICIOS GUBERNAMENTALES

POR EL PRESENTE CERTIFICO LO SIGUIENTE:

JENNY YING NGO CHAI

de la Provincia de Ontario, cuyo nombre está suscrito al Instrumento adjunto, era, en el momento de suscribir el presente, un **NOTARIO PÚBLICO** en y para la Provincia de Ontario, Canadá, debidamente comisionado y debidamente autorizado por las leyes del mismo para tomar juramentos, tomar declaraciones y certificar la prueba de escrituras y otros instrumentos por escrito para ser registrados dentro de dicha Provincia;

ADEMÁS CERTIFICO QUE he comparado la firma de dicho **NOTARIO PÚBLICO** suscrita en el Instrumento adjunto con la firma de muestra de dicho **NOTARIO PÚBLICO** registrada en esta oficina y verdaderamente creo que dicha firma es auténtica; y QUE he comparado la impresión del Sello de dicho **NOTARIO PÚBLICO** que aparece sobre el Instrumento adjunto con la muestra del Sello registrado en esta oficina y verdaderamente creo que la impresión del Sello es auténtica.

Sello

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma y el Sello del Ministerio de Servicios Gubernamentales de la Provincia de Ontario en la Ciudad de Toronto en dicha Provincia este día trece de enero, A.D. de 2010.

(firma: ilegible)

por el MINISTRO DE SERVICIOS GUBERNAMENTALES

Consularización No. 38 del 13 de enero de 2010 en el Consulado General de Colombia en Toronto, Canadá, documento escrito en español.

Legalización ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia 2010 FEB – 17 A 12:12 009055.

Traspaso de la invención llamada DERIVADOS DE OXADIAZOL Y SU USO COMO POTENCIADORES DE LOS RECEPTORES METABOTROPICOS DE GLUTAMATO 842, documento escrito en inglés y en español.

He sido testigo de la firma de Abdelmalik Slassi en Toronto, Ontario después de la presentación de identificación satisfactoria y una declaración verbal de que este documento es fiel y correcto. No he revisado los contenidos ni dado ninguna asesoría legal.

Notario Público en y para la Provincia de Ontario este día 7 de enero de 2010.

No he sido testigo de ninguna otra firma.

(firma: ilegible)

Jenny Ying Ngo Chai
Abogado
Notario Público y Comisionado de Juramentos
en y para la Provincia de Ontario.
Mi comisión es de duración ilimitada.
No se da asesoría legal.

Red Seal Notary Inc.
25 Adelaide Street East, Suite 100,
Toronto, Ontario, M5C 3A1
Tel: (416) 922-7325

Certificado Notarial (Individuo), documento escrito en inglés y en español.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 18 de febrero de 2010, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



Ontario

MINISTRY OF GOVERNMENT SERVICES

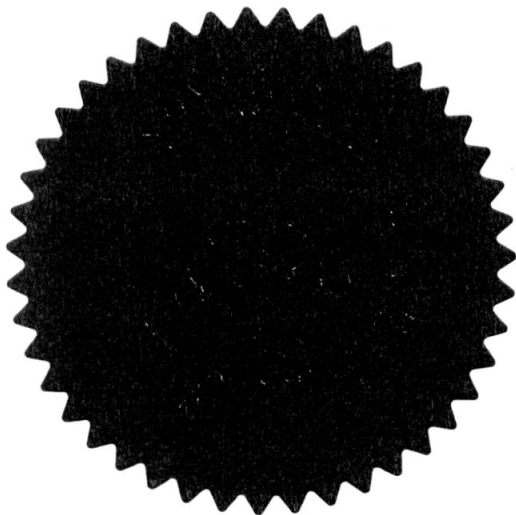
I HEREBY CERTIFY AS FOLLOWS:

JENNY YING NGO CHAI

of the Province of Ontario, whose name is subscribed to the attached Instrument, was, at the time of subscribing thereto, a **NOTARY PUBLIC** in and for the Province of Ontario, Canada, duly commissioned and duly authorized by the laws thereof to administer oaths, to take affidavits and to certify the proof of deeds and other instruments in writing to be recorded within the said Province;

I FURTHER CERTIFY THAT I have compared the signature of the said **NOTARY PUBLIC** subscribed to the attached Instrument with the specimen signature of the said **NOTARY PUBLIC** filed in this office and verily believe the said signature to be genuine; and THAT I have compared the impression of the Seal of the said **NOTARY PUBLIC** appearing on the attached Instrument with the specimen of the Seal filed in this office and verily believe the impression of the Seal to be genuine.

IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my Hand and affixed the Seal of the Ministry of Government Services of the Province of Ontario at the City of Toronto in the said Province this thirteenth day of January, A.D. 2010.



Shirley Tracy

for the MINISTER OF GOVERNMENT SERVICES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

009055

Gloria Rodriguez

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2010 FEB 17 A 12:12

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

Consulado General de Colombia
Toronto - Canadá

Fecha JAN 13 2010 No. 38

El Cónsul General de Colombia
Certifica: Que: sheila

Trucey, quien autoriza
el presente documento, ejercía legalmente
en la fecha allí expresada, las funciones
de Ministra de Gobernación
y que la firma y sello que en el documento
aparecen como suyos, son los que usa y
acostumbra en sus actos oficiales.

El Consulado no asume responsabilidad
alguna por el contenido del documento.
DE TODO LO CUAL DOY FE.



Rodriguez

PUERTO DE TIMBRE U.S. \$ 10
DERECHO CONSULAR U.S. \$ 20
TOTAL A CANCELAR U.S. \$ 30

AGENT

undersigned,

Joshua CLAYTON of 1156 Pilgrims Way, Oakville,
Ontario L6M 1H1, Canada
Ian EGLE of 36 Webster Way, Georgetown ON, L7G
5J7, Canada
James EMPFIELD and James FOLMER of
AstraZeneca Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box
15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, USA
Methvin ISAAC of 17 Reynolds Ave, Brampton,
Ontario L6P 2C1, Canada
Fupeng MA of Unit 315-1 Oak Grove Ave., Melrose,
Massachusetts 02176, USA
Abdelmalik SLASSI of 4780 Fulwell Road,
Mississauga, Ontario L5M 7J7, Canada

domiciled in
See above!

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of **DERIVADOS DE OXADIAZOL Y SU USO**
METABOTRÓPICOS DE GLUTAMATO-842 de.

OXADIAZOLE DERIVATIVES AND THEIR USE AS METABOTROPIC GLUTAMATE RECEPTOR
POTENTIATORS 842

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

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

domiciled in

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

Joshua Clayton of 1156 Pilgrims Way,
Oakville, Ontario L6M 1H1, Canada
Ian EGLE de 36 Webster Way, Georgetown,
ON, L7G 5J7, Canada
James EMPFIELD y James FOLMER de
AstraZeneca Wilmington, 1800 Concord
Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware
19850-5437, EEUU
Methvin ISAAC de 17 Reynolds Ave,
Brampton, Ontario L6P 2C1, Canada
Fupeng MA de Unit 315-1 Oak Grove
Ave, Melrose, Massachusetts 02176,
EEUU
Abdelmalik SLASSI de 4780 Fulwell
Road, Mississauga L5M 7J7, Canada

domiciliado en

Ver Arriba

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor
de **DERIVADOS DE OXADIAZOL Y SU USO** como **POTENCIADORES DE LOS RECEPTORES**
METABOTRÓPICOS DE GLUTAMATO-842 de.

OXADIAZOLE DERIVATIVES AND THEIR USE AS METABOTROPIC GLUTAMATE RECEPTOR
POTENTIATORS 842

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.

Joshua CLAYTON

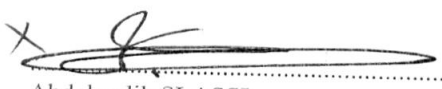
Ian EGLE

James EMPFIELD

James FOLMER

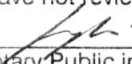
Methvin ISAAC

Fupeng MA


Abdelmalik SLASSI

Jan. 07, 2010

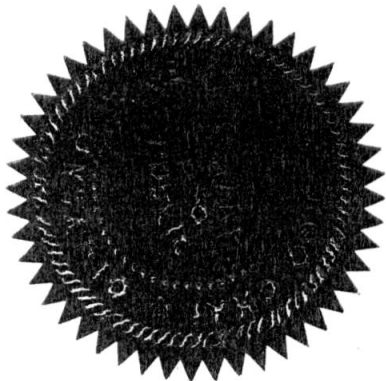
I have witnessed the signature of ABDELMALIK SLASSI
at Toronto, Ontario after presentation of satisfactory identification
and a verbal declaration that this document is true and correct.
I have not reviewed the contents nor provided any legal advice.


Notary Public in and for the Province of
Ontario this 7, day of JANUARY, 20 10

I HAVE NOT WITNESSED ANY OTHER SIGNATURES. J.

Jenny Ying Ngo Chai
Barrister & Solicitor
Notary Public and Commissioner of Oaths
in and for the Province of Ontario.
My commission is of unlimited duration.
No legal advice given.

Red Seal Notary Inc.
25 Adelaide Street East, Suite 100,
Toronto, Ontario, M5C 3A1
Tel: (416) 922-7325



Tel: (416) 922-7325

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

SLASSI, ABDELMALIK



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

TRADUCCIÓN OFICIAL 2010-02-18-079
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS

Ontario

MINISTERIO DE SERVICIOS GUBERNAMENTALES

POR EL PRESENTE CERTIFICO LO SIGUIENTE:

JENNY YING NGO CHAI

de la Provincia de Ontario, cuyo nombre está suscrito al Instrumento adjunto, era, en el momento de suscribir el presente, un **NOTARIO PÚBLICO** en y para la Provincia de Ontario, Canadá, debidamente comisionado y debidamente autorizado por las leyes del mismo para tomar juramentos, tomar declaraciones y certificar la prueba de escrituras y otros instrumentos por escrito para ser registrados dentro de dicha Provincia;

ADEMAS CERTIFICO QUE he comparado la firma de dicho **NOTARIO PÚBLICO** suscrita en el Instrumento adjunto con la firma de muestra de dicho **NOTARIO PÚBLICO** registrada en esta oficina y verdaderamente creo que dicha firma es auténtica; y QUE he comparado la impresión del Sello de dicho **NOTARIO PÚBLICO** que aparece sobre el Instrumento adjunto con la muestra del Sello registrado en esta oficina y verdaderamente creo que la impresión del Sello es auténtica.

Sello

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma y el Sello del Ministerio de Servicios Gubernamentales de la Provincia de Ontario en la Ciudad de Toronto en dicha Provincia este día trece de enero, A.D. de 2010.

(firma: ilegible)

por el MINISTRO DE SERVICIOS GUBERNAMENTALES

Consularización No. 39 del 13 de enero de 2010 en el Consulado General de Colombia en Toronto, Canadá, documento escrito en español.

Legalización ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia 2010 FEB – 17 A 12:12 009056.

Traspaso de la invención llamada DERIVADOS DE OXADIAZOL Y SU USO COMO POTENCIADORES DE LOS RECEPTORES METABOTROPICOS DE GLUTAMATO 842, documento escrito en inglés y en español.

He sido testigo de la firma de Methvin Isaac en Toronto, Ontario después de la presentación de identificación satisfactoria y una declaración verbal de que este documento es fiel y correcto. No he revisado los contenidos ni dado ninguna asesoría legal.

Notario Público en y para la Provincia de Ontario este día 7 de enero de 2010.

No he sido testigo de ninguna otra firma.

(firma: ilegible)

Jenny Ying Ngo Chai
Abogado
Notario Público y Comisionado de Juramentos
en y para la Provincia de Ontario.
Mi comisión es de duración ilimitada.
No se da asesoría legal.

Red Seal Notary Inc.
25 Adelaide Street East, Suite 100,
Toronto, Ontario, M5C 3A1
Tel: (416) 922-7325

Certificado Notarial (Individuo), documento escrito en inglés y en español.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 18 de febrero de 2010, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.



Ontario

MINISTRY OF GOVERNMENT SERVICES

I HEREBY CERTIFY AS FOLLOWS:

JENNY YING NGO CHAI

of the Province of Ontario, whose name is subscribed to the attached Instrument, was, at the time of subscribing thereto, a **NOTARY PUBLIC** in and for the Province of Ontario, Canada, duly commissioned and duly authorized by the laws thereof to administer oaths, to take affidavits and to certify the proof of deeds and other instruments in writing to be recorded within the said Province;

I FURTHER CERTIFY THAT I have compared the signature of the said **NOTARY PUBLIC** subscribed to the attached Instrument with the specimen signature of the said **NOTARY PUBLIC** filed in this office and verily believe the said signature to be genuine; and THAT I have compared the impression of the Seal of the said **NOTARY PUBLIC** appearing on the attached Instrument with the specimen of the Seal filed in this office and verily believe the impression of the Seal to be genuine.

IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my Hand and affixed the Seal of the Ministry of Government Services of the Province of Ontario at the City of Toronto in the said Province this thirteenth day of January, A.D. 2010.



Shirley Tracy

for the MINISTER OF GOVERNMENT SERVICES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2010 FEB 17 A 12:12

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

0090567
Gloria Rodriguez
CUIA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
AS FUNCIONES INDICADAS

Consulado General de Colombia
Toronto - Canadá

JAN 13 2010

Fecha No. 39

El Cónsul General de Colombia

Certifica: Que: *Humberto de*

Shella Perez quien autoriza
el presente documento, ejerce legalmente
en la fecha allí expresada, las funciones
de *Humberto de Sor y Sor*

y que la firma y sello que en el documento
aparecen como suyos, son los que usa y
acostumbra en sus actos oficiales.

El Consulado no asume responsabilidad
alguna por el contenido del documento.
DE TODO LO CUAL DOY FE.



Rodriguez

IMPRESO DE TINTAS U.S. \$ 10
CANTIDAD U.S. \$ 20
U.S. \$ 30

MENT

undersigned,

Joshua CLAYTON of 1156 Pilgrims Way, Oakville,
Ontario L6M 1H1, Canada

Ian EGLE of 36 Webster Way, Georgetown ON, L7G
5J7, Canada

James EMPFIELD and James FOLMER of
AstraZeneca Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box
15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, USA

Methvin ISAAC of 17 Reynolds Ave, Brampton,
Ontario L6P 2C1, Canada

Fupeng MA of Unit 315-1 Oak Grove Ave., Melrose,
Massachusetts 02176, USA

Abdelmalik SLASSI of 4780 Fulwell Road,
Mississauga, Ontario L5M 7J7, Canada

domiciled in
See above!

hereby state under oath to be the sole and true inventor

of *"DERIVADOS DE OXADIAZOL Y SU USO COMO POTENCIADORES DE LOS RECEPTORES*
OXADIAZOLE DERIVATIVES AND THEIR USE AS METABOTROPIC GLUTAMATE RECEPTOR
POTENTIATORS 842 *de.*
METABOTROPICOS DE GLUTAMATO - 842"

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

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

domiciled in

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,

Joshua CLAYTON domiciliado en 1156 Pilgrims Way,
Oakville, Ontario L6M 1H1, Canada

Ian EGLE domiciliado en 36 Webster Way,
Georgetown ON, L7G 5J7, Canada

JAMES EMPFIELD and JAMES FOLMER de
ASTRAZENECA Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box
15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, USA

Methvin ISAAC domiciliado en 17 Reynolds Ave,
Brampton, Ontario L6P 2C1, Canada

Fupeng MA domiciliado en Unit 315-1 Oak
Grove Ave., Melrose, Massachusetts 02176, USA

Abdelmalik SLASSI domiciliado en 4780 Fulwell
Road, Mississauga, Ontario L5M 7J7, Canada

domiciliado en
VER ARRIBA

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor

"DERIVADOS DE OXADIAZOL Y SU USO COMO POTENCIADORES DE LOS RECEPTORES
OXADIAZOLE DERIVATIVES AND THEIR USE AS METABOTROPIC GLUTAMATE RECEPTOR
POTENTIATORS 842 *de.*
METABOTROPICOS DE GLUTAMATO - 842"

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.

Joshua CLAYTON

Ian EGLE

James EMPFIELD

James FOLMER

X *Methvin Isaac*
Methvin ISAAC *7th Jan 2010*

Fupeng MA

Abdelmalik SLASSI

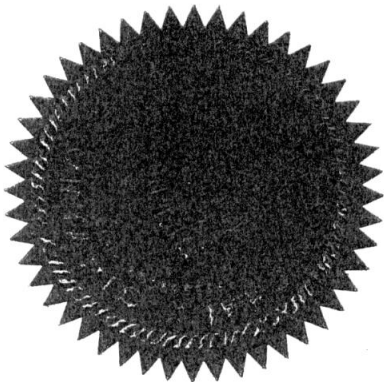
I have witnessed the signature of METHVIN ISAAC
at Toronto, Ontario after presentation of satisfactory identification
and a verbal declaration that this document is true and correct.
I have not reviewed the contents nor provided any legal advice.

[Signature]
Notary Public in and for the Province of
Ontario this 7, day of JANUARY, 20 10

I HAVE NOT WITNESS ANY OTHER SIGNATURES.

Jenny Ying Ngo Chai
Barrister & Solicitor
Notary Public and Commissioner of Oaths
in and for the Province of Ontario.
My commission is of unlimited duration.
No legal advice given.

Red Seal Notary Inc.
5 Adelaide Street East, Suite 100,
Toronto, Ontario, M5C 3A1
Tel: (416) 922-7325



Red Seal Notary Inc.
25 Adelaide Street East, Suite 100,
Toronto, Ontario, M5C 3A1
Tel: (416) 922-7325

DECLARACION NOTARIAL (INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

A los _____ días del mes de _____
 , comparecí personalmente ante mí,
 Notario Publico,

On this 7th day of JANUARY 2010
personally appeared before me, a Notary Public,

ISAAC, METHVIN

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

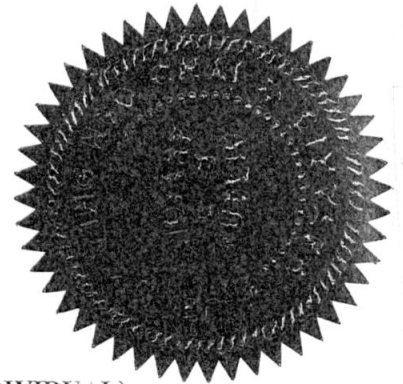
NOTARY PUBLIC (Notario Público)

✓ WHO PRESENTED SATISFACTORY IDENTIFICATION
SHOWING HIM TO ✓

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

gln.

Jenny Ying Ngo Chai
Barrister & Solicitor
Notary Public and Commissioner of Oaths
in and for the Province of Ontario.
My commission is of unlimited duration.
No legal advice given.



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

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

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

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

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

TRADUCCIÓN OFICIAL 2010-02-18-080
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS

Ontario
MINISTERIO DE SERVICIOS GUBERNAMENTALES

POR EL PRESENTE CERTIFICO LO SIGUIENTE:

DION RADCLIFFE McCLEAN

de la Provincia de Ontario, cuyo nombre está suscrito al Instrumento adjunto, era, en el momento de suscribir el presente, un **NOTARIO PÚBLICO** en y para la Provincia de Ontario, Canadá, debidamente comisionado y debidamente autorizado por las leyes del mismo para tomar juramentos, tomar declaraciones y certificar la prueba de escrituras y otros instrumentos por escrito para ser registrados dentro de dicha Provincia;

ADEMÁS CERTIFICO QUE he comparado la firma de dicho **NOTARIO PÚBLICO** suscrita en el Instrumento adjunto con la firma de muestra de dicho **NOTARIO PÚBLICO** registrada en esta oficina y verdaderamente creo que dicha firma es auténtica; y QUE he comparado la impresión del Sello de dicho **NOTARIO PÚBLICO** que aparece sobre el Instrumento adjunto con la muestra del Sello registrado en esta oficina y verdaderamente creo que la impresión del Sello es auténtica.

Sello

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma y el Sello del Ministerio de Servicios Gubernamentales de la Provincia de Ontario en la Ciudad de Toronto en dicha Provincia este día trece de enero, A.D. de 2010.

(firma: ilegible)

por el MINISTRO DE SERVICIOS GUBERNAMENTALES

Consularización No. 41 del 13 de enero de 2010 en el Consulado General de Colombia en Toronto, Canadá, documento escrito en español.

Legalización ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia 2010 FEB – 17 A 12:13 009057.

Traspaso de la invención llamada DERIVADOS DE OXADIAZOL Y SU USO COMO POTENCIADORES DE LOS RECEPTORES METABOTROPICOS DE GLUTAMATO 842, documento escrito en inglés y en español.

Dion R. McClean
Abogado
Notario Público y Comisionado de Juramentos
en y para la Provincia de Ontario.
Mi comisión es de duración ilimitada.
No se da asesoría legal.

He sido testigo de la firma de Ian Egle en Toronto, Ontario después de la presentación de identificación satisfactoria y una declaración verbal de que este documento es fiel y correcto. No he revisado los contenidos ni dado ninguna asesoría legal.

Notario Público en y para la Provincia de Ontario este día 14 de enero de 2010.

No he sido testigo de ninguna otra firma.

(firma: ilegible)

Dion R. McClean
Abogado
Notario Público y Comisionado de Juramentos
en y para la Provincia de Ontario.
Mi comisión es de duración ilimitada.
No se da asesoría legal.

Certificado Notarial (Individuo), documento escrito en inglés y en español.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 18 de febrero de 2010, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



Ontario

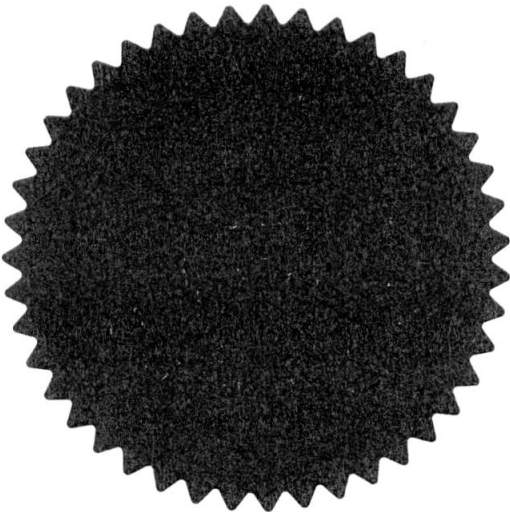
MINISTRY OF GOVERNMENT SERVICES

I HEREBY CERTIFY AS FOLLOWS:

DION RADCLIFFE McCLEAN

of the Province of Ontario, whose name is subscribed to the attached Instrument, was, at the time of subscribing thereto, a **NOTARY PUBLIC** in and for the Province of Ontario, Canada, duly commissioned and duly authorized by the laws thereof to administer oaths, to take affidavits and to certify the proof of deeds and other instruments in writing to be recorded within the said Province;

I FURTHER CERTIFY THAT I have compared the signature of the said **NOTARY PUBLIC** subscribed to the attached Instrument with the specimen signature of the said **NOTARY PUBLIC** filed in this office and verily believe the said signature to be genuine; and THAT I have compared the impression of the Seal of the said **NOTARY PUBLIC** appearing on the attached Instrument with the specimen of the Seal filed in this office and verily believe the impression of the Seal to be genuine.



IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my Hand and affixed the Seal of the Ministry of Government Services of the Province of Ontario at the City of Toronto in the said Province this thirteenth day of January, A.D. 2010.

Shila Tracy

for the MINISTER OF GOVERNMENT SERVICES

[Handwritten signature]

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

009057

2010 FEB 12: 13

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

Gloria Rodríguez
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
AS FUNCIONES INDICADAS

Consulado General de Colombia
Toronto - Canadá

Fecha JAN 13 2010 No. 41

El Cónsul General de Colombia

Certifica: Que: *Theresa* quien autoriza

el presente documento, ejercía legalmente
en la fecha allí expresada, las funciones
de *Asistente Social y Sen*

y que la firma y sello que en el documento
aparecen como suyos, son los que usa y
acostumbra en sus actos oficiales.

El Consulado no asume responsabilidad
alguna por el contenido del documento.

DE TODO LO CUAL



Rodriguez

IMPUESTO DE TIMBRE
02 02 01

INVENT

ne undersigned,

Joshua CLAYTON of 1156 Pilgrims Way, Oakville,
Ontario L6M 1H1, Canada
Ian EGLE of 36 Webster Way, Georgetown ON, L7G
5J7, Canada
James EMPFIELD and James FOLMER of
AstraZeneca Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box
15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, USA
Methvin ISAAC of 17 Reynolds Ave, Brampton,
Ontario L6P 2C1, Canada
Fupeng MA of Unit 315-1 Oak Grove Ave., Melrose,
Massachusetts 02176, USA
Abdelmalik SLASSI of 4780 Fulwell Road,
Mississauga, Ontario L5M 7J7, Canada

domiciled in
See above!

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

OXADIAZOLE DERIVATIVES AND THEIR USE AS METABOTROPIC GLUTAMATE RECEPTOR
POTENTIATORS 842

POTENCIADORES DE LOS RECEPTORES METABOTRÓPICOS DE GLUTAMATO - 842

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

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

domiciled in

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

Joshua CLAYTON de 1156 Pilgrims Way, Oakville,
Ontario L6M 1H1, Canadá
Ian EGLE de 36 Webster Way, Georgetown ON, L7G
5J7, Canadá

JAMES EMPFIELD y James FOLMER de AstraZeneca
Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437,
Wilmington, Delaware 19850-5437, Estados Unidos
METHVIN ISAAC de 17 Reynolds Ave, Brampton,
Ontario L6P 2C1, Canadá

FUPENG MA de Unit 315-1 Oak Grove Ave, Melrose,
Massachusetts 02176, Estados Unidos
ABDELMALIK SLASSI de 4780 Fulwell Road,
Mississauga, Ontario L5M 7J7, Canadá

domiciliado en

Ver información arriba

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor
de.

DERIVADOS DE OXADIAZOL Y SU USO COMO

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.

Dion R. McClean
Barrister & Solicitor
Notary Public and Commissioner of Oaths
in and for the Province of Ontario,
My commission is of unlimited duration.
No legal advice given



Joshua CLAYTON


Ian EGLE

James EMPFIELD

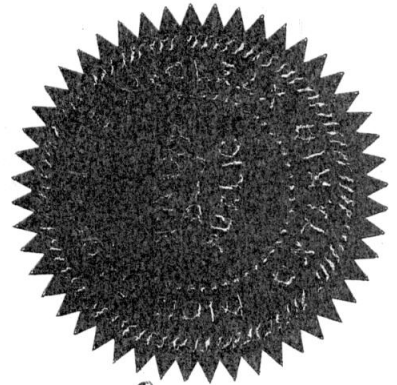
James FOLMER

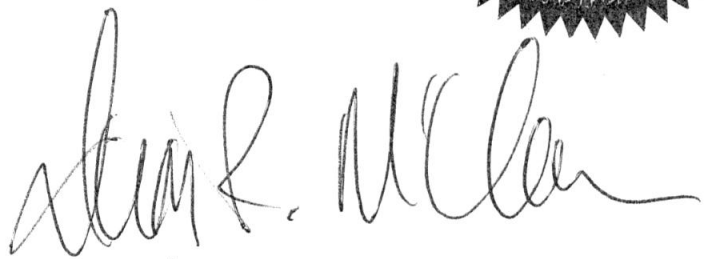
Methvin ISAAC

Fupeng MA

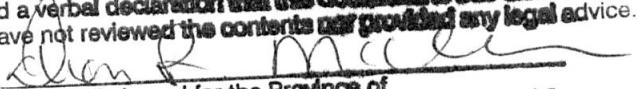
Abdelmalik SLASSI

Dion R. McClean
Barrister & Solicitor
Notary Public and Commissioner of Oaths
in and for the Province of Ontario,
My commission is of unlimited duration.
No legal advice given





January 11, 2010

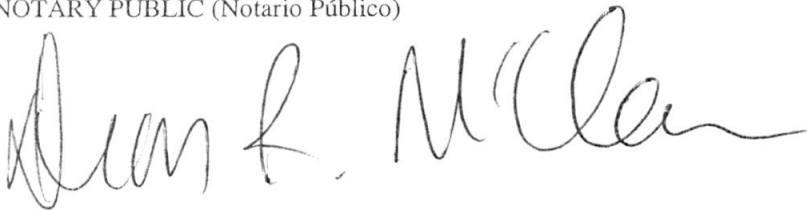
I have witnessed the signature of Ian Eggle
at Toronto, Ontario after presentation of satisfactory identification
and a verbal declaration that the document is true and correct.
I have not reviewed the contents nor provided any legal advice.

Notary Public in and for the Province of
Ontario this 11th day of January, 20 10

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

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

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

NOTARY PUBLIC (Notario Público)



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

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

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

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this 11th day of January 2010
personally appeared before me, a Notary Public,

*Ian Egle, who provided
satisfactory identification and
who appeared to be the person
identified and*

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

Dion R. McClean
Barrister & Solicitor
Notary Public and Commissioner of Oaths
in and for the Province of Ontario,
My commission is of unlimited duration.
No legal advice given



NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

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

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

TRADUCCIÓN OFICIAL 2010-02-18-081
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS

Ontario

MINISTERIO DE SERVICIOS GUBERNAMENTALES

POR EL PRESENTE CERTIFICO LO SIGUIENTE:

DION RADCLIFFE McCLEAN

de la Provincia de Ontario, cuyo nombre está suscrito al Instrumento adjunto, era, en el momento de suscribir el presente, un **NOTARIO PÚBLICO** en y para la Provincia de Ontario, Canadá, debidamente comisionado y debidamente autorizado por las leyes del mismo para tomar juramentos, tomar declaraciones y certificar la prueba de escrituras y otros instrumentos por escrito para ser registrados dentro de dicha Provincia;

ADEMAS CERTIFICO QUE he comparado la firma de dicho **NOTARIO PÚBLICO** suscrita en el Instrumento adjunto con la firma de muestra de dicho **NOTARIO PÚBLICO** registrada en esta oficina y verdaderamente creo que dicha firma es auténtica; y QUE he comparado la impresión del Sello de dicho **NOTARIO PÚBLICO** que aparece sobre el Instrumento adjunto con la muestra del Sello registrado en esta oficina y verdaderamente creo que la impresión del Sello es auténtica.

Sello

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma y el Sello del
Ministerio de Servicios Gubernamentales de la Provincia de
Ontario en la Ciudad de Toronto en dicha Provincia este día
trece de enero, A.D. de 2010.

(firma: ilegible)

por el MINISTRO DE SERVICIOS GUBERNAMENTALES

Consularización No. 40 del 13 de enero de 2010 en el Consulado General de Colombia en Toronto, Canadá, documento escrito en español.

Legalización ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia 2010 FEB – 17 A 12:13 009058.

Traspaso de la invención llamada DERIVADOS DE OXADIAZOL Y SU USO COMO POTENCIADORES DE LOS RECEPTORES METABOTROPICOS DE GLUTAMATO 842, documento escrito en inglés y en español.

Dion R. McClean
Abogado
Notario Público y Comisionado de Juramentos
en y para la Provincia de Ontario.
Mi comisión es de duración ilimitada.
No se da asesoría legal.

He sido testigo de la firma de Joshua Clayton después de la presentación de identificación satisfactoria en Mississauga, Ontario este día 11 de enero de 2010.

(firma: ilegible) 11 de enero de 2010

Certificado Notarial (Individuo), documento escrito en inglés y en español.

Dion R. McClean
Abogado
Notario Público y Comisionado de Juramentos
en y para la Provincia de Ontario.
Mi comisión es de duración ilimitada.
No se da asesoría legal.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 18 de febrero de 2010, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



Ontario

MINISTRY OF GOVERNMENT SERVICES

I HEREBY CERTIFY AS FOLLOWS:

DION RADCLIFFE McCLEAN

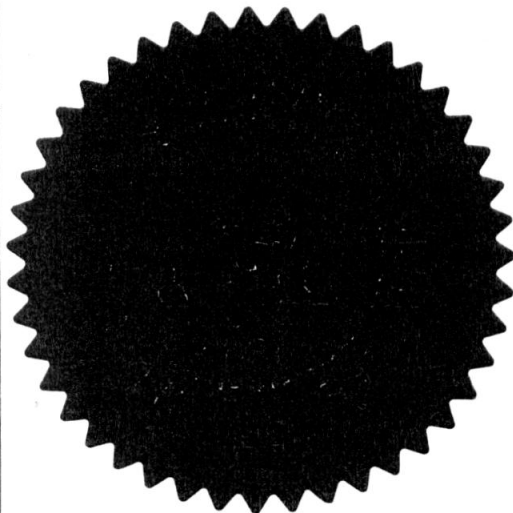
of the Province of Ontario, whose name is subscribed to the attached Instrument, was, at the time of subscribing thereto, a **NOTARY PUBLIC** in and for the Province of Ontario, Canada, duly commissioned and duly authorized by the laws thereof to administer oaths, to take affidavits and to certify the proof of deeds and other instruments in writing to be recorded within the said Province;

I FURTHER CERTIFY THAT I have compared the signature of the said **NOTARY PUBLIC** subscribed to the attached Instrument with the specimen signature of the said **NOTARY PUBLIC** filed in this office and verily believe the said signature to be genuine; and THAT I have compared the impression of the Seal of the said **NOTARY PUBLIC** appearing on the attached Instrument with the specimen of the Seal filed in this office and verily believe the impression of the Seal to be genuine.

IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my Hand and affixed the Seal of the Ministry of Government Services of the Province of Ontario at the City of Toronto in the said Province this thirteenth day of January, A.D. 2010.

Shirley Tracy

for the MINISTER OF GOVERNMENT SERVICES



SKM

009058 Gloria Rodiguez
CUALQUIER FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE EMPLEO
AS FUNCIONES INDICADAS

2010 FEB 17 A 12:13

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

Fecha JAN 13 2010 No. 40
El Cónsul General de Colombia
Certifica: Que: Sheila Incey
quien autoriza

Certifica: Que: _____ quien autoriza
el presente documento, ejerce legalmente
en la fecha allí expresada, las funciones
de Ministro del Gov. y Sen
y que la firma y sello que en el documento
aparecen como suyos, son los que usa y
acostumbra en sus actos oficiales.
El Copulado no asume responsabilidad
algun por el contenido del documento.



Rodriguez

IMPUESTO DE INGRESOS 10
DIRECCION GENERAL DE ASESORIA 20
FISCAL 30

INVENT

the undersigned,

Joshua CLAYTON of 1156 Pilgrims Way, Oakville,
Ontario L6M 1H1, Canada
Ian EGLE of 36 Webster Way, Georgetown ON, L7G
5J7, Canada

James EMPFIELD and James FOLMER of
AstraZeneca Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box
15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, USA
Methvin ISAAC of 17 Reynolds Ave, Brampton,
Ontario L6P 2C1, Canada
Fupeng MA of Unit 315-1 Oak Grove Ave., Melrose,
Massachusetts 02176, USA
Abdelmalik SLASSI of 4780 Fulwell Road,
Mississauga, Ontario L5M 7J7, Canada

domiciled in
See above!

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

OXADIAZOLE DERIVATIVES AND THEIR USE AS METABOTROPIC GLUTAMATE RECEPTOR
POTENTIATORS 842 // DERIVADOS DE OXADIAZOL Y SU USO COMO POTENCIADORES DE
LOS RECEPTORES METABOTRÓPICOS DE GLUTAMATO-842

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

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

domiciled in

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

Joshua Clayton de 1156 Pilgrims Way,
Oakville Ontario L6M 1H1, Canada
Ian EGLE de 36 Webster Way, Georgetown
ON, L7G 5J7, Canada

James EMPFIELD y James FOLMER de
AstraZeneca Wilmington, 1800 Concord
Pike Box 15437, Wilmington, Delaware
19850-5437, EE.UU.
Methvin ISAAC de 17 Reynolds Ave,
Brampton, Ontario L6P 2C1,
Canada

Fupeng MA de Unit 315-1 Oak
Grove Ave., Melrose Massachusetts
02176, EE.UU.
Abdelmalik SLASSI de 4780 Fulwell
Road, Mississauga, Ontario L5M
7J7, Canada

domiciliado en

Ver Arriba

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor
de.

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.

Dion R. McClean
Barrister & Solicitor
Notary Public and Commissioner of Oaths
in and for the Province of Ontario,
My commission is of unlimited duration,
No legal advice given



Joshua CLAYTON

Ian EGLE

James EMPFIELD

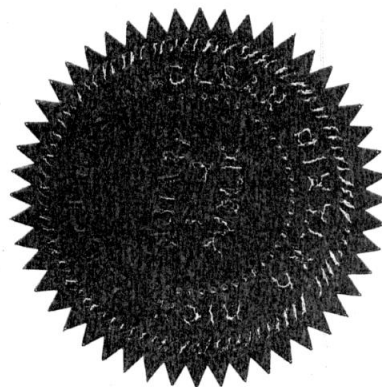
James FOLMER

Methvin ISAAC

Fupeng MA

Abdelmalik SLASSI

Dion R. McClean
Barrister & Solicitor
Notary Public and Commissioner of Oaths
in and for the Province of Ontario,
My commission is of unlimited duration.
No legal advice given



[Handwritten signature]

January 11, 2010
[Handwritten signature: Dion R. McClean]

I have witnessed the signature of
Joshua Clayton
after presentation of satisfactory identification
at Mississauga, Ontario
this 11th day of January, 2010

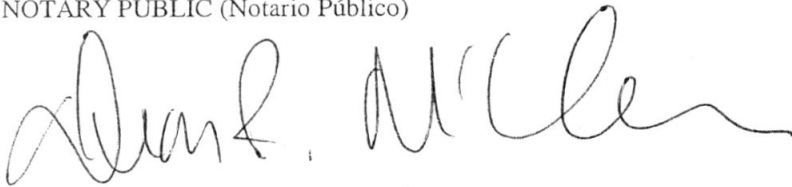
[Redacted notary stamp area]

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

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

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

NOTARY PUBLIC (Notario Público)



NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this 11th day of January 2010
personally appeared before me, a Notary Public,

Joshua Clayton, who
provided satisfactory
identification and who
appeared to be the person
identified and

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

Dion R. McClean
Barrister & Solicitor
Notary Public and Commissioner of Oaths
in and for the Province of Ontario,
My commission is of unlimited duration.
No legal advice given



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

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

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

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

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

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

TRADUCCIÓN OFICIAL 2010-02-16-082
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2010 FEB 19 A 1:12
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

The Commonwealth of Massachusetts
William Francis Galvin
Secretario del Commonwealth

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Carol A. Brodette
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla del Estado de Massachusetts, cuya comisión expira el 14 de enero de 2016

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
009452
ANITA ESCOBAR
CUIA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENANDO
LAS FUNCIONES INDICADAS

Certificado

5. en Boston, Massachusetts
6. el 25 de enero de 2010
7. por el Secretario del Commonwealth
8. No. 1430716
9. Sello/estampilla:
Gran Sello del Commonwealth
10. Firma: (ilegible)
William Francis Galvin
Secretario del Commonwealth

Traspaso de la invención llamada DERIVADOS DE OXADIAZOL Y SU USO COMO
POTENCIADORES DE LOS RECEPTORES METABOTROPICOS DE GLUTAMATO
842, documento escrito en inglés y en español.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Certificado Notarial (Individuo), documento escrito en inglés y en español.

Carol A. Brodette
Notario Público
Commonwealth de Massachusetts
Mi comisión expira el 14 de enero de 2016

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 16 de febrero de 2010, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

The Commonwealth of Massachusetts

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by: Carol A. Brodette

3. acting in the capacity of: Notary Public

4. bears the seal/stamp of: the State of Massachusetts
whose commission expires on: January 14, 2016

Certified

5. at: Boston, Massachusetts

6. the: 25 January, 2010

7. by: the Secretary of the Commonwealth

8. No.: 1430716

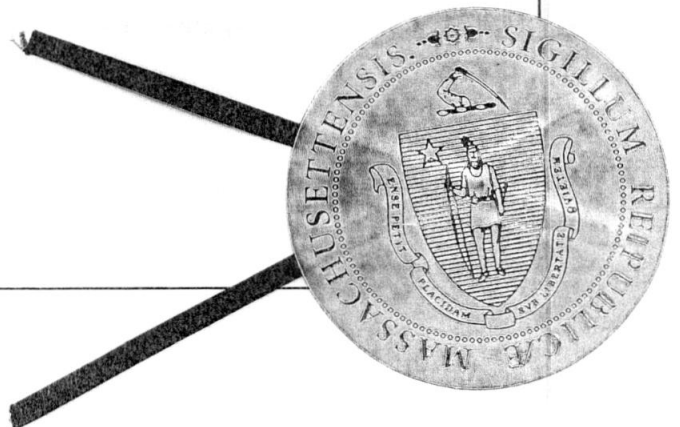
9. Seal/stamp:

Great Seal of the Commonwealth

10. Signature:



William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth



ASSIGNMENT

The undersigned,

Joshua CLAYTON of 1156 Pilgrims Way, Oakville,
Ontario L6M 1H1, Canada

Ian EGLE of 36 Webster Way, Georgetown ON, L7G
5J7, Canada

James EMPFIELD and James FOLMER of
AstraZeneca Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box
15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, USA

Methvin ISAAC of 17 Reynolds Ave, Brampton,
Ontario L6P 2C1, Canada

Fupeng MA of Unit 315-1 Oak Grove Ave., Melrose,
Massachusetts 02176, USA

Abdelmalik SLASSI of 4780 Fulwell Road,
Mississauga, Ontario L5M 7J7, Canada

domiciled in
See above!

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

OXADIAZOLE DERIVATIVES AND THEIR USE AS METABOTROPIC GLUTAMATE RECEPTOR POTENTIATORS 842

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

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

domiciled in

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

Joshua CLAYTON de 1156 Pilgrims
way, Oakville, Ontario L6M 1H1, Canada

Ian EGLE de 36 Webster way, Georgetown
ON, L7G 5J7, Canada

James EMPFIELD y James Folmer de
AstraZeneca Wilmington, 1800 Concord
Pike, P.O. Box 15437, Wilmington,
Delaware 19850-5437, Estados Unidos
de América

Methvin ISAAC de 17 Reynolds Ave,
Brampton, Ontario L6P 2C1, Canada

Fupeng MA de Unit 315-1 Oak Grove Ave.
Melrose, Massachusetts 02176, Estados Unidos
de América

Abdelmalik SLASSI de 4780 Fulwell Road,
Mississauga, Ontario L5M 7J7, Canada

Ver arriba

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor

de. DERIVADOS DE OXADIAZOL Y SU USO

COMO POTENCIAD-
DORES DE LOS RECEPTORES METABOTRÓPICOS DE
GLUTAMATO -842

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

AstraZeneca AB.

organizada y existente de conformidad con la leyes de

Suecia

domiciliada en

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.

.....
Joshua CLAYTON

.....
Ian EGLE

.....
James EMPFIELD

.....
James FOLMER

.....
Methvin ISAAC

.....
Typ Ma Jan. 09/2010
Fupeng MA

.....
Abdelmalik SLASSI

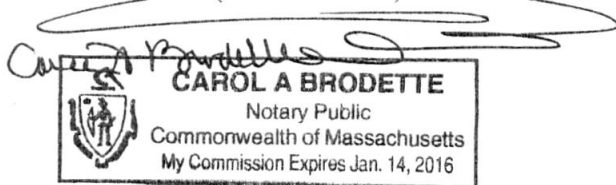
.....

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los 9 días del mes de enero
, comparecí personalmente ante mí,
Notario Publico,

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

NOTARY PUBLIC (Notario Público)



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

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

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

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this 9th day of January 2010
personally appeared before me, a Notary Public,
Fupeng Ma

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

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

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

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

TRADUCCIÓN OFICIAL 2010-02-16-083
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Frances L. Toutkaldjian
3. actuando como Notario Público del Estado de Delaware
4. lleva el sello/estampilla de Frances L. Toutkaldjian

Certificado

- | | |
|--|-------------------------------------|
| 5. en Dover, Delaware | 6. el día 22 de enero, A.D. de 2010 |
| 7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware | |
| 8. No. 0405314 | |
| 9. Sello/Estampilla | 10. Firma: (ilegible) |
| Sello de la Secretaría del Estado
de Delaware | Secretario de Estado |

Traspaso de la invención llamada DERIVADOS DE OXADIAZOL Y SU USO COMO POTENCIADORES DE LOS RECEPTORES METABOTROPICOS DE GLUTAMATO 842, documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial (Individuo), documento escrito en inglés y en español.

Frances L. Toutkaldjian
Notario Público
Estado de Delaware
Mi Comisión Expira el 26 de octubre de 2012

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 16 de febrero de 2010, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2010 FEB 25 A 12:40

YCA
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

010127

Dada Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
AS FUNCIONES INDICADAS

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Frances L. Toutkaldjian

3. acting in the capacity of Notary Public of the State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Frances L. Toutkaldjian

Certified

5. at Dover, Delaware

6. the twenty-second day of January, A.D. 2010

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0405314

9. Seal/Stamp:



10. Signature:


Secretary of State

ASSIGNMENT

The undersigned,

Joshua CLAYTON of 1156 Pilgrims Way, Oakville,
Ontario L6M 1H1, Canada

Ian EGLE of 36 Webster Way, Georgetown ON, L7G
5J7, Canada

James EMPFIELD and James FOLMER of
AstraZeneca Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box
15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, USA

Methvin ISAAC of 17 Reynolds Ave, Brampton,
Ontario L6P 2C1, Canada

Fupeng MA of Unit 315-1 Oak Grove Ave., Melrose,
Massachusetts 02176, USA

Abdelmalik SLASSI of 4780 Fulwell Road,
Mississauga, Ontario L5M 7J7, Canada

domiciled in
See above!

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

OXADIAZOLE DERIVATIVES AND THEIR USE AS METABOTROPIC GLUTAMATE RECEPTOR
POTENTIATORS 842

POTENCIADORES DE LOS RECEPTORES METABOTRÓPICOS DE GLUTAMATO - 842

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

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

domiciled in

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

Joshua CLAYTON de 1156 Pilgrims Way, Oakville,
Ontario L6M 1H1, Canadá

Ian EGLE de 36 Webster Way, Georgetown ON, L7G
5J7, Canadá

James EMPFIELD y James FOLMER de AstraZeneca
Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437,
Wilmington, Delaware 19850-5437, Estados Unidos

Methvin ISAAC de 17 Reynolds Ave, Brampton,
Ontario L6P 2C1, Canadá

Fupeng MA de Unit 315-1 Oak Grove Ave., Melrose,
Massachusetts 02176, Estados Unidos

Abdelmalik SLASSI de 4780 Fulwell Road,
Mississauga, Ontario L5M 7J7, Canadá

domiciliado en

Ver información arriba

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor
de.

DERIVADOS DE OXADIAZOL Y SU USO COMO

Declaro asimismo que ced y transf 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.

.....
Joshua CLAYTON

.....
Ian EGLE

x *James R Empfield*
.....
James EMPFIELD

x *James F Folmer*
.....
James FOLMER

.....
Methvin ISAAC

.....
Fupeng MA

.....
Abdelmalik SLASSI

.....

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

A los días del mes de
, compareci personalmente ante mi,
Notario Publico,

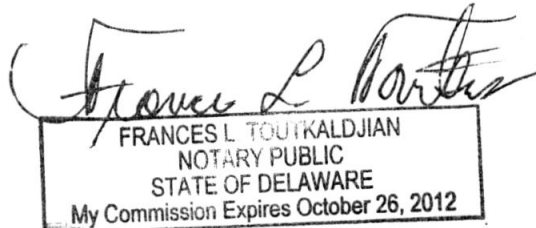
On this 19 day of January , 2010
personally appeared before me, a Notary Public,

JAMES EMPFIELD +
JAMES FOLMER

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

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

NOTARY PUBLIC (Notario Público)



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

A los días del mes de
, compareci personalmente ante mi,
Notario Publico,

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

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

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