SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-081454- -00013-0000
Fecha: 2013-11-26 16:50:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 3

Industria y Co
SUPERINTEND

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 13-278000- -00000-0000
Fecha: 2013-11-26 16:50:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 3

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **"COMPUESTOS ETANAMÍNICOS Y SU USO PARA TRATAR LA DEPRESIÓN"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 213/38**

71. SOLICITANTE **ASTRAZENECA AB**

DOMICILIO SÖDERTÄLJE, SUECIA,

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

22. BOGOTÁ, D.C. 26 NOV 2013

(FORMA P 10)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-081454- -00013-0000

Fecha: 2013-11-26 16:50:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6

No. 13-278000- -00000-0000

Fecha: 2013-11-26 16:50:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 3

1

C

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

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 Completa

ALICIA LLOREDA RICAURTE
Nombre Representante Legal

Tipo de Empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☒

Documento de Identificación ☒ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número **39.690.713**

Nacionalidad / País de Constitución	Dirección y Domicilio del Titular	Ciudad
Suecia	SE-151 85 Södertälje, Suecia	Södertälje

Dirección Electrónica	Fax	Número Telefónico
notificacionespatentes@lloredacamacho.com	6069701	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:

LLOREDA RICAURTE ALICIA	C.C. 39.690.713	53.215
Apellidos y Nombre	Documento de Identificación	Tarjeta Profesional

Dirección y Domicilio		Ciudad
Calle 72 No. 5-83 Piso 5º		Bogotá D.C.
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, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general _____

4. Datos del Trámite		
CONVERSIÓN	**DIVISIÓN**	**FUSIÓN**
Expediente	**Expediente**	**Expediente**
_____	**11-081.454**	_____
De: _____	De: **11-081.454**	De: _____
A: _____	A: **11-081.454A**	A: _____

5. **Comprobante de Pago No.** **13-0089964** **Fecha:** **Septiembre 9, 2013**

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.
- ☐ 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	Representante Apoderado	Firma
C.C. 39.690.713 de Usaquén		**53.215**
Identificación		Tarjeta Profesional

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA *RELACIÓN DE ANEXOS*	
Dependencia: 2020	Fecha: 13 / 11 / 26 (AAAA MM DD)	Recorrido: 3
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐		
Radicador:		Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	13-278000-	0	7
2	11-81454-	13	7
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**
X	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:

EL CD ANEXO CONTIENE UN TOTAL DE 6 ARCHIVOS: 6 EN FORMATO P.D.F, LOS CUALES FUERON PROCESADOS.

UBICADO EN EL FOLIO 2.

Cl.

3

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0089964

Bogotá D.C., Septiembre 09 de 2013 - 16:31:47

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	590199094	09/09/2013	12.637.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION 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 COMERCIO6
No. 13-278000- -00000-0000
Fecha: 2013-11-26 16:50:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-081454- -00013-0000
Fecha: 2013-11-26 16:50:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 3

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que se selecciona entre:

1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina;

(*R*)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina;

(*S*)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina;

2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina;

(*R*)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina; o

(*S*)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina;

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es (*R*)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, donde la sal farmacéuticamente aceptable es un fumarato del compuesto.

4. Una composición farmacéutica que comprende: un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1, 2 ó 3 y un adyuvante, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 29-06-11

(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** 61/140,673 (32) ***Fecha*** 24-12-08 (33) ***País*** US

(51) Int Cl: C07D 213/38

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

(72) Inventor(es): BALESTRA, Michael; BERNSTEIN, Peter; ERNST, Glen, E.; FRIETZE, William; MCCAULEY, John P; NUGIEL, David y SHEN, Lihong.

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

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 24-07-11
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 22-12-09
No. De solicitud: ***PCT/SE2009/051493***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***01-07-10***
N° publicación: ***WO 2010/074647 A1***

(54) Titulo: **"COMPUESTOS ETANAMÍNICOS Y SU USO PARA TRATAR LA DEPRESIÓN"**

Resumen.-Reivindicación(es):

REIV. 1.-
Un compuesto que se selecciona entre:
1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina;
(*R*)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina;
(*S*)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina;
2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina;
(*R*)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina; o
(*S*)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina;
o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores.

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

27 FEB 2011

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

250168

Martha Araniega

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE SEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
D.C.

Esta copia cotejada con el original que tuvo a la vista

27 ABR 2011

JUANITA LALINDE GARCÍA
NOTARIA CUARENTA Y UNO (EN)

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

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

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

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

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

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

The undersigned, AstraZeneca AB, a corporati organized and existing under the laws o Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVC 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 GUSTAVC 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

4671-6

27 MAR 2011

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 came Simon Richard Reeves, 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 Soderta: 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. [illegible]
Notary Public
Wilmslow
Cheshire
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 / a été signé par **John Haig Ekserdjian**

3. Acting in the capacity of / agissant en qualité de **Notary Public**

4. Bears the seal/stamp of / est revêtu du sceau/timbre de **The Said Notary Public**

5. at London/à Londres

Certified/Attesté

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:

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE
LONDON

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.

27 OCT 2011

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 29-06-11
(51) Clasificación Internacional: C07D 213/38

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

(72) Inventor(es): BALESTRA, Michael; BERNSTEIN, Peter; ERNST, Glen, E.; FRIETZE, William; MCCAULEY, John P; NUGIEL, David y SHEN, Lihong.

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

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	(32) ***Fecha***	(33) ***País***
	61/140,673	24-12-08	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 24-07-11
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 22-12-09
No. de solicitud: ***PCT/SE2009/051493***

(87) Publicación internacional:
Fecha: ***01-07-10***
No. Publicación : ***WO 2010/074647 A1***

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

(54) **Titulo: "COMPUESTOS ETANAMÍNICOS Y SU USO PARA TRATAR LA DEPRESIÓN"**

(57) **Resumen.-Reivindicación (es):**

REIV. 1.-
Un compuesto que se selecciona entre:
1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina;
(*R*)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina;
(*S*)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina;
2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina;
(*R*)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina; o
(*S*)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina;
o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

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

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 29-06-11
(51) Clasificación Internacional: C07D 213/38

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

(72) Inventor(es): BALESTRA, Michael; BERNSTEIN, Peter; ERNST, Glen, E.; FRIETZE, William; MC-CAULEY, John P; NUGIEL, David y SHEN, Lihong.

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

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	(32) ***Fecha***	(33) ***País***
	61/140,673	24-12-08	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 24-07-11
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 22-12-09
No. de solicitud: ***PCT/SE2009/051493***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***01-07-10***
N° publicación: ***WO 2010/074647 A1***

(54) Titulo: **"COMPUESTOS ETANAMÍNICOS Y SU USO PARA TRATAR LA DEPRESIÓN"**

COMPUESTOS ETANAMÍNICOS Y SU USO PARA TRATAR LA DEPRESIÓN

Resumen-Objeto y Finaliad de la Invención

La presente invención se refiere a compuestos etanamínicos, a saber, 1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina y 2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina, sus sales y enantiómeros, y su uso para tratar la depresión.

Sector: Preparaciones medicinales que comprenden compuestos heterociclos y que actúan como medicamentos para tratar desórdenes del sistema nervioso central.

COMPUESTOS ETANAMÍNICOS Y SU USO PARA TRATAR LA DEPRESIÓN

Campo de la invención

En la presente se divulga al menos un derivado de la etanamina, al menos una composición farmacéutica que comprende al menos un derivado de la etanamina divulgado en la presente y al menos un método para usar al menos un derivado de la etanamina divulgado en la presente para tratar la depresión. Los compuestos también pueden ser útiles para tratar otras enfermedades, incluidos la enfermedad de Parkinson, estados de dolor, tales como el dolor neuropático, así como también la epilepsia y el neurotraumatismo.

Antecedentes de la invención

La depresión es un trastorno mental común que se presenta en personas de todas las edades, de ambos sexos y de todas las clases sociales, que afecta a aproximadamente 121 millones de personas en el mundo. Los síntomas de la depresión incluyen, pero no se limitan a, estado de ánimo depresivo, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpabilidad o baja autoestima, trastornos del sueño o del apetito, bajos niveles de energía y falta de concentración, o cualquier combinación de estos. Estos problemas se pueden hacer crónicos o recurrentes y provocar deficiencias sustanciales en la capacidad del individuo de asumir sus responsabilidades diarias.

La depresión es la causa principal de discapacidad medida conforme a los años vividos con una discapacidad (YLD, por sus siglas en inglés) y el cuarto contribuyente principal a la carga mundial de morbilidad medida de acuerdo con los años de vida ajustados por discapacidad (DALY, por sus siglas en inglés; es decir, la suma de los años de vida potencial perdidos debido a una muerte prematura y los años de vida productiva perdidos debido a una discapacidad) en 2000. En el

2020, se prevé que la depresión alcance el segundo lugar en el ranquin de DALY calculado para todas las edades tanto en hombres como en mujeres. En la actualidad, la depresión ya es la segunda causa de DALY en la franja etaria de 15 a 44 años para ambos sexos combinados. A pesar de que indudablemente en la actualidad se dispone de varios tratamientos para la depresión, una proporción significativa de los pacientes no se tratan por completo (siguen presentando muchos síntomas residuales) o no responden en absoluto al tratamiento. Por lo tanto, se necesitan nuevos tratamientos para la depresión. La presente invención proporciona compuestos, composiciones, métodos para prepararlos y métodos para tratar la depresión. Además, tales compuestos son útiles en otros trastornos, incluidos el dolor, la enfermedad de Parkinson, la epilepsia y el neurotraumatismo.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona los compuestos

1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

(*R*)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

(*S*)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

(*R*)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

(*S*)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

Descripción de las realizaciones

Los expertos en la materia podrán entender más fácilmente las peculiaridades y ventajas de la invención al leer la siguiente descripción detallada. Una ventaja de la

presente invención es la prevención de la formación de estilbazol. El estilbazol es un subproducto no deseable. Los efectos del estilbazol sobre los humanos aún no han sido estimados por completo pero un producto sin estilbazol sería preferible.

Se apreciará también que algunas características de la invención, que por razones de claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también pueden combinarse para formar una única realización. A su vez, varias características de la invención, las cuales se describen, por motivos de brevedad, en el contexto de una única realización, se pueden combinar para formar subcombinaciones de estas.

A no ser que se especifique lo contrario en la presente, las referencias en singular pueden también incluir el plural. Por ejemplo, "un" y "una" pueden referirse a un/una, o a un/una o más.

Las realizaciones identificadas en la presente como ejemplos solo se proporcionan a efectos ilustrativos y no limitantes.

A no ser que se indique lo contrario, se asumirá que cualquier heteroátomo con valencias incompletas tiene átomos de hidrógeno suficientes para completar las valencias.

Las definiciones proporcionadas en la presente prevalecen sobre las definiciones proporcionadas en cualquier patente, solicitud de patente y/o publicación de solicitud de patente incorporada a la presente por referencia.

A continuación, se definen en la presente los términos utilizados en la descripción de la invención. A menos que se indique lo contrario, la definición inicial proporcionada para un grupo o término se aplica cada vez que ese grupo o término se utiliza individualmente. En la descripción, un experto en la técnica podrá elegir grupos y sustituyentes de estos para proporcionar restos y compuestos estables.

A menos que se indique lo contrario en la presente, la nomenclatura utilizada en la presente sigue generalmente los ejemplos y las normas establecidos en *Nomenclature of Organic Chemistry, Secciones A, B, C, D, E, F y H*, Pergamon Press, Oxford, 1979.

El término "aproximadamente" quiere decir ± un 5% del valor que modifica. Por ejemplo, "aproximadamente" 100 quiere decir de 95 a 105.

El término"halógeno" se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo.

El término "farmacéuticamente aceptable", como se utiliza en la presente, indica que el compuesto en cuestión que se identifica como "farmacéuticamente aceptable" es adecuado y fisiológicamente aceptable para la administración a un paciente/sujeto. Por ejemplo, el término "sal o sales farmacéuticamente aceptables" denota una sal o sales adecuadas y fisiológicamente aceptables.

La frase "un compuesto de fórmula I, enantiómeros de este, sales farmacéuticamente aceptables de este o mezclas de este" o frases de este tipo similares, se refieren a la base libre de fórmula I o enantiómeros de esta, sales farmacéuticamente aceptables de fórmula I o enantiómeros de esta, y/o mezclas de al menos una base libre de fórmula I o enantiómeros de esta y al menos una sal farmacéuticamente aceptable de fórmula I o enantiómeros de esta.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a aquella cantidad de un compuesto suficiente para modular uno o más síntomas de la afección o enfermedad que se está tratando.

Una selección de grupos formadores de amidas hidrolizables *in vivo* para hidroxi incluyen alcanoílo, benzoílo, fenilacetilo, y benzoílo y fenilacetilo sustituidos, alcoxicarbonilo (para obtener ésteres carbonato de alquilo),

dialquilcarbamoílo y *N*-(dialquilaminoetil)-*N*-alquilcarbamoílo (para obtener carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. Los ejemplos de sustituyentes en el benzoílo incluyen morfolino y piperazino enlazados desde un átomo de nitrógeno anular a través de un grupo metilénico a la posición 3 ó 4 del anillo benzoílico.

La presente invención porporciona el compuesto 1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención porporciona el compuesto (*R*)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención porporciona el compuesto (*S*)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención proporciona el compuesto fumarato de 1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.

La presente invención proporciona el compuesto fumarato de (*R*)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.

La presente invención proporciona el compuesto fumarato de (*S*)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.

La presente invención proporciona el compuesto 2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención proporciona el compuesto (*R*)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención proporciona el compuesto (*S*)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención proporciona el compuesto fumarato de 2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.

La presente invención proporciona el compuesto fumarato de (*R*)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.

La presente invención proporciona el compuesto fumarato de (*S*)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.

La presente invención proporciona un método para tratar la depresión en un ser humano que comprende administrar a una persona que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el compuesto es 1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.

La presente invención proporciona un método para tratar la depresión en un ser humano que comprende administrar a una persona que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el compuesto es (*R*)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.

La presente invención proporciona un método para tratar la depresión en un ser humano que comprende administrar a una persona que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el compuesto es (*S*)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.

La presente invención proporciona un método para tratar la depresión en un ser humano que comprende administrar a una persona que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el compuesto es fumarato de 1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.

La presente invención proporciona un método para tratar la depresión en un ser humano que comprende administrar a una persona que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz

de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el compuesto es fumarato de (*R*)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.

La presente invención proporciona un método para tratar la depresión en un ser humano que comprende administrar a una persona que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el compuesto es fumarato de (*S*)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.

La presente invención proporciona un método para tratar la depresión en un ser humano que comprende administrar a una persona que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el compuesto es 2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.

La presente invención proporciona un método para tratar la depresión en un ser humano que comprende administrar a una persona que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el compuesto es (*R*)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.

La presente invención proporciona un método para tratar la depresión en un ser humano que comprende administrar a una persona que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el compuesto es (*S*)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.

La presente invención proporciona un método para tratar la depresión en un ser humano que comprende administrar a una persona que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el compuesto es fumarato de 2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.

La presente invención proporciona un método para tratar la depresión en un ser humano que comprende administrar a una persona que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el compuesto es fumarato de (*R*)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.

La presente invención proporciona un método para tratar la depresión en un ser humano que comprende administrar a una persona que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el compuesto es fumarato de (*S*)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.

La presente invención proporciona un método para tratar el trastorno depresivo mayor en un ser humano que comprende administrar a una persona que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el compuesto es 1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.

La presente invención proporciona un método para tratar el trastorno depresivo mayor en un ser humano que comprende administrar a una persona que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el compuesto es (*R*)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.

La presente invención proporciona un método para tratar el trastorno depresivo mayor en un ser humano que comprende administrar a una persona que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el compuesto es (*S*)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.

La presente invención proporciona un método para tratar el trastorno depresivo mayor en un ser humano que comprende administrar a una persona que lo necesita una cantidad

terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el compuesto es fumarato de 1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.

La presente invención proporciona un método para tratar el trastorno depresivo mayor en un ser humano que comprende administrar a una persona que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el compuesto es fumarato de (*R*)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.

La presente invención proporciona un método para tratar el trastorno depresivo mayor en un ser humano que comprende administrar a una persona que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el compuesto es fumarato de (*S*)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.

La presente invención proporciona un método para tratar el trastorno depresivo mayor en un ser humano que comprende administrar a una persona que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el compuesto es 2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.

La presente invención proporciona un método para tratar el trastorno depresivo mayor en un ser humano que comprende administrar a una persona que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el compuesto es (*R*)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.

La presente invención proporciona un método para tratar el trastorno depresivo mayor en un ser humano que comprende administrar a una persona que lo necesita una cantidad

terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el compuesto es (*S*)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.

La presente invención proporciona un método para tratar el trastorno depresivo mayor en un ser humano que comprende administrar a una persona que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el compuesto es fumarato de 2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.

La presente invención proporciona un método para tratar el trastorno depresivo mayor en un ser humano que comprende administrar a una persona que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el compuesto es fumarato de (*R*)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.

La presente invención proporciona un método para tratar el trastorno depresivo mayor en un ser humano que comprende administrar a una persona que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el compuesto es fumarato de (*S*)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende 1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un adyuvante, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (*R*)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un adyuvante, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (*S*)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un adyuvante, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende fumarato de 1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un adyuvante, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende fumarato de (*R*)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un adyuvante, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende fumarato de (*S*)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un adyuvante, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende 2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un adyuvante, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (*R*)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un adyuvante, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (*S*)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina o una de sus sales farmacéuticamente

aceptables y un adyuvante, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende fumarato de 2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un adyuvante, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende fumarato de (*R*)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un adyuvante, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende fumarato de (*S*)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un adyuvante, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma de un profármaco que se desintegra en el cuerpo humano o animal para obtener un compuesto de fórmula I. Los ejemplos de profármacos incluyen amidas hidrolizables *in vivo* de un compuesto de fórmula I. Se conocen varias formas de profármacos en la técnica. Para consultar ejemplos de tales derivados de profármacos, remítase a: a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, editado por K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1985); b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Chapter 5 “Design and Application of Prodrugs”, de H. Bundgaard, p. 113-191 (1991); c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992); d) H. Bundgaard, *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); y e) N. Kakeya, *et al.*, Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984).

Se sobreentenderá que cuando los compuestos de la presente invención contengan un centro quiral, los compuestos de la invención podrán existir y aislarse como formas enantioméricas o como una mezcla racémica. La presente invención incluye cualesquiera enantiómeros, racematos o mezclas de estos posibles, de los compuestos 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 síntesis asimétrica.

También se sobreentenderá que algunos compuestos de la invención pueden existir como formas solvatadas, por ejemplo, hidratadas, así como también como formas no solvatadas. Además se sobreentenderá que la presente invención contempla todas estas formas solvatadas de los compuestos de fórmula I.

La presente invención incluye compuestos en forma de sales, en particular, sales de adición de ácido. Las sales adecuadas incluyen sales farmacéuticamente aceptables conocidas incluidas aquellas formadas tanto con ácidos orgánicos como inorgánicos. Por lo tanto, las sales adecuadas incluyen aquellas formadas a partir de ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, cítrico, tartárico, láctico, pirúvico, acético, succínico, fumárico, maleico, metanosulfónico y bencenosulfónico. Sin ceñirse a ninguna forma salina específica, parece ser que las sales fumáricas son particularmente adecuadas.

La presente invención también proporciona métodos para tratar la depresión, incluido el trastorno depresivo mayor, en un ser humano u otro animal que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos, isómeros, enantiómeros de estos o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los isómeros o enantiómeros

descritos en la presente, o una mezcla de cualquiera de los compuestos, isómeros, enantiómeros de estos o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los isómeros o enantiómeros descritos anteriormente. En algunas realizaciones, el ser humano u otro animal necesitará dicho tratamiento.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para tratar trastornos neurodegenerativos, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, parálisis cerebral, los efectos de la hipoglucemia, epilepsia, demencia, demencia relacionada con el SIDA, atrofia olivopontocerebelosa, asfixia perinatal, anoxia, lesión neuronal asociada con el abuso de sustancias (por ejemplo, narcóticos o cocaína), retinopatías, esquizofrenía, estados isquémicos después de un paro cardiaco u operaciones quirúrgicas, esclerosis amiotrófica lateral (EAL), enfermedad que requiere un puente coronario o fibromialgia.

En otro aspecto, la invención proporciona un antagonista de NMDA de baja afinidad, en particular un compuestos de fórmula I, en la fabricación de un medicamento para utilizar en la prevención o el tratamiento de los trastornos anteriores, en particular, para la prevención o el tratamiento de la depresión, incluido el trastorno depresivo mayor.

La presente invención también proporciona usos de cualquiera de los compuestos, enantiómeros de estos o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o enantiómeros descritos anteriormente para tratar la depresión en un ser humano.

La presente invención también proporciona compuestos, enantiómeros de estos o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o enantiómeros descritos anteriormente para tratar la depresión en un ser humano.

La presente invención también proporciona compuestos, enantiómeros de estos o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o enantiómeros descritos anteriormente para utilizar en la fabricación de un medicamento para tratar la depresión.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden administrar por cualquier vía, incluidas la vía oral, intramuscular, subcutánea, tópica, intranasal, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, epidural, intratecal, intracerebroventricular y por inyección en las articulaciones. En una realización de la invención, la vía de administración puede ser oral, intravenosa o intramuscular.

Para preparar composiciones farmacéuticas de los compuestos de esta invención, los portadores inertes farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Los preparados en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios.

Un portador sólido puede ser una o más sustancias, que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes o agentes disgregantes de comprimidos; también puede ser un material encapsulante. En los polvos, el portador es un sólido finamente dividido, que está mezclado con el componente activo finamente dividido. En los comprimidos, el componente activo se mezcla con el portador que tiene las propiedades aglutinantes necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y el tamaño deseados.

Para preparar composiciones en forma de supositorios, primero se funde una cera con un punto de fusión bajo, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos y manteca de cacao, y luego se dispersa el principio activo en ella, por ejemplo, agitando. La mezcla homogénea fundida se vierte

posteriormente en moldes de tamaño conveniente, y se deja enfriar y solidificar.

Algunos portadores adecuados son el carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera con un punto de fusión bajo, manteca de cacao y análogos.

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

Las composiciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. El agua estéril o las soluciones acuosas de propilenglicol de los compuestos activos se pueden mencionar como un ejemplo de preparados líquidos adecuados para la administración parenteral. Las composiciones líquidas también se pueden formular en solución en una solución acuosa de polietilenglicol.

Las soluciones acuosas para la administración oral se pueden preparar disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, agentes saborizantes, estabilizantes y agentes espesantes adecuados, según se desee. Las suspensiones acuosas de uso oral se pueden preparar dispersando el componente activo finamente dividido en agua junto con un material viscoso tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión de uso común en el campo de la formulación farmacéutica.

Se pretende que el término “composición” incluya también la formulación del componente activo con un material encapsulante como un portador para proporcionar una cápsula en la cual el componente activo (con o sin otros portadores) está rodeado por un portador que está, por lo tanto, asociado con este. De forma análoga, se incluyen los sellos.

Se espera que la profilaxis sea particularmente relevante en el tratamiento de personas que han sufrido un episodio previo de la enfermedad o afección en cuestión o que se considera que corren un mayor riesgo de padecerla. Las personas que corren el riesgo de desarrollar una enfermedad o afección particular generalmente incluyen aquellos que tienen antecedentes familiares de la enfermedad o afección, o aquellos que han sido identificados mediante pruebas genéticas o detección sistemática como particularmente propensos a desarrollar la enfermedad o afección.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es una forma farmacéutica unitaria. En tal forma, la composición se divide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma farmacéutica unitaria puede ser un preparado envasado, donde el envase contiene cantidades discretas de los preparados, por ejemplo, comprimidos, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. La forma farmacéutica unitaria también puede ser una cápsula, sello o comprimido en sí, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estas formas envasadas.

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, al determinar el nivel de la dosis y el régimen individual más apropiado para un paciente particular.

Los rangos de dosis diaria adecuados varían de aproximadamente 0.05 mg/kg a aproximadamente 5.0 mg/kg. La dosis unitarias se pueden administrar de forma convencional una o más veces al día; por ejemplo, 2, 3 ó 4 veces al día; más habitualmente 1 ó 2 veces al día. Un régimen de dosis típico podría ser oral, intramuscular o intravenoso, de una o dos veces por semana a una o dos veces al día en dosis de 3.5 a 350 mg.

La composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención puede formularse de forma conveniente como comprimidos, pastillas, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos para la administración oral; soluciones parenterales o subcutáneas estériles o suspensiones para la administración parenteral; o supositorios para la administración rectal; todas estas se conocen en la técnica.

Para uso clínico, los compuestos de la invención se formulan en formulaciones farmacéuticas para la administración oral, rectal, parenteral o cualquier otro modo de administración. La formulación farmacéutica contiene al menos un compuesto de la invención combinado con uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables. El portador puede estar en forma de un sólido, semisólido o diluyente líquido, o una cápsula. Estos preparados farmacéuticos son otro objeto más de la invención. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica puede comprender de aproximadamente un 0.05%p a aproximadamente un 99 %p (por ciento en peso), o de aproximadamente un 0.05%p a aproximadamente un 80%p, o de aproximadamente un 0.10%p a aproximadamente un 70%p, o de aproximadamente un 0.10%p a aproximadamente un 50%p de principio activo, estando todos los porcentajes en peso basados en la composición total.

En la preparación de formulaciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la presente invención en forma de unidades de dosis para la administración oral, el compuesto seleccionado se puede mezclar con ingredientes sólidos o en polvo, u otro ingrediente adecuado, así como también con agentes disgregantes y agentes lubricantes. La mezcla se procesa posteriormente en forma de gránulos o se prensa en forma de comprimidos.

Se pueden preparar cápsulas de gelatina blanda con cápsulas que contienen una mezcla del compuesto o compuestos activos de la invención. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos del compuesto activo. Las cápsulas de gelatina dura también pueden contener el compuesto activo combinado con ingredientes sólidos en polvo.

Las unidades de dosis para la administración rectal se pueden preparar (i) en forma de supositorios que contienen la sustancia activa mezclada con una base grasa neutra; (ii) en forma de una cápsula de gelatina rectal que contiene la sustancia activa mezclada con vehículos adecuados para cápsulas de gelatina rectal; (iii) en forma de un microenema preparado previamente; o (iv) en forma de una formulación seca para microenemas que ha de ser reconstituida en un solvente adecuado justo antes de su administración.

Los preparados líquidos para la administración oral se pueden preparar en forma de jarabes o suspensiones, p. ej., soluciones o suspensiones que contienen el principio activo. Si se desea, tales preparados líquidos pueden contener agentes colorantes, agentes saborizantes, sacarina y carboximetilcelulosa u otro agente espesante. Los preparados líquidos para la administración oral también se pueden preparar en forma de un polvo seco que ha de ser reconstituido con un solvente adecuado antes de su uso.

Las soluciones para la administración parenteral se pueden preparar como una solución de al menos un compuesto de la invención en un solvente farmacéuticamente aceptable. Estas soluciones también pueden contener ingredientes estabilizantes y/o ingredientes tamponantes, y se dispensan en dosis unitarias en forma de ampollas o viales. Las soluciones para la administración parenteral también se pueden preparar como un preparado seco que ha de ser reconstituido con un solvente adecuado de forma extemporánea antes de su uso.

Existen combinaciones, en las que un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, solvatos o amidas hidrolizables *in vivo* farmacéuticamente aceptables, o una composición o formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) se administra de forma concurrente, simultánea, secuencial o por separado respecto a otro compuesto o compuestos farmacéuticamente activos seleccionados entre los siguientes:

(i) antidepresivos tales como agomelatina, amitriptilina, amoxapina, bupropión, citalopram, clomipramina, desipramina, doxepina, duloxetina, elzasonán, escitalopram, fluvoxamina, fluoxetina, gepirona, imipramina, ipsapirona, maprotilina, nortriptilina, nefazodona, paroxetina, fenelzina, protriptilina, ramelteón, reboxetina, robalzotán, sertralina, sibutramina, tionisoxetina, tranilcipromina, trazodona, trimipramina, venlafaxina y equivalentes, y metabolito(s) e isómero(s) farmacéuticamente activo(s) de estos;

(ii) antipsicóticos atípicos entre ellos, por ejemplo, quetiapina, litio y equivalentes de estos, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);

(iii) antipsicóticos entre ellos, por ejemplo, amisulprida, aripiprazol, asenapina, benzisoxidil, bifeprunox, carbamazepina, clozapina, clorpromazina, debenzapina, divalproex, duloxetina, eszopiclona, haloperidol, iloperidona, lamotrigina, loxapina, mesoridazina, olanzapina, paliperidona, perlapina, perfenazina, fenotiazina, fenilbutilpiperidina, pimozida, proclorperazina, risperidona, sertindol, sulpirida, suproclona, suriclona, tioridazina, trifluoperazina, trimetozina, valproato, ácido valproico, zopiclona, zotepina, ziprasidona y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activos;

(iv) ansiolíticos entre ellos, por ejemplo, alnespirona, azapironas, benzodiazepinas, barbitúricos como adinazolam, alprazolam, balezepam, bentazepam, bromazepam, brotizolam,

buspirona, clonazepam, clorazepato, clorodiazepóxido, ciprazepam, diazepam, difenhidramina, estazolam, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fosazepam, lorazepam, lormetazepam, meprobamato, midazolam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, reclazepam, tracazolato, trepipam, temazepam, triazolam, uldazepam, zolazepam y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);

(v) anticonvulsivos entre ellos, por ejemplo, carbamazepina, valproato, lamotrogina, gabapentina y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);

(vi) terapias para el Alzheimer entre ellas, por ejemplo, donepezil, memantina, tacrina y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);

(vii) terapias para el Parkinson entre ellas, por ejemplo, deprenil, L-dopa, Requip, Mirapex, inhibidores de la MAOB tales como selegina y rasagilina, inhibidores de la comP tales como Tasmar, inhibidores de A-2, inhibidores de la recaptación de la dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de la nicotina, agonistas de la dopamina e inhibidores de la óxido nítrico sintasa neuronal y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);

(viii) terapias para migrañas entre ellas, por ejemplo, almotriptán, amantadina, bromocriptina, butalbital, cabergolina, dicloralfenazona, eletriptán, frovatriptán, lisurida, naratriptán, pergolida, pramipexol, rizatriptán, ropinirol, sumatriptán, zolmitriptán, zomitriptán y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);

(ix) terapias para accidentes cerebrovasculares entre ellas, por ejemplo, abciximab, activasa, NXY-059, citicolina, crobenetina, desmoteplasa, repinotán, traxoprodil y

equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);

(x) terapias para la incontinencia urinaria debida a una vejiga hiperactiva entre ellas, por ejemplo, darafenacina, falvoxato, oxibutinina, propiverina, robalzotán, solifenacina, tolterodina y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);

(xi) terapias para dolores neuropáticos entre ellas, por ejemplo, gabapentina, lidoderm, pregablina y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);

(xii) terapias para dolores nociceptivos tales como celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, rofecoxib, valdecoxib, diclofenaco, loxoprofeno, naproxeno, paracetamol y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);

(xiii) terapias para el insomnio entre ellas, por ejemplo, agomelatina, allobarbital, alonimid, amobarbital, benzoctamina, butabarbital, capurida, cloral, cloperidona, cloretato, dexclamol, etclorvinol, etomidato, glutetimida, halazepam, hidroxizina, mecloqualona, melatonina, mefobarbital, metaqualona, midaflur, nisobamato, pentobarbital, fenobarbital, propofol, ramelteón, roletamida, triclofos, secobarbital, zaleplón, zolpidem y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);

(xiv) estabilizadores del estado de ánimo entre ellos, por ejemplo, carbamazepina, divalproex, gabapentina, lamotrigina, litio, olanzapina, quetiapina, valproato, ácido valproico, verapamilo y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);

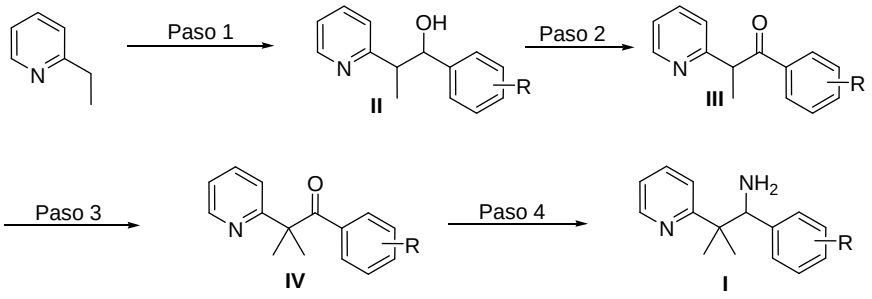
(xv) analgésicos entre ellos, por ejemplo, acetaminofeno, ibuprofeno, naproxeno, hidrocodona, oxicodona, diclofenaco, piroxicam, etodolaco, fenoprofeno, ketoprofeno, ketorolaco, loxoprofeno, meclofenamato, meloxicam,

gabapentina, paracetamol, morfina, fentilo, inhibidores de la ciclooxigenasa 2, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, rofecoxib, valdecoxib, codeína, propoxifeno, tramadol y equivalentes, y su(s) isómeros y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s).

Tales productos combinados emplean los compuestos de esta invención dentro del rango de dosis descrito en la presente y el otro compuesto o compuestos farmacéuticamente activos dentro de los rangos de dosis autorizados.

En general, los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas y conocimientos generales de un experto en la materia, y/o de acuerdo con los métodos expuestos en los siguientes ejemplos. El experto en la materia podrá seleccionar fácilmente los solventes, las temperaturas, presiones y otras condiciones de reacción. Los materiales de partida se pueden adquirir de proveedores comerciales o pueden ser preparados fácilmente por un experto en la materia.

Esquema I



Paso 1: Un compuesto de acuerdo con la fórmula II se puede obtener tratando 2-etilpiridina con una base fuerte adecuada, tal como butillitio, en un solvente adecuado tal como THF y a continuación con un aldehído aromático.

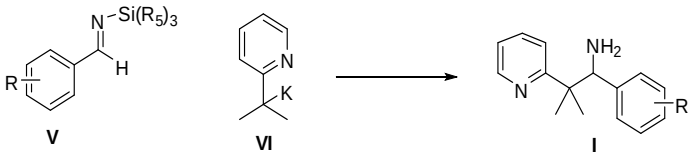
Paso 2: Un compuesto de acuerdo con la fórmula III se puede obtener tratando un compuesto de acuerdo con la fórmula

II con un agente oxidante adecuado, tal como un agente oxidante de Swern, en un solvente adecuado tal como DCM.

Paso 3: Un compuesto de acuerdo con la fórmula IV se puede obtener tratando un compuesto de acuerdo con la fórmula III con una base fuerte adecuada, tal como hidruro sódico, en un solvente adecuado, tal como THF, y un agente alquilante adecuado tal como yoduro de metilo.

Paso 4: Un compuesto de acuerdo con la fórmula I se puede obtener tratando un compuesto de acuerdo con la fórmula IV con una fuente de amina adecuada, tal como amoniaco, en un solvente adecuado, tal como metanol, y un agente reductor adecuado tal como borohidruro sódico.

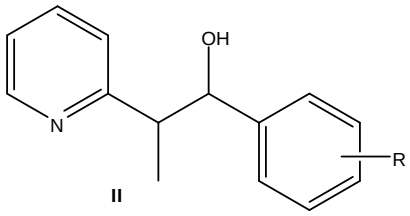
Esquema II



Un compuesto de acuerdo con la fórmula I se puede obtener tratando un compuesto de acuerdo con la fórmula V, preparado de acuerdo con Panunzio, M y Zarantonelo, P. Org. Proc. Res. Dev. (1998) 2 49-59), con un compuesto de acuerdo con la fórmula VI, preparado de acuerdo con Pasquinet *et al.*, Tetrahedron 54 (1998) 8771-8782), en un solvente adecuado tal como THF.

La presente invención también proporciona métodos para preparar los compuestos descritos anteriormente que comprenden:

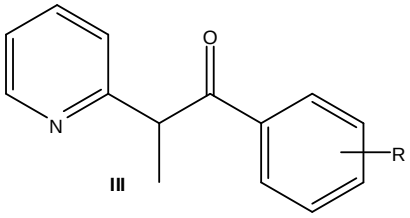
a) tratar 2-etilpiridina con una base fuerte adecuada en un solvente adecuado y a continuación con un aldehído aromático para producir un compuesto de fórmula II



II

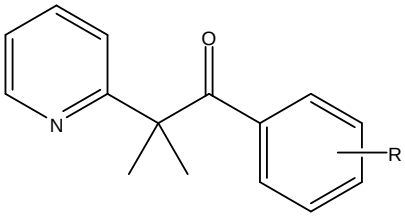
donde R corresponde al sustituyente opcional en Ar_2 en el compuesto de la reivindicación 1;

b) tratar el compuesto de fórmula II con un agente oxidante adecuado en un solvente adecuado para producir un compuesto de fórmula III



III ;

c) tratar el compuesto de fórmula III con una base fuerte adecuada en un solvente adecuado y un agente alquilante adecuado para producir un compuesto de fórmula IV



IV ; y

d) tratar el compuesto de fórmula IV con una fuente de amina adecuada en un solvente adecuado y un agente reductor adecuado para producir el compuesto descrito anteriormente.

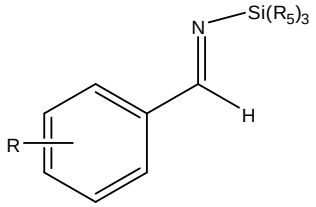
En algunas realizaciones, en a) la base fuerte adecuada es butillitio y el solvente es tetrahidrofurano (THF).

En algunas realizaciones, en b) el agente oxidante es un agente oxidante de Swern y el solvente es DCM.

En algunas realizaciones, en c) la base fuerte es hidruro sódico, el solvente es tetrahidrofurano (THF) y el agente alquilante es yoduro de metilo.

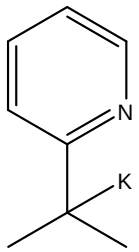
En algunas realizaciones, en d) la fuente de amina es amoniaco, el solvente es metanol y el agente reductor es borohidruro sódico.

La presente invención también proporciona métodos para preparar los compuestos descritos anteriormente que comprenden tratar un compuesto de fórmula V



V ,

donde R corresponde al sustituyente opcional en Ar_2 en los compuestos descritos anteriormente y donde R_5 es metilo, con un compuesto de fórmula VI



VI

donde K es potasio o el contraión del potasio, en un solvente adecuado para producir los compuestos descritos anteriormente.

En algunas realizaciones, el solvente es tetrahidrofurano (THF).

Se apreciará que algunos de los distintos sustituyentes anulares de los compuestos de la presente invención pueden introducirse mediante reacciones de sustitución aromática estándares o generarse mediante modificaciones de grupos funcionales convencionales antes o inmediatamente después de los procesos mencionados anteriormente y, como tales, se incluyen en el aspecto del proceso de la invención. Dichas reacciones y modificaciones incluyen, por ejemplo, la

introducción de un sustituyente mediante una reacción de sustitución aromática, reducción de sustituyentes, alquilación de sustituyentes y oxidación de sustituyentes. Los reactivos y las condiciones de reacción para tales procedimientos son conocidos en el campo de la química. Los ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo nitro utilizando ácido nítrico concentrado, la introducción de un grupo acilo utilizando, por ejemplo, un haluro de acilo y un ácido de Lewis (como el tricloruro de aluminio) en condiciones de Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquilo utilizando un haluro de alquilo y un ácido de Lewis (como el tricloruro de aluminio) en condiciones de Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halógeno. Los ejemplos particulares de modificaciones incluyen la reducción de un grupo nitro a un grupo amino mediante, por ejemplo, hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel o tratamiento con hierro en presencia de ácido clorhídrico con calentamiento; la oxidación de alquiltio en alquilsulfinilo o alquilsulfonilo.

También se apreciará que en algunas de las reacciones mencionadas en la presente puede ser necesario/deseable proteger los grupos sensibles en los compuestos. Los expertos en la materia estarán familiarizados tanto con los casos en los que se necesita protección o en los que esta es deseable como con los métodos adecuados para dicha protección. Se pueden emplear grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica estándar (a modo ilustrativo, remítase a Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3.ª ed., John Wiley and Sons, 1999). Así pues, si los reactivos incluyen grupos tales como amino, carboxi o hidroxi puede ser deseable proteger el grupo en alguna de las reacciones mencionadas en la presente.

Un grupo protector adecuado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo, un grupo alcanoílo tal como acetilo; un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo, un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o *tert*-butoxicarbonilo; un grupo arilmetoxicarbonilo, por ejemplo, benciloxicarbonilo; o un grupo aroílo, por ejemplo, benzoílo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores precedentes varían necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo, tal como un grupo alcanoílo o alcoxicarbonilo, o un grupo aroílo puede eliminarse, por ejemplo, por hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de un metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de sodio o litio. Como alternativa, un grupo acilo, tal como un grupo *t* -butoxicarbonilo, se puede eliminar, por ejemplo, por tratamiento con un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico, o ácido trifluoroacético; y un grupo arilmetoxicarbonilo, tal como un grupo benciloxicarbonilo, se puede eliminar, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador, tal como paladio sobre carbón, o por tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo, tris(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloílo que puede eliminarse por tratamiento con una alquilamina, por ejemplo, dimetilaminopropilamina, o con hidrazina.

Un grupo protector adecuado para un grupo hidroxi es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo, un grupo alcanoílo tal como acetilo; un grupo aroílo, por ejemplo, benzoílo; o un grupo arilmetilo, por ejemplo, bencilo. Las condiciones para la desprotección de los grupos protectores precedentes variarán necesariamente con la elección del grupo protector. Así pues, por ejemplo, un grupo acilo, tal como un grupo alcanoílo o un grupo aroílo, puede eliminarse, por ejemplo,

mediante hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de un metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de sodio o litio. Como alternativa, un grupo arilmetilo, tal como un grupo bencilo, puede ser eliminado, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbón.

Un grupo protector adecuado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo esterificante, por ejemplo, un grupo metilo o un grupo etilo, que se puede eliminar, por ejemplo, por hidrólisis con una base tal como hidróxido de sodio, o, por ejemplo, un grupo *t*-butilo, que se puede eliminar, por ejemplo, por tratamiento con un ácido, por ejemplo, un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, o, por ejemplo, un grupo bencilo, que se puede eliminar, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbón.

Los grupos protectores pueden eliminarse en cualquier etapa conveniente de la síntesis utilizando técnicas convencionales conocidas en la técnica.

Ejemplos

La presente invención se define con más detalle en los siguientes ejemplos. Se debe sobreentender que los ejemplos se proporcionan únicamente a modo ilustrativo. En vista de la descripción anterior y los ejemplos, un experto en la materia podrá entender las características esenciales de la invención y, sin apartarse de la naturaleza y alcance de esta, realizar diversos cambios y modificaciones para adaptar la invención a diferentes usos y afecciones. Por consiguiente, la invención no se limita a los ejemplos ilustrativos que se exponen a continuación en la presente, sino que queda definida por las reivindicaciones adjuntas a la presente.

Todas las temperaturas están en grados Celsius (°C). A no ser que se especifique lo contrario, las operaciones se llevan a cabo a temperatura ambiente (18-25 °C).

A menos que se indique lo contrario, los reactivos comerciales utilizados en la preparación de los compuestos de los ejemplos se utilizan tal como se reciben sin purificación adicional.

A menos que se indique lo contrario, los solventes utilizados en la preparación de los compuestos de los ejemplos son de grado anhidro comercial y se utilizan sin secado ni purificación posterior.

A menos que se indique lo contrario, se utiliza el siguiente método para determinar la espectrometría de resonancia magnética nuclear: un espectrómetro Varian Unity Inova 400 que operaba a 400 MHz para ^{1}H equipado con una sonda de resonancia con detección inversa triple de 5 mm para detectar ^{1}H, ^{13}C, ^{31}P, siendo el campo magnético proporcionado por un imán superconductor 9.4 Tesla de Oxford instruments y con una estación de trabajo Sun Microsystems SunBlade 1000 como servidor. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón respecto a un patrón interno de tetrametilsilano.

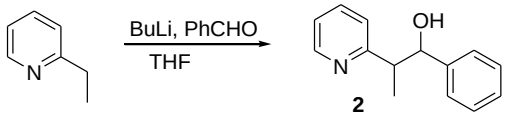
A menos que se indique lo contrario, se utiliza el siguiente método para la detección con espectrómetro de masas: un espectrómetro de masas cuadrupolo Waters ZMD acoplado a un sistema LC Waters 1525 con un detector de haz de diodos Waters 996. La inyección de muestras se realiza con un automuestreador Waters 2700. El espectrómetro tiene una fuente de ionización por electronebulización que opera en modo iónico positivo y negativo. Además se realiza una detección con un detector Sedex 65 ELS. Todas las relaciones m/z se expresan como el ión M+1.

La cromatografía quiral para separar enantiómeros se lleva a cabo utilizando un sistema de cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) Berger multi gram II equipado con una columna ADH, cuyo tamaño es de 21.2 x 250 mm, con un gradiente isocrático de un 15% de isopropanol con un 0.5% de isopropilamina en CO_2, una velocidad de flujo de 70 mL/minuto y detección UV a 230 nm.

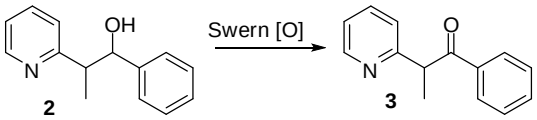
Los nombres de los compuestos dados como ejemplos en la presente se generan utilizando AutoNom 2000 en ISIS/Draw. AutoNom (nomenclatura automática) es un programa de nomenclatura de compuestos químicos que asigna los nombres químicos sistemáticos de la IUPAC (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada) a estructuras dibujadas al presionar una tecla.

En la presente, se utilizaron las siguientes abreviaturas: ACN: acetonitrilo; AcOH: ácido acético; $CDCl_3$: cloroformo deuterado; D_3OD: metanol deuterado; DCM: diclorometano; DMF: *N,N*-dimetilformamida; DMSO: sulfóxido de dimetilo; DMSO-d6: sulfóxido de dimetilo deuterado; ELS: dispersión de la luz por evaporación; EtOAc: acetato de etilo; equiv: equivalente; Ej.: Ejemplo; HPLC: cromatografía líquida de alta resolución; HCl: ácido clorhídrico; H_2O: agua; H_2SO_4: ácido sulfúrico; LAH: hidruro de litio y aluminio; LCMS: cromatografía de líquidos con detección por espectrometría de masas; m/z: relación entre la masa y la carga; LDA: diisopropilamida de litio; MeOH: metanol; $MgSO_4$: sulfato de magnesio; min: minutos; MS: espectro de masas; p.f.: punto de fusión; $NaBH_4$: borohidruro sódico; *n*-BuLi: litio-1-butanida; $NaHCO_3$: bicarbonato sódico; NaOH: hidróxido sódico; Na_2SO_4: sulfato sódico; NH_4Cl: cloruro de amonio; RMN: resonancia magnética nuclear; N2: nitrogeno gaseoso; TA: temperatura ambiente; t_R: tiempo de retención; sat.: saturado/a; THF: tetrahidrofurano; y UV: ultravioleta.

Ejemplo 1A: 2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina mediante el Esquema I

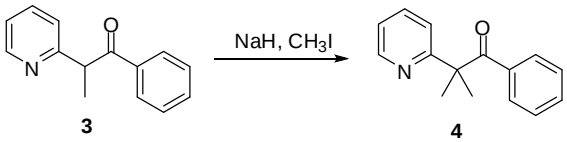


1-Fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-ol (2): Se añadió *n*-butillitio (2.5 M, 15.0 mL, 36.0 mmol) gota a gota a una solución de 2-etilpiridina (4.1 mL, 36.0 mmol) en THF (56 mL) a -40 °C. La solución de color rojo oscuro resultante se mantuvo a una temperatura entre -30 °C y -20 °C durante 1 hora y después se enfrió hasta -60 °C. Se añadió una solución de benzaldehído (3.7 mL, 36.0 mmol) en THF (10 mL) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 0 °C durante 1 hora y a continuación se desactivó con solución acuosa de NH_4Cl. La mezcla se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Los extractos se combinaron, se secaron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo 10:1 a 1:1) para obtener 2 (7.0 g, 91%) como un aceite amarillo. La mezcla contenía dos diastereoisómeros (3:1). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) para el isómero mayoritario: δ 1.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.98 (c, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.70-4.75 (m, 1H), 5.13-5.16 (m, 1H), 6.80-7.39 (m, 8H), 8.34 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H).

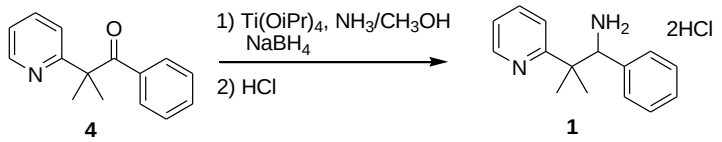


1-Fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-ona (3): Una solución de DMSO (5.5 mL, 77.5 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió gota a gota a una solución de cloruro de oxalilo (3.3 mL, 39.0 mmol) en diclorometano (100 mL) con una temperatura interna inferior a -60 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y a continuación se añadió una solución de 1-fenil-2-(piridin-2-il) propan-1-ol (2) (7.0 g, 32.8 mmol) en

diclorometano (10 mL) lentamente para mantener la temperatura interna inferior a -60 °C. Después de 30 minutos, se añadió trietilamina (22.3 mL, 0.16 mmol) lentamente a -78 °C. Después de 15 minutos, la reacción se dejó calentar hasta 0 °C durante 30 minutos y después de desactivó con agua. La mezcla se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL). Los extractos se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo 10:1 a 4:1) para obtener 3 (6.4 g, 91%) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.51-1.54 (m, 3H), 4.84-4.92 (m, 1H), 7.03-708 (m, 1H), 7.18-7.20 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.52-7.57 (m, 1H), 7.95-7.98 (m, 2H), 8.47-8.48 (m, 1H).

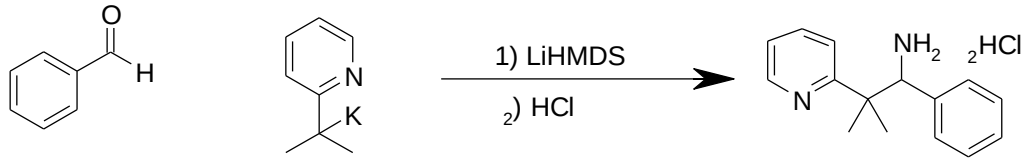


2-Metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-ona (4): Una solución del compuesto 3 (3.0 g, 14.2 mmol) en THF (10 mL) se añadió a una suspensión de hidruro sódico (al 60%, 0.63 g, 15.6 mmol) en THF (60 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a la misma temperatura durante 2 horas y se añadió yoduro de metilo (0.93 mL, 14.9 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente durante la noche y se desactivó con agua. La mezcla se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 mL). Los extractos se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo 50:1 a 4:1) para obtener 4 (2.2 g, 69%) como un sólido amarillo.



Diclorhidrato de 2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina (1): Se añadió Ti(O-*i*Pr)$_4$ (11.2 mL, 38.0 mmol) recién destilado a una solución de 4 (4.4 g, 19.0 mmol) en amoniaco en metanol (7 M, 30 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y después se enfrió hasta 0 °C. Se añadió $NaBH_4$ (1.4 g, 38.0 mmol) lentamente. Posteriormente, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 3 horas y a continuación se vertió sobre hidróxido de amonio (50 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Los extractos se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna (tratada previamente con trietilamina) (DCM/metanol 20:1) para obtener la base libre de 1 (3.0 g) como un aceite amarillo. Este aceite se disolvió en acetato de isopropilo (50 mL) y se añadió solución 5-6 N de HCl en alcohol isopropílico (4.0 mL). La mezcla se concentró, se disolvió en metanol, se concentró y se lavó con éter para obtener 1 (4.0 g, 60%) como un sólido blanco. p.f. = 188 °C. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 1.59 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 5.09 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.38-7.40 (m, 3H), 8.00 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.56 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CD_3OD): δ 22.2, 22.6, 43.7, 62.4, 126.2, 126.4, 128.1, 128.9, 129.6, 133.3, 142.9, 146.9. MS: *m/z* 227.

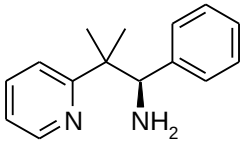
Ejemplo 1B: 2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina mediante el Esquema II



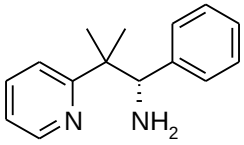
1

Diclorhidrato de 2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina: A una solución agitada de benzaldehído (3.44 mL, 33.92 mmol) en THF (35 mL) se añadió una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (37.3 mL, 37.32 mmol) en THF a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. A la solución resultante se añadió (2-(piridin-2-il)propan-2-il)potasio (6.48 g, 40.71 mmol) a una temperatura de entre -20 y -15 °C gota a gota preparado de la siguiente forma: en un matraz seco y purgado con nitrógeno se introdujo 2-metilpropan-2-olato de potasio (61.9 mL, 61.89 mmol) (1.0 M en THF) y diisopropilamina (8.75 mL, 61.89 mmol). La mezcla se enfrió hasta -20 °C y se añadió BuLi (30.9 mL, 49.51 mmol) lentamente para obtener una solución amarilla. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió lentamente hasta -50 °C, se añadió 2-isopropilpiridina (5 g, 41.26 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se agitó posteriormente a -20 °C durante 30 minutos y se añadió NH_4Cl sat. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos combinados de EtOAc se lavaron con NaCl sat., se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron en una columna ISCO (24 0 g), eluyendo con un 0-70% de EtOAc/Hex, seguido de un 5% de MeOH/DCM para obtener 2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina (6.07 g, 79 %) como un aceite amarillo. Este aceite se disolvió en acetato de isopropilo (50 mL) y se añadió una solución 5-6 N de HCl en alcohol isopropílico (4.0 mL). La mezcla se concentró, se disolvió en metanol, se concentró y se lavó con éter para obtener 1 (4.0 g, 60%) como un sólido blanco. p.f. = 188 °C. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 1.59 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 5.09 (s,

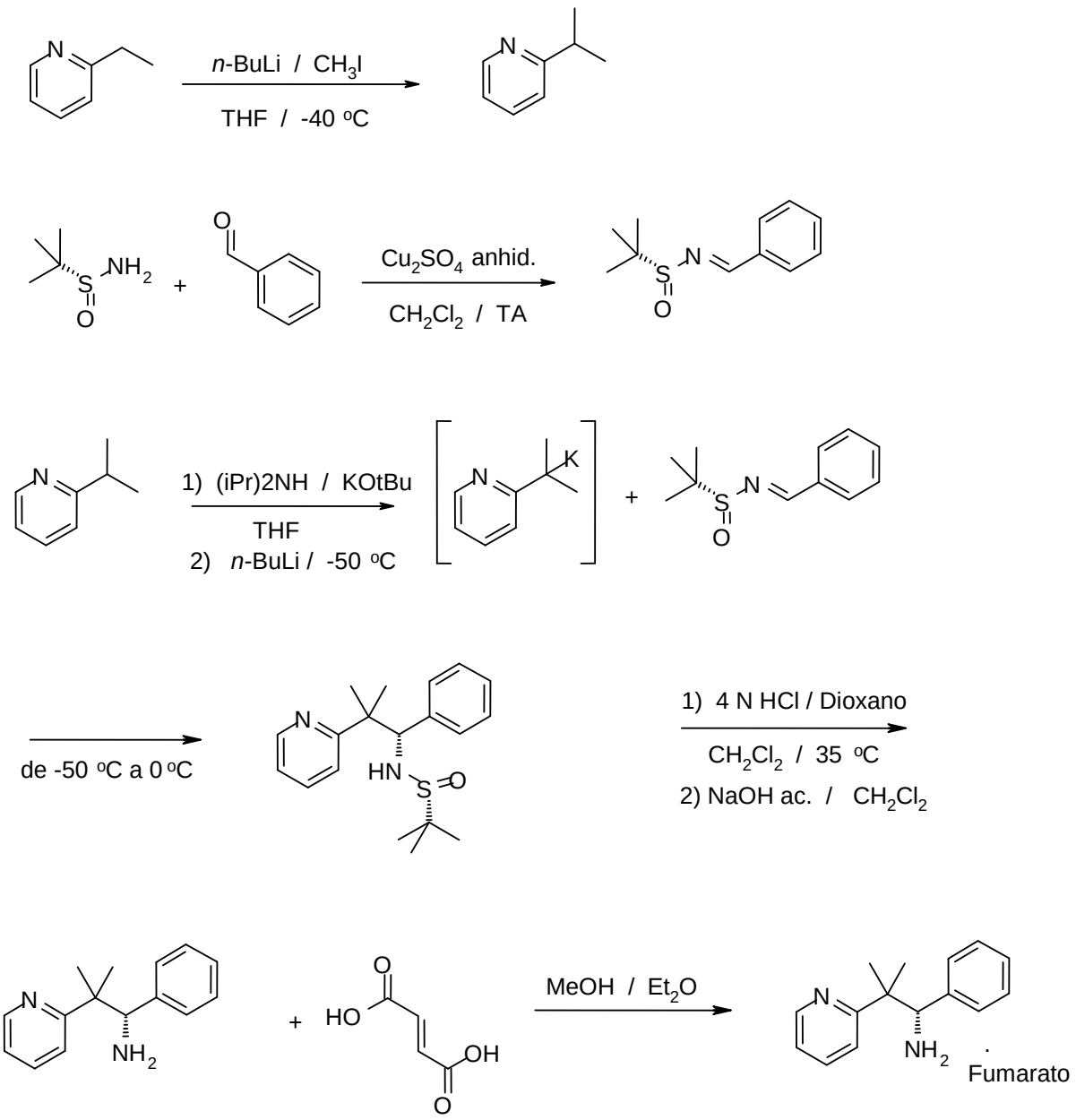
1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.38-7.40 (m, 3H), 8.00 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.56 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CD_3OD): δ 22.2, 22.6, 43.7, 62.4, 126.2, 126.4, 128.1, 128.9, 129.6, 133.3, 142.9, 146.9. MS: m/z 227.



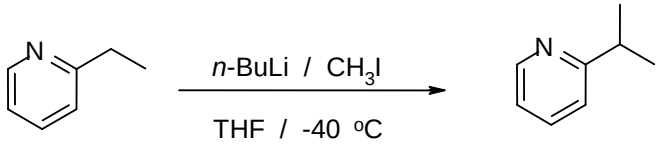
Ejemplo 2: La (*R*)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina se preparó partiendo de 2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina racémica utilizando cromatografía SFC quiral. Este aceite se disolvió en acetato de isopropilo y se añadió una solución 5-6 N de HCl en alcohol isopropílico. La mezcla se concentró y se lavó con éter para obtener 3 como un sólido blanco. p.f. = 188 °C. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 1.59 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 5.09 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.38-7.40 (m, 3H), 8.00 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.56 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H). MS: m/z 227.



A continuación se describe una ruta alternativa para generar el ejemplo 2:



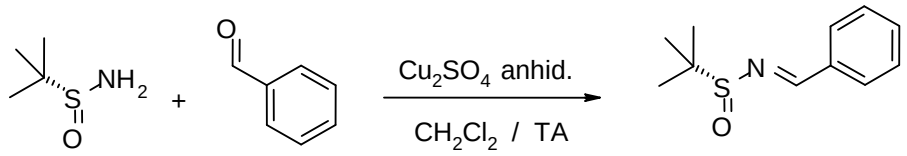
Preparación: 2-Isopropilpiridina



La 2-isopropilpiridina se preparó mediante el método de P. Rocca, *et al*. (Tetrahedron Vol. 54, págs. 8771-8782 (1998)). Una solución de 2-etilpiridina (1000 g, 9.332 mol) en tetrahidrofurano anhidro (6000 mL) se enfrió hasta -35 °C con un baño de hielo seco/ acetona. Se añadió *n*-butillitio (3970 mL de una solución 2.5 M, 9.925 mol) gota a gota con una velocidad de adición rápida en un periodo de 1.5 horas, mientras se mantenía una temperatura interna de entre -20 °C y -25 °C. Se continuó agitando durante 1.5 horas más a -20 °C, después la reacción se enfrió hasta -45 °C. Se añadió yodometano (642 mL, 1458 g, 10.272 mol) gota a gota con una velocidad de adición moderada en un periodo de 1.5 horas, mientras se mantenía la temperatura de reacción entre -40 °C y -45 °C. Una vez finalizada la adición, la mezcla se dejó agitar durante 2 horas más a -40 °C y a continuación se desactivó añadiendo gota a gota con una velocidad de adición rápida agua (4000 mL) en un periodo de 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se trató con ácido clorhídrico concentrado (1150 mL) durante un periodo de 15 minutos. La mezcla se dejó agitar durante una hora más mientras se calentaba hasta 15 °C y a continuación se transfirió a un embudo de separación con éter dietílico (2000 mL), y las capas se separaron. La fase acuosa se lavó a continuación con éter dietílico (3 x 1000 mL), después se basificó (pH = 9) con carbonato de potasio sólido. La mezcla acuosa se extrajo con éter dietílico (4 × 1000 mL). Los extractos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico (1000 mL) y a continuación se secaron (sulfato de magnesio anhidro). Tras filtrar y eliminar el

disolvente a presión reducida y a temperatura ambiente, se obtuvo el producto crudo como un líquido de color naranja rojizo (~2000 mL). Este producto crudo se destiló (dos veces) a presión atmosférica a través de una columna vigreux de vidrio de tres pulgadas para obtener la 2-isopropilpiridina deseada (p.eb. 158-163 °C) como un líquido de color amarillo claro (926 g, 82% de rendimiento). 1H RMN (300 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 8.53 (d, *J*=4.22 Hz, 1H) 7.59 (td, *J*=7.59, 1.69 Hz, 1H) 7.16 (d, *J*=8.01 Hz, 1H) 7.08 (ddd, *J*=7.38, 4.85, 0.84 Hz, 1H) 2.94 - 3.25 (m, *J*=6.91, 6.91, 6.91, 6.91,6.91, 6.74 Hz, 1H) 1.31 (d, *J*=6.74 Hz, 6H).

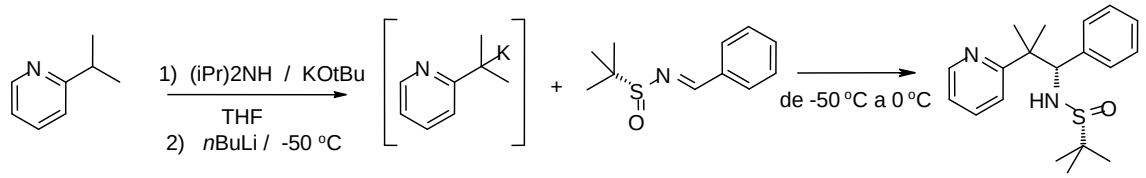
Preparación: (*R,E*)-*N*-bencilideno-2-metilpropano-2-sulfinamida



A una solución de (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1032 g, 8.515 mol) en diclorometano (14000 mL) se añadió benzaldehído (1000 g, 9.423 mol) en una porción a temperatura ambiente. Se añadió sulfato de cobre (II) anhidro (2718 g, 17.029 mol) en porciones como un sólido en un periodo de 10 minutos y los restos de sólido de las paredes del matraz se arrastraron con más diclorometano (1000 mL). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 45 horas a temperatura ambiente y se comprobó que la reacción había finalizado mediante HPLC. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite para eliminar el sulfato de cobre (II). El sólido retenido en el filtro se lavó con diclorometano (4 x 1500 mL) y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para obtener un aceite amarillo turbio (1914 g, 107% de rendimiento teórico). El producto crudo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de

un 0-10% de acetato de etilo en diclorometano para obtener la sulfinamida purificada como un aceite de color amarillo pálido (1563 g, 88% de rendimiento). 1H RMN (300 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 8.60 (s, 1H) 7.85 (dd, *J*=7.80, 1.48 Hz, 2H) 7.40 - 7.62 (m, 3H) 1.27 (s, 9H). MS: m/z 210.

Preparación: (*R*)-2-metil-*N*-((*S*)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propil)propano-2-sulfinamida

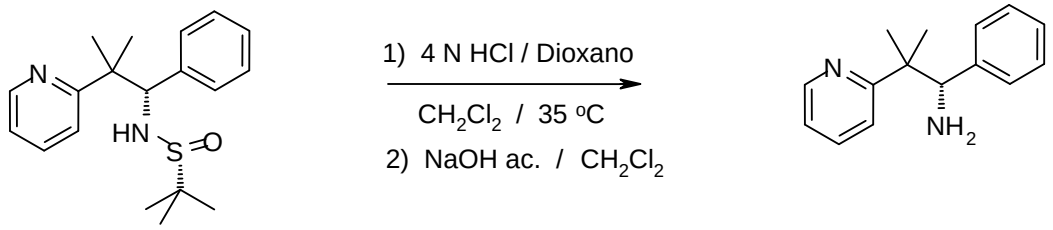


A una solución 1.0 M de *t*-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (3000 mL, 3.000 mol) se añadió diisopropilamina (425 mL, 306.8 g, 3.032 mol). La solución resultante se enfrió en un baño de hielo seco/acetona hasta -50 °C. Se añadió una solución de *n*-butillitio (980 mL de una solución 2.5 M, 2.450 mol) gota a gota en un periodo de 40 minutos para obtener una solución de color naranja claro. La mezcla se dejó agitar durante 20 minutos más a -25 °C y después se enfrió de nuevo hasta -55 °C. Posteriormente, se añadió 2-isopropilpiridina **(1)** (240.0 g, 1.981 mol) gota a gota en un periodo de 20 minutos mientras se mantenía una temperatura interna de entre -50 °C y -55 °C, para obtener una solución de color púrpura rojizo oscuro. La mezcla se dejó agitar durante 2 horas más a -50 °C y después se utilizó directamente en el siguiente paso.

A la mezcla enfriada (-50 °C) que contenía el anión 2-isopropilpiridilo se añadió una solución de (*R,E*)-*N*-bencilideno-2-metilpropano-2-sulfinamida **(2)** (360.0 g, 1.720 mol) en tetrahidrofurano anhidro (3000 mL) gota a gota en un periodo de 3 horas mientras se mantenía una temperatura interna de entre -50 °C y -55 °C. La mezcla de reacción se

dejó calentar gradualmente durante 3 horas hasta 0 °C, a continuación se comprobó que había finalizado tratando una alícuota y analizándola por HPLC. La reacción se desactivó por tratamiento con solución saturada de bicarbonato sódico (3000 mL) añadida gota a gota en 20 minutos. Después de agitar durante 30 minutos más, la mezcla se diluyó aún más con agua (3000 mL) y se dividió en tres porciones (~4500 mL cada una). Cada porción se extrajo con acetato de etilo (1000 mL) y las capas se separaron. Las capas acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con acetato de etilo (3 x 1000 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico (1500 mL) y a continuación se secaron (sulfato de magnesio anhidro). Tras filtrar y eliminar el solvente a presión reducida, se obtuvo el producto crudo como un sólido de color crema (575.8 g, 101.3% de rendimiento del crudo), que era una mezcla 9:1 de diastereómeros. El material curdo se recristalizó en una mezcla de Hexano/EtOAc (2:1) para obtener el único diastereómero deseado puro (371.9 g, 65.4% de rendimiento). 1H RMN (300 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 8.62 (dd, *J*=4.85, 1.05 Hz, 1H) 7.52 (td, *J*=7.80, 2.11 Hz, 1H) 7.09 - 7.19 (m, 4H) 6.99 (d, *J*=8.01 Hz, 1H) 6.85 - 6.94 (m, 2H) 5.80 (d, *J*=8.01 Hz, 1H) 4.49 (d, *J*=8.43 Hz, 1H) 1.46 (s, 3H) 1.33 (s, 3H) 1.10 (s, 9H). MS: m/z 331.

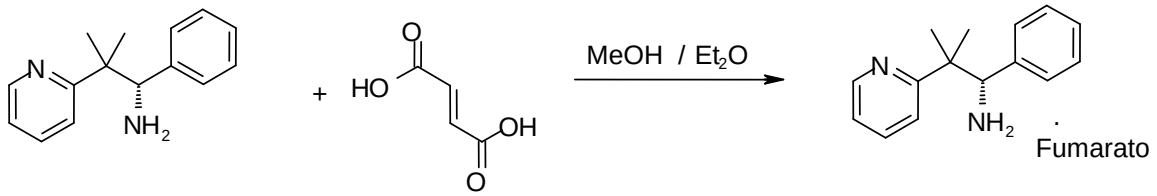
Preparación: (*S*)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina



A una solución de (*R*)-2-metil-*N*-((*S*)-2-metil-1-fenil-2-

(piridin-2-il)propil)propano-2-sulfinamida (1200 g, 3.631 mol) disuelta en diclorometano (12000 mL) se añadió una solución de ácido clorhídrico 4 N/dioxano (3000 mL, 12.00 mol) en un flujo continuo durante un periodo de 1 hora a temperatura ambiente. Se formó una suspensión espesa, que se continuó agitando durante 1.5 horas a 32 °C; momento en el que se añadió metanol (1000 mL) para facilitar la agitación. Después de agitar durante 30 minutos más, todos los sólidos se disolvieron, para obtener una solución ámbar transparente e indicar el final de la reacción. Los solventes se eliminaron a presión reducida para obtener un residuo ámbar gomoso. El residuo se disolvió en agua destilada (5000 mL) y la solución resultante se lavó con éter dietílico (2 x 1000 mL) para eliminar las impurezas neutras. La solución ácida se trató con hidróxido sódico sólido (400 g, 10.00 mol) hasta pH básico fuerte (pH = 11). La mezcla acuosa resultante se extrajo con diclorometano (2 x 1000 mL, a continuación 2 x 500 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio anhidro). Tras filtrar y eliminar el solvente a presión reducida, se obtuvo un jarabe ámbar espeso. El residuo se secó posteriormente al alto vacío para obtener la amina desprotegida cruda (880.9 g, 107.2% del rendimiento teórico). 1H RMN (300 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 8.64 (d, *J*=3.79 Hz, 1H) 7.57 (td, *J*=7.69, 1.90 Hz, 1H) 7.05 - 7.30 (m, 7H) 4.48 (s, 1H) 1.47 (s a, 2H) 1.36 (s, 3H) 1.25 (s, 3H). MS: m/z 227.

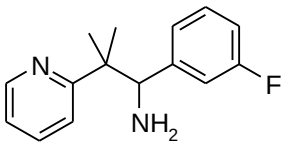
Preparación: Sal fumarato de (*S*)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina



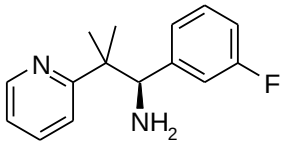
Se disolvió (*S*)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina (821.7 g, 3.63 mol) en metanol (5000 mL) para obtener una solución naranja rojiza. La solución se trató con carbón decolorante Norit (50 g) y se agitó a reflujo suave durante 2 horas. La solución caliente se filtró a través de una lecho de Celite, para obtener un filtrado amarillo claro. El residuo de carbón retenido en el filtro se lavó además con metanol caliente (2 x 1000 mL) y los líquidos de lavado se combinaron con el filtrado original. La solución decolorada de **(4)** se trató con ácido fumárico (421.4 g, 3.63 mol), que se añadió como un sólido seco en un periodo de 5 minutos. La solución se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se concentró a presión reducida para eliminar la mayor parte del metanol (6000 mL eliminados). El jarabe ámbar espeso resultante se diluyó gradualmente agitando vigorosamente con éter dietílico (7000 mL) hasta que comenzó a cristalizar. La mezcla se agitó vigorosamente hasta que se formó una cosecha buena de cristales. La mezcla se diluyó además con más éter dietílico (2000 mL, volumen total de 9000 mL) con agitación vigorosa para completar la cristalización. Los cristales se separaron mediante filtración con succión y se recogieron exentos de aguas madres. Los cristales se volvieron a suspender en una mezcla 9:1 de éter dietílico/metanol (2000 mL) y se agitaron vigorosamente durante varios minutos, posteriormente se volvieron a filtrar y se recogieron secos. El proceso se repitió por segunda vez. Los cristales blancos obtenidos de este tratamiento se secaron al vacío hasta que su peso fue constante a 60 °C para obtener la sal fumarato de (*S*)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina (1179.3 g, 95% de rendimiento). 1H RMN (300 MHz, *DMSO-d 6*) δ ppm 9.19 (s a, 3H) 8.62 (d, *J*=3.37 Hz, 1H) 7.71 (td, *J*=7.80, 1.69 Hz, 1H) 7.17 - 7.39 (m, 5H) 6.94 - 7.17 (m, 2H) 6.51 (s, 2H) 4.64 (s, 1H) 1.35 (s, 3H) 1.26 (s, 3H). ^{13}C RMN

(75 MHz, *DMSO-d 6*): δ ppm 23.7, 25.7, 43.8, 62.7, 121.3, 122.3, 128.0, 128.1, 128.6, 135.5, 137.4, 137.8, 148.7, 164.9, 168.3. MS: m/z 227.

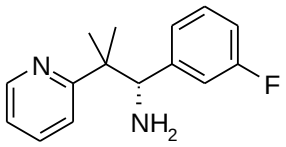
Ejemplo 3: La (*S*)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina se preparó partiendo de 2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina racémica utilizando cromatografía SFC quiral. Este aceite se disolvió en acetato de isopropilo y se añadió una solución 5-6 N de HCl en alcohol isopropílico. La mezcla se concentró y se lavó con éter para obtener 4 como un sólido blanco. p.f. = 188 °C. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 1.59 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 5.09 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.38-7.40 (m, 3H), 8.00 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.56 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H). MS: *m/z* 227.



Ejemplo 4: La 1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina se preparó de acuerdo con el método 2 utilizando 3-fluorobenzaldehído en lugar de benzaldehído. La base libre se disolvió en EtOAc y se añadió una solución de ácido fumárico (1.0 eq) en MeOH. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se lavó con Et_2O/hexanos (1:1), se separó por filtración y se secó al aire. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.19 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 4.48 (s, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.85-6.95 (m, 2H), 7.01 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.18-7.34 (m, 3H), 7.64-7.77 (m, 1H), 8.59 (d, J=3.8 Hz, 1H). MS: m/z 245.



Ejemplo 5: La (*R*)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina se preparó partiendo de 1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina racémica utilizando cromatografía SFC quiral. La base libre se disolvió en EtOAc y se añadió una solución de ácido fumárico (1.0 eq) en MeOH. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se lavó con Et_2O/hexanos (1:1), se separó por filtración y se secó al aire. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.19 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 4.48 (s, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.85-6.95 (m, 2H), 7.01 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.18-7.34 (m, 3H), 7.64-7.77 (m, 1H), 8.59 (d, J=3.8 Hz, 1H). MS: m/z 245.



Ejemplo 6: La (*S*)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina se preparó partiendo de 1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina racémica utilizando cromatografía SFC quiral. La base libre se disolvió en EtOAc y se añadió una solución de ácido fumárico (1.0 eq) en MeOH. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se lavó con Et_2O/hexanos (1:1), se separó por filtración y se secó al aire. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.19 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 4.48 (s, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.85-6.95 (m, 2H), 7.01 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.18-7.34 (m, 3H), 7.64-7.77 (m, 1H), 8.59 (d, J=3.8 Hz, 1H). MS: m/z 245.

Evaluación biológica

La actividad antagonista de NMDA se puede evaluar *in vitro* estudiando la capacidad de un compuesto para inhibir la

unión del antagonista del receptor 10,11-dihidro-5-metil-5*H*-dibenzo[*a*,*d*]-ciclohepten-5,10-imina (MK801) al receptor. El método fue descrito por Foster y Wong, Br. J. Pharmacol. 91, 403-409 (1987).

Los valores de CI_{50} de los ejemplos 1-6 se exponen en la Tabla 1.

Tabla 1

Compuesto del ejemplo #	Unión de MK801 CI_{50} (uM)
Ejemplo 1	12
Ejemplo 2	6.4
Ejemplo 3	35
Ejemplo 4	3.3
Ejemplo 5	5.5
Ejemplo 6	25

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

TRADUCCION OFICIAL No. 2011-10-04-560

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

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 Elizabeth Ann Ashton
3. actuando como Notario Público del Estado de Delaware
4. lleva el sello/estampilla de Elizabeth Ann Ashton, Notario Público, Delaware

Certificado

5. en Dover, Delaware
6. el día dos de septiembre, A.D. de 2011
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
8. No. 0449965
9. Sello/Estampilla
   Secretario de Estado Delaware
10. Firma: (ilegible)
    Secretario de Estado

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
[illegible] DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2001 OCT -5 A 11:42

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

[illegible]
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

098076

anita escobar

[illegible]

Sello

El Estado de Maryland

Oficina del Secretario de Estado

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 Loretta E. Knight
3. actuando como Secretario del Tribunal del Circuito para el Condado de Montgomery
4. lleva el sello/estampilla del Tribunal del Circuito para el Condado de Montgomery

Certificado

5. en Anápolis, Maryland
6. el día 13 de septiembre de 2011
7. por El Secretario de Estado de Maryland
8. No. 289937
9. Sello

   Sello de la Oficina del Secretario de Estado de Maryland

10. Firma: (ilegible)

    Secretario de Estado

TRADUCTORA OFICIAL
RES 2177/89 MINJUSTICIA

[illegible] ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2011 OCT -5 A 11:42

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

DECLARACION
DE RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

098077

anta escoba

Sello Estado de Maryland, Condado de Baltimore, a saber:

Yo, JULIE L. ENSOR, Secretario del Tribunal del Circuito para el Condado de Baltimore, Maryland, un tribunal de registro, por el presente certifico que Karen A. Brice era un Notario Público nombrado y calificado comenzando el día 08/29/2008.

En testimonio de lo cual, he colocado mi firma y el sello del tribunal este día 8 de Septiembre de 2011.

(firma: ilegible)
Secretario del Tribunal del Circuito para el Condado de Baltimore, Maryland

Sello Notarial

Traspaso de la invención llamada COMPUESTOS ETAMINICOS Y SU USO PARA TRATAR LA DEPRESION, documento escrito en inglés y en español.

Yo, ELIZABETH ASHTON, un Notario Público debidamente autorizado de 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, Estados Unidos de América, por el presente CERTIFICO la autenticidad de la firma (s) de GRYTE, David identificado ante mí.

(firma: ilegible)
Notario Público
(Firma y Sello)

ELIZABETH ANN ASHTON
Notario Público
Estado de Delaware
Mi Nombramiento Expira el
22 de octubre de 2014

AZ Ref: 103545-1P CO/NS

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Yo, ELIZABETH ASHTON, un Notario Público residente en 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, Estados Unidos de América, por el presente CERTIFICO la autenticidad de la firma(s) de GRYTE, David identificado ante mí.

CERTIFICO que el signatario del documento anterior actuó en su calidad de signatario autorizado de AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, Estados Unidos de América.

CERTIFICO que AstraZeneca Pharmaceuticals LP está debidamente constituida, está actualmente en existencia, y que el propósito para el cual se otorga el documento anterior está dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

CERTIFICO que el signatario del documento anterior tenía la autoridad para suscribirlo como el representante legítimo de AstraZeneca Pharmaceuticals LP.

He confirmado lo anterior investigando lo siguiente:

1. Certificado de Constitución de AstraZeneca Pharmaceuticals LP
2. Un poder nombrando a GRYTE, David para firmar documentos en nombre de AstraZeneca Pharmaceuticals LP

Firmado: (ilegible)
El 26 de agosto de 2011

(firma: ilegible)
Notario Público

ELIZABETH ANN ASHTON
Notario Público
Estado de Delaware
Mi Nombramiento Expira el
22 de octubre de 2014

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 4 de octubre de 2011, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

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

(JLL.CCO: 314379.DOC v.1)4

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Elizabeth Ann Ashton

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

4. bears the seal/stamp of Elizabeth Ann Ashton, Notary Public, Delaware

Certified

5. at Dover, Delaware

6. the second day of September, A.D. 2011

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0449965

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Secretary of State

The State of Maryland

Office of the Secretary of State

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
   This public document
2. has been signed by **Loretta E. Knight**
3. acting in the capacity of **Clerk of the Circuit Court for Montgomery County**
4. bears the seal/stamp of the **Circuit Court for Montgomery County**

Certified

5. at Annapolis, Maryland
6. the **13th day of September, 2011**
7. by The Secretary of State of Maryland
8. No. 289937
9. Seal
10. Signature

Secretary of State

State of Maryland, Baltimore County, to-wit:

I, JULIE L. ENSOR , Clerk of the Circuit Court for Baltimore County, Maryland, a court of record, do hereby certify that **KAREN A. BRICE** , was a commissioned/appointed and qualified a Notary Public commencing on **08/29/2008** . In Testimony

Whereof, I have hereunto set my hand and affixed the seal of the Court this 8th day of September , 2011 .

Julie L. Ensor

Clerk of the Circuit Court For Baltimore County, Maryland

ASSIGNMENT

The undersigned,

ERNST, Glen, E. a US citizen

domiciled in c/o AstraZeneca Intellectual Property, AstraZeneca R&D Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, United States of America

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

ETHANAMINE COMPOUNDS AND THEIR USE FOR TREATING DEPRESSION

I state as well that I have assigned, by virtue of my contract of employment, my entire right title and interest without reservations or limitation to AstraZeneca Pharmaceuticals LP a corporation organized and existing under the laws of Delaware and domiciled in 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, United States of America (hereinafter referred to as " AZPLP"). "AZPLP" have assigned without reservations or limitation, legal right, legal title and legal interest 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.

GLEN E ERNST

.....

TRASPASO

abajo firmado

ERNST, Glen, E. un ciudadano de Estados Unidos de América

domiciliado en

c/o AstraZeneca Intellectual Property, AstraZeneca R&D Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, Estados Unidos de América

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor de.

COMPUESTOS ETANAMÍNICOS Y SU USO PARA TRATAR LA DEPRESIÓN

Declar asimismo que ced y transf sin reserva ni limitación, a favor de la sociedad

Declaro asimismo que he traspasado, en virtud de mi contrato de empleo, todo mi derecho título e interés sin reserva o limitación a AstraZeneca Pharmaceuticals LP una sociedad constituida y existente bajo las leyes de Delaware y domiciliada en 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, Estados Unidos de América (en adelante llamada "AZPLP"). "AZPLP" ha traspaso sin reserva o limitación el derecho título e interés legal en favor de:

AstraZeneca AB una sociedad constituida y existente bajo las 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.

.....

GRYTE, David
Authorised Signatory
AstraZeneca Pharmaceuticals LP

AZ Ref: 103545-1PCO/NG

I, ELIZABETH ASHTON a duly authorised Notary Public of 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, United States of America do hereby CERTIFY the authenticity of the signature(s) of GRYTE, David identified before me.

Elizabeth Ashton

Notary Public
(Signature and Seal)

ELIZABETH ANN ASHTON
NOTARY PUBLIC
STATE OF DELAWARE
MY COMMISSION EXPIRES
October 22, 2014

AZ Ref: 103545-1P CO/NS

NOTARIAL CERTIFICATE (COMPANY)

I, ELIZABETH ASHTON, a Notary Public residing at 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, United States of America do hereby CERTIFY the authenticity of the signature of GRYTE David identified before me.

I CERTIFY that the signatory of the foregoing document acted in their capacity as an authorised signatory of AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, United States of America.

I CERTIFY that AstraZeneca Pharmaceuticals LP is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the foregoing document is granted are within the scope of its corporate purposes.

I CERTIFY that the signatory of the foregoing document had the authority to execute it as the lawful representative of AstraZeneca Pharmaceuticals LP

I have confirmed the above by investigation of the following:

1. Certificate of Incorporation of AstraZeneca Pharmaceuticals LP
2. A power of attorney appointing GRYTE, David to sign documents on behalf of AstraZeneca Pharmaceuticals LP

Signed: _____

On 26th Of August 2011

Elizabeth Ashton
Notary Public

ELIZABETH ANN ASHTON
NOTARY PUBLIC
STATE OF DELAWARE
MY COMMISSION EXPIRES
October 22, 2014

TRADUCCION OFICIAL No. 2011-10-04-561

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

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 Elizabeth Ann Ashton
3. actuando como Notario Público del Estado de Delaware
4. lleva el sello/estampilla de Elizabeth Ann Ashton, Notario Público, Delaware

Certificado

5. en Dover, Delaware
6. el día dos de septiembre, A.D. de 2011
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
8. No. 0449968
9. Sello/Estampilla

   Secretario de Estado Delaware

10. Firma: (ilegible)

    Secretario de Estado

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
[illegible] ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
-5 A 11:42
SECRETARIA DE RELACIONES
BOGOTA D.C.

098084

{JLLCCO: 314392.DOC v.1}

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2011 OCT -5 A 11:42

DEPTO. DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO TIENE
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

098074
anita escobar

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 Maria Capello
3. actuando como Notario Público
4. en el Estado de Connecticut para el término entre el 2 de octubre de 2006 y el 31 de octubre de 2011

Certificado

5. en Hartford, Connecticut
6. el día 7 de septiembre de 2011
7. por Denise W. Merrill, Secretario de Estado de Connecticut
8. No. 2011-8619
9. Sello
   Sello del Estado de Connecticut
10. Firma: (ilegible)
    Secretario de Estado

Traspaso de la invención llamada COMPUESTOS ETAMINICOS Y SU USO PARA TRATAR LA DEPRESION, documento escrito en inglés y en español.

Maria Cepello
Notario Público, Estado de Connecticut
Acct. No. 146387
El Nombramiento Expira: 10/31/11

(firma: ilegible) 8 / 24 / 11

AZ Ref: 103545-1P CO/NS

Yo, ELIZABETH ASHTON, un Notario Público debidamente autorizado de 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, Estados Unidos de América, por el presente CERTIFICO la autenticidad de la firma (s) de GRYTE, David identificado ante mí.

ELIZABETH ANN ASHTON
Notario Público
Estado de Delaware
Mi Nombramiento Expira el
22 de octubre de 2014

(firma: ilegible)
Notario Público
(Firma y Sello)

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
[illegible] ESCOBAR DE TAMAYO

{JLLCCO: 314392.DOC v.1}2

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2011 OCT -5 A 11:42

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

098075

anita escalas

AZ Ref: 103545-1P CO/NS

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Yo, ELIZABETH ASHTON, un Notario Público residente en 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, Estados Unidos de América, por el presente CERTIFICO la autenticidad de la firma(s) de GRYTE, David identificado ante mí.

CERTIFICO que el signatario del documento anterior actuó en su calidad de signatario autorizado de AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, Estados Unidos de América.

CERTIFICO que AstraZeneca Pharmaceuticals LP está debidamente constituida, está actualmente en existencia, y que el propósito para el cual se otorga el documento anterior está dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

CERTIFICO que el signatario del documento anterior tenía la autoridad para suscribirlo como el representante legítimo de AstraZeneca Pharmaceuticals LP.

He confirmado lo anterior investigando lo siguiente:

1. Certificado de Constitución de AstraZeneca Pharmaceuticals LP
2. Un poder nombrando a GRYTE, David para firmar documentos en nombre de AstraZeneca Pharmaceuticals LP

Firmado: (ilegible)
El 26 de agosto de 2011

(firma: ilegible)
Notario Público

ELIZABETH ANN ASHTON
Notario Público
Estado de Delaware
Mi Nombramiento Expira el
22 de octubre de 2014

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 4 de octubre de 2011, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

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

(JLLCCO: 314392.DOC v.1)3

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Elizabeth Ann Ashton

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

4. bears the seal/stamp of Elizabeth Ann Ashton, Notary Public, Delaware

Certified

5. at Dover, Delaware

6. the second day of September, A.D. 2011

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0449968

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Secretary of State

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: The United States of America

THIS PUBLIC DOCUMENT

2. has been signed by **MARIA CAPELLO**

3. acting in the capacity of **NOTARY PUBLIC**

4. in the State of Connecticut for the term of **October 2, 2006 to October 31, 2011**

CERTIFIED

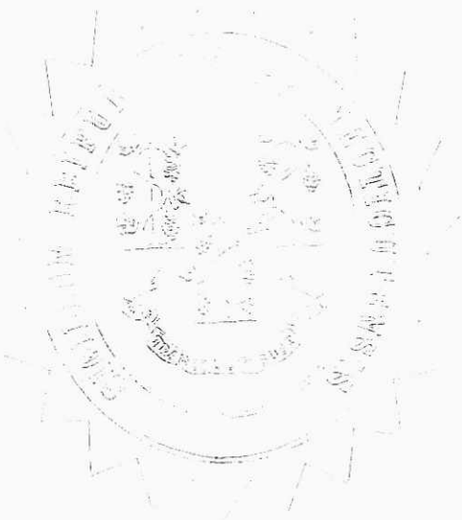
5. at Hartford, Connecticut

6. on **September 7, 2011**

7. by **DENISE W. MERRILL,** Secretary of the State of Connecticut

8. Number : **2011-8619**

9. Seal :



10. Signature

Secretary of the State

ASSIGNMENT

The undersigned,

BALESTRA Michael a US citizen

domiciled in c/o AstraZeneca Intellectual Property, AstraZeneca R&D Wilmington, P.O. Box 15437, 1800 Concord Pike, Wilmington, Delaware 19850-5437, United States

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

ETHANAMINE COMPOUNDS AND THEIR USE FOR TREATING DEPRESSION

I state as well that I/we have assigned, by virtue of my contract of employment, my entire right title and interest without reservations or limitation to AstraZeneca Pharmaceuticals LP a corporation organized and existing under the laws of Delaware and domiciled in 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, DE 19850-5437, United States (hereinafter referred to as "AZPLP"). "AZPLP" has assigned without reservations or limitation, legal right, legal title and legal interest 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.

8/24/2011

BALESTRA, Michael

Maria Capello
Notary Public, State of Connecticut
Acct. No: 146387
Commission Expires: 10/31/11

Maria Capello 8/24/11

TRASPASO

abajo firmado

BALESTRA Michael un ciudadano de Estados Unidos de América

domiciliado en

c/o AstraZeneca Intellectual Property, AstraZeneca R&D Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, Estados Unidos de América

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor de.

COMPUESTOS ETANAMÍNICOS Y SU USO PARA TRATAR LA DEPRESIÓN

Declar asimismo que ced y transf sin reserva ni limitación, a favor de la sociedad

Declaro asimismo que he traspasado, en virtud de mi contrato de empleo, todo mi derecho título e interés sin reserva o limitación a AstraZeneca Pharmaceuticals LP una sociedad constituida y existente bajo las leyes de Delaware y domiciliada en 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, Estados Unidos de América (en adelante llamada "AZPLP"). "AZPLP" ha traspaso sin reserva o limitación el derecho título e interés legal en favor de:

AstraZeneca AB una sociedad constituida y existente bajo las 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.

8/26/11

GRYTE, David
Authorised Signatory
AstraZeneca Pharmaceuticals LP

AZ Ref: 103545-1F CO/NS

I, ELIZABETH ASHTON a duly authorised Notary Public of 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, United States of America do hereby CERTIFY the authenticity of the signature(s) of GRYTE, David identified before me.

Elizabeth Ashton

Notary Public
(Signature and Seal)

ELIZABETH ANN ASHTON
NOTARY PUBLIC
STATE OF DELAWARE
MY COMMISSION EXPIRES
October 22, 2014

AZ Ref: 103545-1P CO/NS

NOTARIAL CERTIFICATE (COMPANY)

I, ELIZABETH ASHTON, a Notary Public residing at 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, United States of America do hereby CERTIFY the authenticity of the signature of GRYTE David identified before me.

I CERTIFY that the signatory of the foregoing document acted in their capacity as an authorised signatory of AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, United States of America.

I CERTIFY that AstraZeneca Pharmaceuticals LP is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the foregoing document is granted are within the scope of its corporate purposes.

I CERTIFY that the signatory of the foregoing document had the authority to execute it as the lawful representative of AstraZeneca Pharmaceuticals LP

I have confirmed the above by investigation of the following:

1. Certificate of Incorporation of AstraZeneca Pharmaceuticals LP
2. A power of attorney appointing GRYTE, David to sign documents on behalf of AstraZeneca Pharmaceuticals LP

Signed: _____

On 26th Of August 2011

Elizabeth Ashton
Notary Public

ELIZABETH ANN ASHTON
NOTARY PUBLIC
STATE OF DELAWARE
MY COMMISSION EXPIRES
October 22, 2014

TRADUCCION OFICIAL No. 2011-10-04-562

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

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 Elizabeth Ann Ashton
3. actuando como Notario Público del Estado de Delaware
4. lleva el sello/estampilla de Elizabeth Ann Ashton, Notario Público, Delaware

Certificado

5. en Dover, Delaware
6. el día dos de septiembre, A.D. de 2011
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
8. No. 0449969
9. Sello/Estampilla — 10. Firma: (ilegible)

   Secretario de Estado Delaware — Secretario de Estado

Traspaso de la invención llamada COMPUESTOS ETAMINICOS Y SU USO PARA TRATAR LA DEPRESION, documento escrito en inglés y en español.

AZ Ref: 103545-1P CO/NS

Yo, ELIZABETH ASHTON, un Notario Público debidamente autorizado de 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, Estados Unidos de América, por el presente CERTIFICO la autenticidad de la firma (s) de MCCAULEY, John P. y GRYTE David identificados ante mí.

ELIZABETH ANN ASHTON Notario Público Estado de Delaware Mi Nombramiento Expira el 22 de octubre de 2014

(firma: ilegible)

Notario Público

(Firma y Sello)

TRADUCTORA OFICIAL

AES 2177/89 MINJUSTICIA

ESCOBAR DE TAMAYO

{JLI.CCO: 314402.DOC v.1}

AZ Ref: 103545-1P CO/NS

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Yo, ELIZABETH ASHTON, un Notario Público residente en 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, Estados Unidos de América, por el presente CERTIFICO la autenticidad de la firma(s) de GRYTE, David identificado ante mí.

CERTIFICO que el signatario del documento anterior actuó en su calidad de signatario autorizado de AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, Estados Unidos de América.

CERTIFICO que AstraZeneca Pharmaceuticals LP está debidamente constituida, está actualmente en existencia, y que el propósito para el cual se otorga el documento anterior está dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

CERTIFICO que el signatario del documento anterior tenía la autoridad para suscribirlo como el representante legítimo de AstraZeneca Pharmaceuticals LP.

He confirmado lo anterior investigando lo siguiente:

1. Certificado de Constitución de AstraZeneca Pharmaceuticals LP
2. Un poder nombrando a GRYTE, David para firmar documentos en nombre de AstraZeneca Pharmaceuticals LP

Firmado: (ilegible)
El 26 de agosto de 2011

(firma: ilegible)
Notario Público

ELIZABETH ANN ASHTON
Notario Público
Estado de Delaware
Mi Nombramiento Expira el
22 de octubre de 2014

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 4 de octubre de 2011, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

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

(JLLCCO: 314402.DOC v.1)2

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Elizabeth Ann Ashton

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

4. bears the seal/stamp of Elizabeth Ann Ashton, Notary Public, Delaware

Certified

5. at Dover, Delaware

6. the second day of September, A.D. 2011

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0449969

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Secretary of State

ASSIGNMENT

The undersigned,

MCCAULEY, John, P. a US citizen

domiciled in c/o AstraZeneca Intellectual Property, AstraZeneca R&D Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, United States of America

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

ETHANAMINE COMPOUNDS AND THEIR USE FOR TREATING DEPRESSION

I state as well that I have assigned, by virtue of my contract of employment, my entire right title and interest without reservations or limitation to AstraZeneca Pharmaceuticals LP a corporation organized and existing under the laws of Delaware and domiciled in 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, United States of America (hereinafter referred to as " AZPLP"). "AZPLP" have assigned without reservations or limitation, legal right, legal title and legal interest 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.

MCCAULEY, John, P.

TRASPASO

abajo firmado

MCCAULEY, John, P. un ciudadano de Estados Unidos de América

domiciliado en

c/o AstraZeneca Intellectual Property, AstraZeneca R&D Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, Estados Unidos de América

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor de.

COMPUESTOS ETANAMÍNICOS Y SU USO PARA TRATAR LA DEPRESIÓN

Declar asimismo que ced y transf sin reserva ni limitación, a favor de la sociedad

Declaro asimismo que he traspasado, en virtud de mi contrato de empleo, todo mi derecho título e interés sin reserva o limitación a AstraZeneca Pharmaceuticals LP una sociedad constituida y existente bajo las leyes de Delaware y domiciliada en 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, Estados Unidos de América (en adelante llamada "AZPLP"). "AZPLP" ha traspaso sin reserva o limitación el derecho título e interés legal en favor de:

AstraZeneca AB una sociedad constituida y existente bajo las 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.

GRYTE, David
Authorised Signatory
AstraZeneca Pharmaceuticals LP

AZ Ref: 103545-1P CO/NS

I, ELIZABETH ASHTON a duly authorised Notary Public of 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, United States of America do hereby CERTIFY the authenticity of the signature(s) of MCCAULEY, John, P. and GRYTE, David identified before me.

Elizabeth Ashton

Notary Public
(Signature and Seal)

ELIZABETH ANN ASHTON
NOTARY PUBLIC
STATE OF DELAWARE
MY COMMISSION EXPIRES
October 22, 2014

NOTARIAL CERTIFICATE (COMPANY)

I, ELIZABETH ASHTON, a Notary Public residing at 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, United States of America do hereby CERTIFY the authenticity of the signature of GRYTE David identified before me.

I CERTIFY that the signatory of the foregoing document acted in their capacity as an authorised signatory of AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, United States of America.

I CERTIFY that AstraZeneca Pharmaceuticals LP is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the foregoing document is granted are within the scope of its corporate purposes.

I CERTIFY that the signatory of the foregoing document had the authority to execute it as the lawful representative of AstraZeneca Pharmaceuticals LP

I have confirmed the above by investigation of the following:

1. Certificate of Incorporation of AstraZeneca Pharmaceuticals LP
2. A power of attorney appointing GRYTE, David to sign documents on behalf of AstraZeneca Pharmaceuticals LP

Signed: _____

On 2nd Of August 2011

Elizabeth Ashton
Notary Public

ELIZABETH ANN ASHTON
NOTARY PUBLIC
STATE OF DELAWARE
MY COMMISSION EXPIRES
October 22, 2014

TRADUCCION OFICIAL No. 2011-10-04-563
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

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 Elizabeth Ann Ashton
3. actuando como Notario Público del Estado de Delaware
4. lleva el sello/estampilla de Elizabeth Ann Ashton, Notario Público, Delaware

Certificado

5. en Dover, Delaware
6. el día dos de septiembre, A.D. de 2011
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
8. No. 0449967
9. Sello/Estampilla
   Secretario de Estado Delaware
10. Firma: (ilegible)
    Secretario de Estado

Traspaso de la invención llamada COMPUESTOS ETAMINICOS Y SU USO PARA TRATAR LA DEPRESION, documento escrito en inglés y en español.

AZ Ref: 103545-1P CO/NS

Yo, ELIZABETH ASHTON, un Notario Público debidamente autorizado de 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, Estados Unidos de América, por el presente CERTIFICO la autenticidad de la firma(s) de BERNSTEIN, Peter y GRYTE David identificados ante mí.

ELIZABETH ANN ASHTON Notario Público Estado de Delaware Mi Nombramiento Expira el 22 de octubre de 2014

(firma: ilegible)
Notario Público
(Firma y Sello)

TRADUCTORA OFICIAL
2177/89 MINJUSTICIA
ESCOBAR DE TAMAYO

{JLLCCO: 314406.DOC v.1}

AZ Ref: 103545-1P CO/NS

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Yo, ELIZABETH ASHTON, un Notario Público residente en 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, Estados Unidos de América, por el presente CERTIFICO la autenticidad de la firma(s) de GRYTE, David identificado ante mí.

CERTIFICO que el signatario del documento anterior actuó en su calidad de signatario autorizado de AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, Estados Unidos de América.

CERTIFICO que AstraZeneca Pharmaceuticals LP está debidamente constituida, está actualmente en existencia, y que el propósito para el cual se otorga el documento anterior está dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

CERTIFICO que el signatario del documento anterior tenía la autoridad para suscribirlo como el representante legítimo de AstraZeneca Pharmaceuticals LP.

He confirmado lo anterior investigando lo siguiente:

1. Certificado de Constitución de AstraZeneca Pharmaceuticals LP
2. Un poder nombrando a GRYTE, David para firmar documentos en nombre de AstraZeneca Pharmaceuticals LP

Firmado: (ilegible)
El 26 de agosto de 2011

(firma: ilegible)
Notario Público

ELIZABETH ANN ASHTON
Notario Público
Estado de Delaware
Mi Nombramiento Expira el
22 de octubre de 2014

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 4 de octubre de 2011, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

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

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Elizabeth Ann Ashton

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

4. bears the seal/stamp of Elizabeth Ann Ashton, Notary Public, Delaware

Certified

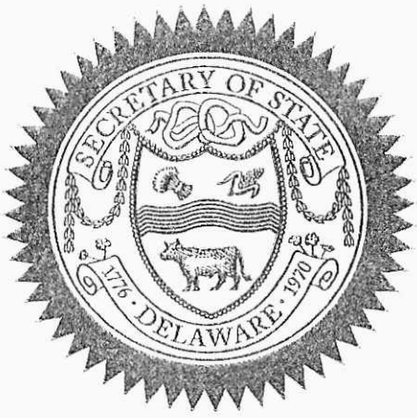
5. at Dover, Delaware

6. the second day of September, A.D. 2011

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0449967

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Secretary of State

ASSIGNMENT

The undersigned,

BERNSTEIN, Peter a US citizen

domiciled in c/o AstraZeneca Intellectual Property, AstraZeneca R&D Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, United States of America

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

ETHANAMINE COMPOUNDS AND THEIR USE FOR TREATING DEPRESSION

I state as well that I have assigned, by virtue of my contract of employment, my entire right title and interest without reservations or limitation to AstraZeneca Pharmaceuticals LP a corporation organized and existing under the laws of Delaware and domiciled in 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, United States of America (hereinafter referred to as " AZPLP"). "AZPLP" have assigned without reservations or limitation, legal right, legal title and legal interest 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.

BERNSTEIN Peter

TRASPASO

abajo firmado

BERNSTEIN, Peter un ciudadano de Estados Unidos de América

domiciliado en

c/o AstraZeneca Intellectual Property, AstraZeneca R&D Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, Estados Unidos de América

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor de.

COMPUESTOS ETANAMÍNICOS Y SU USO PARA TRATAR LA DEPRESIÓN

Declar asimismo que ced y transf sin reserva ni limitación, a favor de la sociedad

Declaro asimismo que he traspasado, en virtud de mi contrato de empleo, todo mi derecho título e interés sin reserva o limitación a AstraZeneca Pharmaceuticals LP una sociedad constituida y existente bajo las leyes de Delaware y domiciliada en 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, Estados Unidos de América (en adelante llamada "AZPLP"). "AZPLP" ha traspaso sin reserva o limitación el derecho título e interés legal en favor de:

AstraZeneca AB una sociedad constituida y existente bajo las 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.

GRYTE, David
Authorised Signatory
AstraZeneca Pharmaceuticals LP

AZ Ref: 103545-1P CO/NS

I, ELIZABETH ASHTON a duly authorised Notary Public of 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, United States of America do hereby CERTIFY the authenticity of the signature(s) of BERNSTEIN, Peter and GRYTE, David identified before me.

Elizabeth Ashton

Notary Public
(Signature and Seal)

ELIZABETH ANN ASHTON
NOTARY PUBLIC
STATE OF DELAWARE
MY COMMISSION EXPIRES
October 22, 2014

NOTARIAL CERTIFICATE (COMPANY)

I, ELIZABETH ASHTON, a Notary Public residing at 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, United States of America do hereby CERTIFY the authenticity of the signature of GRYTE David identified before me.

I CERTIFY that the signatory of the foregoing document acted in their capacity as an authorised signatory of AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, United States of America.

I CERTIFY that AstraZeneca Pharmaceuticals LP is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the foregoing document is granted are within the scope of its corporate purposes.

I CERTIFY that the signatory of the foregoing document had the authority to execute it as the lawful representative of AstraZeneca Pharmaceuticals LP

I have confirmed the above by investigation of the following:

1. Certificate of Incorporation of AstraZeneca Pharmaceuticals LP
2. A power of attorney appointing GRYTE, David to sign documents on behalf of AstraZeneca Pharmaceuticals LP

Signed: _____

On 22 Of August 2011

Elizabeth Ashton
Notary Public

ELIZABETH ANN ASHTON
NOTARY PUBLIC
STATE OF DELAWARE
MY COMMISSION EXPIRES
October 22, 2014

TRADUCCION OFICIAL No. 2011-10-04-564

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

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 Elizabeth Ann Ashton
3. actuando como Notario Público del Estado de Delaware
4. lleva el sello/estampilla de Elizabeth Ann Ashton, Notario Público, Delaware

Certificado

5. en Dover, Delaware
6. el día dos de septiembre, A.D. de 2011
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
8. No. 0449966
9. Sello/Estampilla
   Secretario de Estado Delaware
10. Firma: (ilegible)
    Secretario de Estado

Traspaso de la invención llamada COMPUESTOS ETAMINICOS Y SU USO PARA TRATAR LA DEPRESION, documento escrito en inglés y en español.

AZ Ref: 103545-1P CO/NS

Yo, ELIZABETH ASHTON, un Notario Público debidamente autorizado de 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, Estados Unidos de América, por el presente CERTIFICO la autenticidad de la firma(s) de FRIETZE, William y GRYTE David identificados ante mí.

ELIZABETH ANN ASHTON
Notario Público
Estado de Delaware
Mi Nombramiento Expira el
22 de octubre de 2014

(firma: ilegible)
Notario Público
(Firma y Sello)

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

{JLLCCO: 314409.DOC v.1}

AZ Ref: 103545-1P CO/NS

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Yo, ELIZABETH ASHTON, un Notario Público residente en 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, Estados Unidos de América, por el presente CERTIFICO la autenticidad de la firma(s) de GRYTE, David identificado ante mí.

CERTIFICO que el signatario del documento anterior actuó en su calidad de signatario autorizado de AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, Estados Unidos de América.

CERTIFICO que AstraZeneca Pharmaceuticals LP está debidamente constituida, está actualmente en existencia, y que el propósito para el cual se otorga el documento anterior está dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

CERTIFICO que el signatario del documento anterior tenía la autoridad para suscribirlo como el representante legítimo de AstraZeneca Pharmaceuticals LP.

He confirmado lo anterior investigando lo siguiente:

1. Certificado de Constitución de AstraZeneca Pharmaceuticals LP
2. Un poder nombrando a GRYTE, David para firmar documentos en nombre de AstraZeneca Pharmaceuticals LP

Firmado: (ilegible)
El 26 de agosto de 2011

(firma: ilegible)
Notario Público

ELIZABETH ANN ASHTON
Notario Público
Estado de Delaware
Mi Nombramiento Expira el
22 de octubre de 2014

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 4 de octubre de 2011, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

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

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Elizabeth Ann Ashton

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

4. bears the seal/stamp of Elizabeth Ann Ashton, Notary Public, Delaware

Certified

5. at Dover, Delaware

6. the second day of September, A.D. 2011

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0449966

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Secretary of State

ASSIGNMENT

The undersigned,

FRITZE, William a US citizen

domiciled in c/o AstraZeneca Intellectual Property, AstraZeneca R&D Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, United States of America

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

ETHANAMINE COMPOUNDS AND THEIR USE FOR TREATING DEPRESSION

I state as well that I have assigned, by virtue of my contract of employment, my entire right title and interest without reservations or limitation to AstraZeneca Pharmaceuticals LP a corporation organized and existing under the laws of Delaware and domiciled in 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, United States of America (hereinafter referred to as " AZPLP"). "AZPLP" have assigned without reservations or limitation, legal right, legal title and legal interest 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.

FRIETZE, William

TRASPASO

abajo firmado

FRITZE, William un ciudadano de Estados Unidos de América

domiciliado en

c/o AstraZeneca Intellectual Property, AstraZeneca R&D Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, Estados Unidos de América

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor de.

COMPUESTOS ETANAMÍNICOS Y SU USO PARA TRATAR LA DEPRESIÓN

Declar asimismo que ced y transf sin reserva ni limitación, a favor de la sociedad

Declaro asimismo que he traspasado, en virtud de mi contrato de empleo, todo mi derecho título e interés sin reserva o limitación a AstraZeneca Pharmaceuticals LP una sociedad constituida y existente bajo las leyes de Delaware y domiciliada en 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, Estados Unidos de América (en adelante llamada "AZPLP"). "AZPLP" ha traspaso sin reserva o limitación el derecho título e interés legal en favor de:

AstraZeneca AB una sociedad constituida y existente bajo las 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.

GRYTE, David
Authorised Signatory
AstraZeneca Pharmaceuticals LP

AZ Ref: 103545-1P CO/NS

I, ELIZABETH ASHTON a duly authorised Notary Public of 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, United States of America do hereby CERTIFY the authenticity of the signature(s) of FRIETZE, William and GRYTE, David identified before me.

Elizabeth Ashton

Notary Public
(Signature and Seal)

ELIZABETH ANN ASHTON
NOTARY PUBLIC
STATE OF DELAWARE
MY COMMISSION EXPIRES
October 22, 2014

NOTARIAL CERTIFICATE (COMPANY)

I, ELIZABETH ASHTON, a Notary Public residing at 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, United States of America do hereby CERTIFY the authenticity of the signature of GRYTE David identified before me.

I CERTIFY that the signatory of the foregoing document acted in their capacity as an authorised signatory of AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, United States of America.

I CERTIFY that AstraZeneca Pharmaceuticals LP is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the foregoing document is granted are within the scope of its corporate purposes.

I CERTIFY that the signatory of the foregoing document had the authority to execute it as the lawful representative of AstraZeneca Pharmaceuticals LP

I have confirmed the above by investigation of the following:

1. Certificate of Incorporation of AstraZeneca Pharmaceuticals LP
2. A power of attorney appointing GRYTE, David to sign documents on behalf of AstraZeneca Pharmaceuticals LP

Signed: _____

On 22nd Of August 2011

Elizabeth Ashton
Notary Public

ELIZABETH ANN ASHTON
NOTARY PUBLIC
STATE OF DELAWARE
MY COMMISSION EXPIRES
October 22, 2014

TRADUCCION OFICIAL No. 2011-10-04-566
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

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 Elizabeth Ann Ashton
3. actuando como Notario Público del Estado de Delaware
4. lleva el sello/estampilla de Elizabeth Ann Ashton, Notario Público, Delaware

Certificado

5. en Dover, Delaware
6. el día dos de septiembre, A.D. de 2011
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
8. No. 0449970
9. Sello/Estampilla
   Secretario de Estado Delaware
10. Firma: (ilegible)
    Secretario de Estado

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

{JLLCCO: 314416.DOC v.1}

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por Susan L Silenzi
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de Susan L Silenzi, Notario Público, Condado de Delaware, Mancomunidad de Pennsylvania

Certificado

5. en Harrisburg, Pennsylvania
6. el día 14 de septiembre de 2011
7. por Carol Aichele, Secretario de la Mancomunidad de Pennsylvania
8. No. 201131054
9. Sello/Estampilla
   Secretario de la Mancomunidad de Pennsylvania
10. Firma: (ilegible)
    Carol Aichele

Esta Apostilla certifica exclusivamente la autenticidad de la firma y la competencia de la persona que ha firmado el documento público, y, si es apropiado, la identidad del sello o estampilla que el documento lleva.

Esta Apostilla no certifica el contenido del documento para el cual fue expedido.

Esta Apostilla no es válida para ser usada en ninguna parte dentro de los Estados Unidos de América, sus territorios o posesiones.

TRADUCTORA OFICIAL
[illegible] 2177/89 MINJUSTICIA
[illegible] ESCOBAR DE TAMAYO

Yo, SUSAN L. SILENZI, un Notario Público debidamente autorizado del Condado de Chester, Pennsylvania, Estados Unidos de América, por el presente CERTIFICO la autenticidad de la firma(s) de Lihong SHEN, identificado ante mí.

(firma: ilegible)

Mancomunidad e Pennsylvania

Notario Público

Sello Notarial
Susan L. Silenzi, Notario Público
Radnor Twp., Condado de Delaware
Mi Nombramiento Expira el
11 de octubre de 2013

Sello Notarial

Traspaso de la invención llamada COMPUESTOS ETAMINICOS Y SU USO PARA TRATAR LA DEPRESION, documento escrito en inglés y en español.

AZ Ref: 103545-1P CO/NS

Yo, ELIZABETH ASHTON, un Notario Público debidamente autorizado de 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, Estados Unidos de América, por el presente CERTIFICO la autenticidad de la firma(s) de GRYTE David identificado ante mí.

(firma: ilegible)

ELIZABETH ANN ASHTON
Notario Público
Estado de Delaware
Mi Nombramiento Expira el
22 de octubre de 2014

Notario Público

(Firma y Sello)

AZ Ref: 103545-1P CO/NS

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Yo, ELIZABETH ASHTON, un Notario Público residente en 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, Estados Unidos de América, por el presente CERTIFICO la autenticidad de la firma(s) de GRYTE, David identificado ante mí.

CERTIFICO que el signatario del documento anterior actuó en su calidad de signatario autorizado de AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, Estados Unidos de América.

CERTIFICO que AstraZeneca Pharmaceuticals LP está debidamente constituida, está actualmente en existencia, y que el propósito para el cual se otorga el documento anterior está dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

CERTIFICO que el signatario del documento anterior tenía la autoridad para suscribirlo como el representante legítimo de AstraZeneca Pharmaceuticals LP.

He confirmado lo anterior investigando lo siguiente:

1. Certificado de Constitución de AstraZeneca Pharmaceuticals LP
2. Un poder nombrando a GRYTE, David para firmar documentos en nombre de AstraZeneca Pharmaceuticals LP

Firmado: (ilegible)
El 26 de agosto de 2011

(firma: ilegible)
Notario Público

ELIZABETH ANN ASHTON
Notario Público
Estado de Delaware
Mi Nombramiento Expira el
22 de octubre de 2014

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 4 de octubre de 2011, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

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

(JLLCCO: 314416.DOC v.1)4

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Elizabeth Ann Ashton

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

4. bears the seal/stamp of Elizabeth Ann Ashton, Notary Public, Delaware

Certified

5. at Dover, Delaware

6. the second day of September, A.D. 2011

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0449970

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Secretary of State

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : United States of America
2. This public document has been signed by **SUSAN L SILENZI**
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC
4. bears the seal/stamp SUSAN L SILENZI , NOTARY PUBLIC, DELAWARE COUNTY, COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA

Certified

5. at Harrisburg, Pennsylvania
6. The 14th day of September, 2011
7. by Carol Aichele, Secretary of the Commonwealth of Pennsylvania
8. No: 201131054
9. Seal/Stamp
10. Signature

Carol Aichele

This Apostille only certifies the authenticity of the signature and the capacity of the person who has signed the public document, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp which the public document bears.

This Apostille does not certify the content of the document for which it was issued.

This Apostille is not valid for use anywhere within the United States of America, its territories or possessions.

ASSIGNMENT

The undersigned,

SHEN, Lihong a US citizen

domiciled in c/o AstraZeneca Intellectual Property, AstraZeneca R&D Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, United States of America

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

ETHANAMINE COMPOUNDS AND THEIR USE FOR TREATING DEPRESSION

I state as well that I have assigned, by virtue of my contract of employment, my entire right title and interest without reservations or limitation to AstraZeneca Pharmaceuticals LP a corporation organized and existing under the laws of Delaware and domiciled in 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, United States of America (hereinafter referred to as " AZPLP"). "AZPLP" have assigned without reservations or limitation, legal right, legal title and legal interest 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.

.....

SHEN, Lihong

TRASPASO

abajo firmado

SHEN, Lihong un ciudadano de Estados Unidos de América

domiciliado en

c/o AstraZeneca Intellectual Property, AstraZeneca R&D Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, Estados Unidos de América

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor de.

COMPUESTOS ETANAMÍNICOS Y SU USO PARA TRATAR LA DEPRESIÓN

Declar asimismo que ced y transf sin reserva ni limitación, a favor de la sociedad

Declaro asimismo que he traspasado, en virtud de mi contrato de empleo, todo mi derecho título e interés sin reserva o limitación a AstraZeneca Pharmaceuticals LP una sociedad constituida y existente bajo las leyes de Delaware y domiciliada en 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, Estados Unidos de América (en adelante llamada "AZPLP"). "AZPLP" ha traspaso sin reserva o limitación el derecho título e interés legal en favor de:

AstraZeneca AB una sociedad constituida y existente bajo las 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.

.....

GRYTE, David
Authorised Signatory
AstraZeneca Pharmaceuticals LP

AZ Ref: 103545-1P CO/NS

I, ELIZABETH ASHTON a duly authorised Notary Public of 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, United States of America do hereby CERTIFY the authenticity of the signature(s) of GRYTE, David identified before me.

Elizabeth Ashton

Notary Public
(Signature and Seal)

ELIZABETH ANN ASHTON
NOTARY PUBLIC
STATE OF DELAWARE
MY COMMISSION EXPIRES
October 22, 2014

I, SUSAN L. SILENZI, a duly authorized Notary Public of Chester County, Pennsylvania, United States of America, do hereby CERTIFY the authenticity of the signature of Lihong Shen, identified before me.

Susan L. Silenzi
Notary Public

[SEAL]

COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA
Notarial Seal
Susan L. Silenzi, Notary Public
Radnor Twp., Delaware County
My Commission Expires Oct. 11, 2013
Member, Pennsylvania Association of Notaries

NOTARIAL CERTIFICATE (COMPANY)

I, ELIZABETH ASHTON, a Notary Public residing at 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, United States of America do hereby CERTIFY the authenticity of the signature of GRYTE David identified before me.

I CERTIFY that the signatory of the foregoing document acted in their capacity as an authorised signatory of AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, United States of America.

I CERTIFY that AstraZeneca Pharmaceuticals LP is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the foregoing document is granted are within the scope of its corporate purposes.

I CERTIFY that the signatory of the foregoing document had the authority to execute it as the lawful representative of AstraZeneca Pharmaceuticals LP

I have confirmed the above by investigation of the following:

1. Certificate of Incorporation of AstraZeneca Pharmaceuticals LP
2. A power of attorney appointing GRYTE, David to sign documents on behalf of AstraZeneca Pharmaceuticals LP

Signed: _____

On 26th Of August 2011

Elizabeth Ashton
Notary Public

ELIZABETH ANN ASHTON
NOTARY PUBLIC
STATE OF DELAWARE
MY COMMISSION EXPIRES
October 22, 2014

TRADUCCION OFICIAL No. 2011-10-04-567

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por Sydina R Williams
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de Sydina R Williams, Notario Público, Condado de Filadelfia, Mancomunidad de Pennsylvania

Certificado

5. en Harrisburg, Pennsylvania
6. el día 14 de septiembre de 2011
7. por Carol Aichele, Secretario de la Mancomunidad de Pennsylvania
8. No. 201131055
9. Sello/Estampilla
   Secretario de la Mancomunidad de Pennsylvania
10. Firma: (ilegible)
    Carol Aichele

Esta Apostilla certifica exclusivamente la autenticidad de la firma y la competencia de la persona que ha firmado el documento público, y, si es apropiado, la identidad del sello o estampilla que el documento lleva.

Esta Apostilla no certifica el contenido del documento para el cual fue expedido.

Esta Apostilla no es válida para ser usada en ninguna parte dentro de los Estados Unidos de América, sus territorios o posesiones.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
[illegible] ESCOBAR DE TAMAYO

{JLLCCO: 314426.DOC v.1}

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 Elizabeth Ann Ashton
3. actuando como Notario Público del Estado de Delaware
4. lleva el sello/estampilla de Elizabeth Ann Ashton, Notario Público, Delaware
   Certificado
5. en Dover, Delaware
6. el día dos de septiembre, A.D. de 2011
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
8. No. 0449971
9. Sello/Estampilla
   Secretario de Estado Delaware
10. Firma: (ilegible)
    Secretario de Estado

Traspaso de la invención llamada COMPUESTOS ETAMINICOS Y SU USO PARA TRATAR LA DEPRESION, documento escrito en inglés y en español.

Sello Notarial
Sydina R Williams
Notario Público
Ciudad de Filadelfia, Condado de Filadelfia
Mi Nombramiento Expira el 30 de noviembre de 2011

AZ Ref: 103545-1P CO/NS

Yo, ELIZABETH ASHTON, un Notario Público debidamente autorizado de 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, Estados Unidos de América, por el presente CERTIFICO la autenticidad de la firma(s) de GRYTE David identificado ante mí.

ELIZABETH ANN ASHTON
Notario Público
Estado de Delaware
Mi Nombramiento Expira el
22 de octubre de 2014

(firma: ilegible)
Notario Público
(Firma y Sello)

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

{JLLCCO: 314426.DOC v.1}2

AZ Ref: 103545-1P CO/NS

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Yo, ELIZABETH ASHTON, un Notario Público residente en 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, Estados Unidos de América, por el presente CERTIFICO la autenticidad de la firma(s) de GRYTE, David identificado ante mí.

CERTIFICO que el signatario del documento anterior actuó en su calidad de signatario autorizado de AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, Estados Unidos de América.

CERTIFICO que AstraZeneca Pharmaceuticals LP está debidamente constituida, está actualmente en existencia, y que el propósito para el cual se otorga el documento anterior está dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

CERTIFICO que el signatario del documento anterior tenía la autoridad para suscribirlo como el representante legítimo de AstraZeneca Pharmaceuticals LP.

He confirmado lo anterior investigando lo siguiente:

1. Certificado de Constitución de AstraZeneca Pharmaceuticals LP
2. Un poder nombrando a GRYTE, David para firmar documentos en nombre de AstraZeneca Pharmaceuticals LP

Firmado: (ilegible)
El 22 de agosto de 2011

(firma: ilegible)
Notario Público

ELIZABETH ANN ASHTON
Notario Público
Estado de Delaware
Mi Nombramiento Expira el
22 de octubre de 2014

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 4 de octubre de 2011, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

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

{JLLCCO: 314426.DOC v.1}3

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Elizabeth Ann Ashton

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

4. bears the seal/stamp of Elizabeth Ann Ashton, Notary Public, Delaware

Certified

5. at Dover, Delaware

6. the second day of September, A.D. 2011

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0449971

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Secretary of State

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : United States of America
2. This public document has been signed by **SYDINA R WILLIAMS**
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC
4. bears the seal/stamp SYDINA R WILLIAMS , NOTARY PUBLIC, PHILADELPHIA COUNTY, COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA

Certified

5. at Harrisburg, Pennsylvania
6. The 14th day of September, 2011
7. by Carol Aichele, Secretary of the Commonwealth of Pennsylvania
8. No: 201131055
9. Seal/Stamp
10. Signature

Carol Aichele

Carol Aichele

This Apostille only certifies the authenticity of the signature and the capacity of the person who has signed the public document, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp which the public document bears.

This Apostille does not certify the content of the document for which it was issued.

This Apostille is not valid for use anywhere within the United States of America, its territories or possessions.

ASSIGNMENT

The undersigned,

NUGIEL, David a US citizen

domiciled in c/o AstraZeneca Intellectual Property, AstraZeneca R&D Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, United States of America

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

ETHANAMINE COMPOUNDS AND THEIR USE FOR TREATING DEPRESSION

I state as well that I have assigned, by virtue of my contract of employment, my entire right title and interest without reservations or limitation to AstraZeneca Pharmaceuticals LP a corporation organized and existing under the laws of Delaware and domiciled in 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, United States of America (hereinafter referred to as " AZPLP"). "AZPLP" have assigned without reservations or limitation, legal right, legal title and legal interest 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.

NUGIEL, David

NOTARIAL SEAL
SYDINA R WILLIAMS
Notary Public

TRASPASO

abajo firmado

NUGIEL, David un ciudadano de Estados Unidos de América

domiciliado en

c/o AstraZeneca Intellectual Property, AstraZeneca R&D Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, Estados Unidos de América

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor de.

COMPUESTOS ETANAMÍNICOS Y SU USO PARA TRATAR LA DEPRESIÓN

Declar asimismo que ced y transf sin reserva ni limitación, a favor de la sociedad

Declaro asimismo que he traspasado, en virtud de mi contrato de empleo, todo mi derecho título e interés sin reserva o limitación a AstraZeneca Pharmaceuticals LP una sociedad constituida y existente bajo las leyes de Delaware y domiciliada en 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, Estados Unidos de América (en adelante llamada "AZPLP"). "AZPLP" ha traspaso sin reserva o limitación el derecho título e interés legal en favor de:

AstraZeneca AB una sociedad constituida y existente bajo las 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.

GRYTE, David
Authorised Signatory
AstraZeneca Pharmaceuticals LP

AZ Ref: 103545-1P CO/NS

I, ELIZABETH ASHTON a duly authorised Notary Public of 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, United States of America do hereby CERTIFY the authenticity of the signature(s) of GRYTE, David identified before me.

Elizabeth Ashton

Notary Public
(Signature and Seal)

ELIZABETH ANN ASHTON
NOTARY PUBLIC
STATE OF DELAWARE
MY COMMISSION EXPIRES
October 22, 2014

AZ Ref: 103545-1P CO/NS

NOTARIAL CERTIFICATE (COMPANY)

I, ELIZABETH ASHTON, a Notary Public residing at 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, United States of America do hereby CERTIFY the authenticity of the signature of GRYTE David identified before me.

I CERTIFY that the signatory of the foregoing document acted in their capacity as an authorised signatory of AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, United States of America.

I CERTIFY that AstraZeneca Pharmaceuticals LP is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the foregoing document is granted are within the scope of its corporate purposes.

I CERTIFY that the signatory of the foregoing document had the authority to execute it as the lawful representative of AstraZeneca Pharmaceuticals LP

I have confirmed the above by investigation of the following:

1. Certificate of Incorporation of AstraZeneca Pharmaceuticals LP
2. A power of attorney appointing GRYTE, David to sign documents on behalf of AstraZeneca Pharmaceuticals LP

Signed: _____

On 22nd Of August 2011

Elizabeth Ashton
Notary Public

ELIZABETH ANN ASHTON
NOTARY PUBLIC
STATE OF DELAWARE
MY COMMISSION EXPIRES
October 22, 2014