

QF.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-081454-00000-0000

Fecha: 2011-06-29 17:15:53
Tra. 11 PATENTE IYI
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 87

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

11-81454

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

11-81454

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. **2011**

(FORMA P 10).

C. R.
24-07-2011
N. Exm

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-081454- -00000-0000

Fecha: 2011-06-29 17:15:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 87

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.			
② SOLICITANTE (71)	Nombre: ASTRAZENECA AB Dirección: SE-151 85 Södertälje, Suecia. Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia. Lugar de Constitución: Suecia. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>39.690.713</u> TP <u>53.215</u>
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: BALESTRA, Michael; BERNSTEIN, Peter; ERNST, Glen, E.; FRIETZE, William; MCCAULEY, John P; NUGIEL, David y SHEN, Lihong. Dirección: c/o AstraZeneca Intellectual Property, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, DE 19850-5437. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.		
⑤ PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/SE2009/051493</u> Fecha: <u>22/12/09</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2010/074647 A1</u> Fecha: <u>01/07/10</u>			
⑥ Título (54) "COMPUESTOS ETANAMÍNICOS Y SU USO PARA TRATAR LA DEPRESIÓN"			
⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 213/38			
⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen US	(32) Fecha 24/12/08	(31) Número de Solicitud 61/140,673
⑨ Comprobante de Pago No. 11-0049420			
Fecha: 24 de Mayo de 2011			

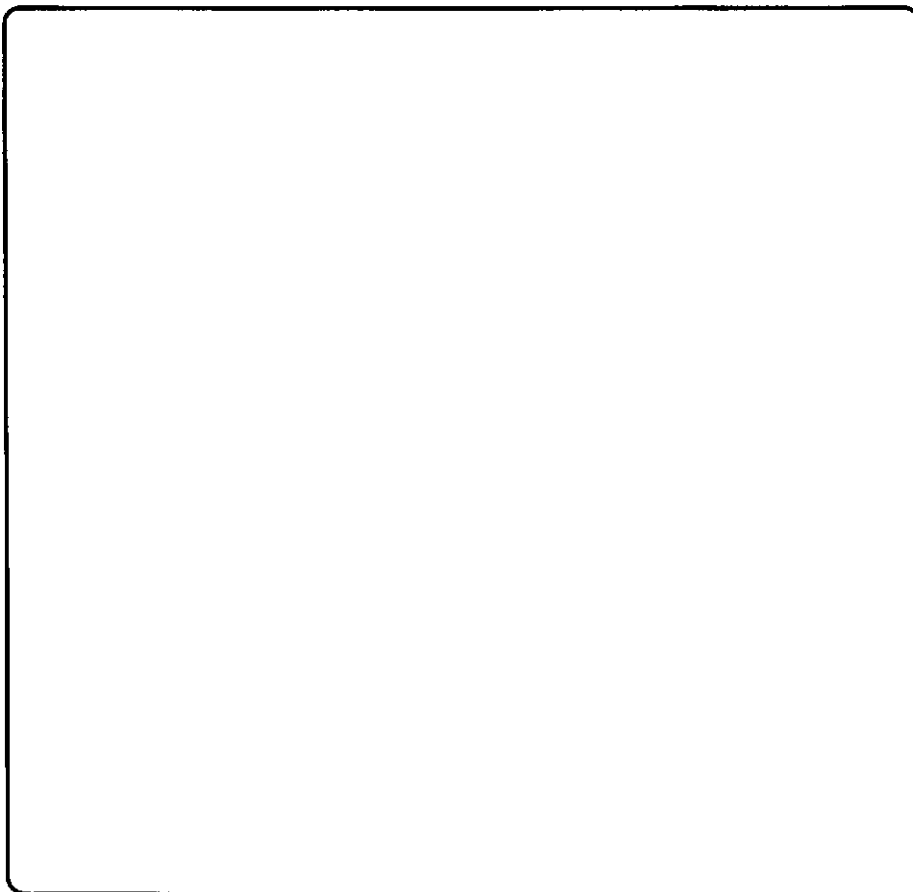
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0049420

Bogotá D.C., Mayo 24 de 2011 - 07:01:16

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	415004590	23/05/2011	33.149.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-081454- -00000-0000

Fecha: 2011-06-29 17:15:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 87

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

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 0513240

Mayo 24 de 2011 - 07:01:22

ANEXO

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



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

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

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

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

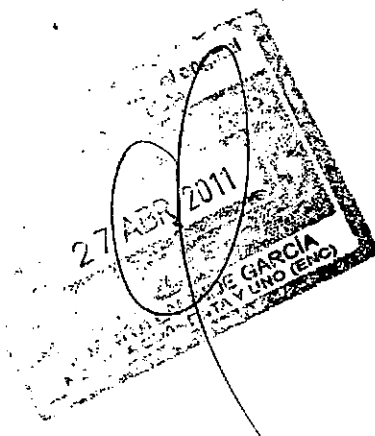
Certificación Notarial

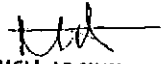
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra




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

APOSTILLA

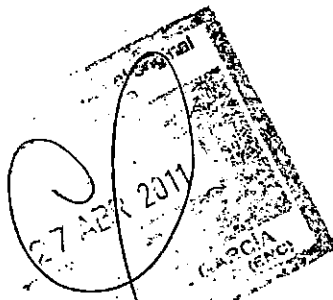
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

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

Certificado

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

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



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

12:06

RECIBO DE NOTIZACIONES

7501188
Notaria Arancibia
COMPROMISO DE FIDELIDAD
HUBO EXCENSO DE SEMPERNA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Esta copia coincide con el original
que tiene a la vista

27 ABR 2011

JUANITA LALINDE GARCIA
NOTARIA CUARENTA Y UNO (ENC)

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

con domicilio en

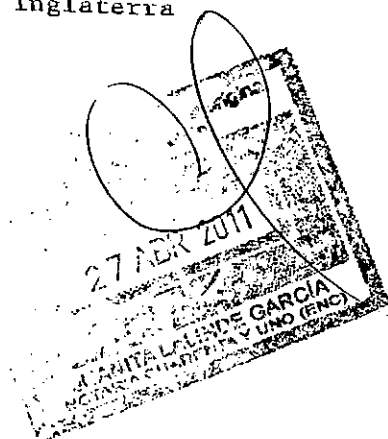
SE-15185 Sodertalje, Suecia,

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 corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

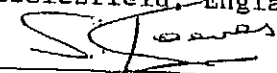
SE-15185 Sodertalje
Sweden

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

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

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

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


SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

4671-6

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

{ss

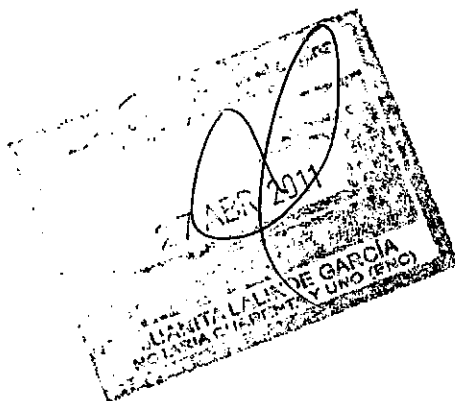
Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de, AstraZeneca AB,
la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia
domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

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

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

Notary Public (Notario Público).



NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

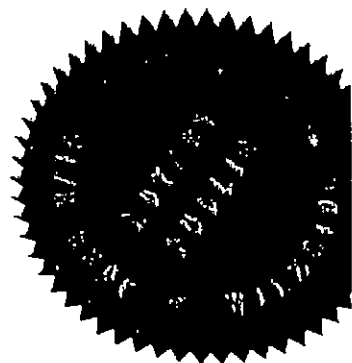
On this 26th day of July, 2004,
personally Simon Richard Reeves
came
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a
duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

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

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

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM
under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hsing
Notary Public
Wilkes-Barre
Pennsylvania
England



APOSTILLE

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by John Haig Ekserdjian
a été signé par

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

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

5. at London/à Londres

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

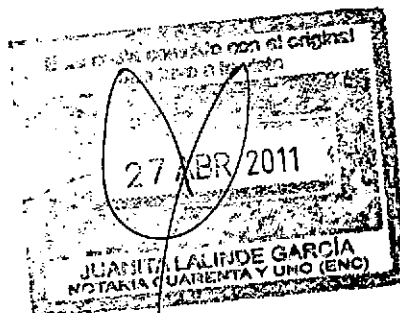
9. Stamp:
timbre:

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.



		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 29-06-11 (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 61/140,673 24-12-08 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):

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

Resumen.-

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.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

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

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 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 limite 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) Título: **"COMPUESTOS ETANAMÍNICOS Y SU USO PARA TRATAR LA DEPRESIÓN"**



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

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

(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 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) Nó. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/140,673	24-12-08	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 24-07-11		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 01-07-10	
Fecha de presentación de la solicitud: 22-12-09		No. Publicación : WO 2010/074647 A1	
No. de solicitud: PCT/SE2009/051493			

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

(54) Título: **"COMPUESTOS ETANAMINICOS Y SU USO PARA TRATAR LA DEPRESIÓN"**

(57) Resumen.-Reivindicación (es):

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

Resumen.-

La presente invención se refiere a compuestos etanaminicos, 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.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 103545-1P WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/SE2009/051493	International filing date (day/month/year) 22-12-2009	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 24-12-2008
Applicant ASTRAZENECA AB et al		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (See Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant.
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

Ethanamine compounds and their use for treating depression.

5. With regard to the abstract,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant.
☒ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. --
☐ as suggested by the applicant.
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2009/051493**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

1. ☒ Claims Nos.: 13-36
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 13-36 relate to a method for treatment of the human or animal body by therapy, see PCT rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been made for these claims. The search has been directed to the technical content of the claims.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

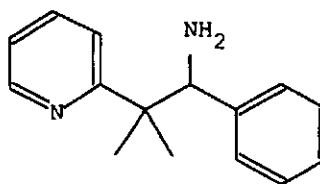
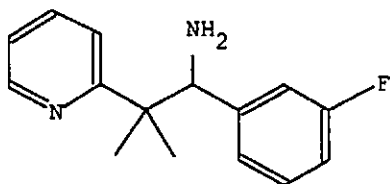
1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3.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

Remark on Protest

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

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present invention relates to ethanamine compounds, namely 1-(3-fluorophenyl)-2-methyl-2-(pyridine-2-yl)propan-1-amine and 2-methyl-1-phenyl-2-(pyridine-2-yl)propan-1-amine, the enantiomers and salts thereof and their use for the treatment of depression.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2009/051493

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: see extra sheet

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D, A61K, A61P

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

SE,DK,FI,NO classes as above

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 9320052 A1 (FISON HOUSE), 14 October 1993 (14.10.1993), claims 1-8, abstract --	1-48
X	WO 0056324 A1 (ASTRAZENECA AB), 28 Sept 2000 (28.09.2000), claims 1-5, abstract, formula I --	1-48
X	EP 0540318 A1 (FISONS CORPORATION), 5 May 1993 (05.05.1993), page 3, line 4 - line 9, claims 1-11, abstract, formula I; example 1, 10, 12-27 -----	1-48

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

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 February 2010

Date of mailing of the international search report

18-02-2010

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Cecilia Tham / EÖ

Telephone No. +46 8 782 25 00

International patent classification (IPC)**C07D 213/38** (2006.01)**A61K 31/4402** (2006.01)**A61P 25/24** (2006.01)**Download your patent documents at www.prv.se**

The cited patent documents can be downloaded:

- From "Cited documents" found under our online services at www.prv.se (English version)
- From "Anförda dokument" found under "e-tjänster" at www.prv.se (Swedish version)

Use the application number as username. The password is **CNJRTBKHP**.

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/SE2009/051493

WO	9320052	A1	14/10/1993	AT	163925	T	15/03/1998
				AU	3897693	A	08/11/1993
				CA	2133427	A,C	10/06/2003
				CN	1044367	C	28/07/1999
				CN	1081669	A	09/02/1994
				CZ	288519	B	11/07/2001
				CZ	9402409	A	13/12/1995
				DE	69317411	D,T	30/07/1998
				DK	633879	T	28/09/1998
				DZ	1677	A	17/02/2002
				EP	0633879	A,B	11/03/1998
				SE	0633879	T3	
				ES	2115055	T	16/06/1998
				FI	105025	B	31/05/2000
				FI	944546	A	30/09/1994
				HK	1009331	A	28/05/1999
				HU	211529	B	28/11/1995
				HU	9500192	A	28/08/1995
				IL	105276	A	10/06/1997
				JP	3120810	B	25/12/2000
				JP	7505385	T	15/06/1995
				JP	2000319259	A	21/11/2000
				KR	100259567	B	01/07/2000
				MA	22866	A	31/12/1993
				MX	9301935	A	31/08/1994
				NO	302170	B	02/02/1998
				NO	943645	A	16/11/1994
				NZ	251384	A	28/10/1996
				SG	47948	A	17/04/1998

WO	0056324	A1	28/09/2000	AR	029343	A	25/06/2003
				AU	774117	B	17/06/2004
				AU	4156100	A	09/10/2000
				BR	0009225	A	26/12/2001
				CA	2359568	A	28/09/2000
				CN	1160065	C	04/08/2004
				CN	1344157	A	10/04/2002
				EP	1162967	A	19/12/2001
				JP	2002539256	T	19/11/2002
				MX	PA01009448	A	06/08/2002
				NO	20014345	A	06/09/2001
				NZ	513148	A	31/10/2003
				US	6479553	B	12/11/2002
				ZA	200106859	A	20/11/2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/SE2009/051493

EP	0540318	A1	05/05/1993	AT	188212	T	15/01/2000
				AU	667490	B	28/03/1996
				AU	686934	B	12/02/1998
				AU	2876692	A	07/06/1993
				AU	5030596	A	04/07/1996
				CA	2122633	A,C	16/12/2003
				DE	69230498	D,T	27/07/2000
				DK	612314	T	29/05/2000
				EP	0612314	A,B	29/12/1999
				SE	0612314	T3	
				ES	2142320	T	16/04/2000
				FI	105475	B	31/08/2000
				FI	941958	A	28/04/1994
				GR	3032993	T	31/07/2000
				HU	211948	B	29/01/1996
				HU	9500459	A	29/01/1996
				IL	103595	A	22/02/1998
				JP	3208141	B	10/09/2001
				JP	7500825	T	26/01/1995
				MX	9206296	A	01/08/1993
				NO	300174	B	21/04/1997
				NO	941568	A	22/06/1994
				NZ	244929	A	26/08/1994
				PT	612314	E	30/06/2000
				SG	47949	A	17/04/1998
				US	5607935	A	04/03/1997
				WO	9309095	A	13/05/1993
				ZA	9208414	A	03/05/1993

(43) International Publication Date
1 July 2010 (01.07.2010)



(10) International Publication Number
WO 2010/074647 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 213/38 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/SE2009/051493

(22) International Filing Date:

22 December 2009 (22.12.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/140,673 24 December 2008 (24.12.2008) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BALESTRA, Michael [US/US]; AstraZeneca R&D Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, DE 19850-5437 (US). BERNSTEIN, Peter [US/US]; AstraZeneca R&D Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, DE 19850-5437 (US). ERNST, Glen, E [US/US]; AstraZeneca R&D Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, DE 19850-5437 (US). FRIETZE, William [US/US]; AstraZeneca R&D Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, DE 19850-5437 (US). MC-CAULEY, John P [US/US]; AstraZeneca R&D Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, DE 19850-5437 (US). NUGIEL, David [US/US]; AstraZeneca R&D Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O.

Box 15437, Wilmington, DE 19850-5437 (US). SHEN, Lihong [US/US]; AstraZeneca R&D Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, DE 19850-5437 (US).

(74) Agent: ASTRAZENECA INTELLECTUAL PROPERTY; AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

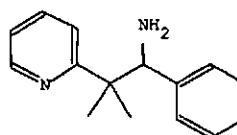
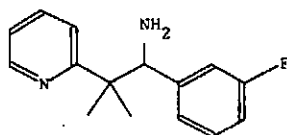
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: ETHANAMINE COMPOUNDS AND THEIR USE FOR TREATING DEPRESSION



(57) Abstract: The present invention relates to ethanamine compounds, namely 1- (3-f luorophenyl) -2-methyl-2- (pyridine-2-yl) propan-1-amine and 2-methyl-1-phenyl-2- (pyridine-2yl) propan-1-amine, the enantiomers and salts thereof and their use for the treatment of depression.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/SE2009/051493

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

ASTRAZENECA INTELLECTUAL PROPERTY
AstraZeneca AB
S-151 85 Södertälje
SUÈDE

Date of mailing (day/month/year) 17 June 2011 (17.06.2011)	
Applicant's or agent's file reference 103545-1P WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/SE2009/051493	International filing date (day/month/year) 22 December 2009 (22.12.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

BALESTRA, Michael
AstraZeneca R&D Wilmington
1800 Concord Pike
P.O. Box 15437
Wilmington, DE 19850-5437
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

BALESTRA, Michael
c/o AstraZeneca Intellectual Property
1800 Concord Pike
P.O. Box 15437
Wilmington, DE 19850-5437
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

- ☐
- the receiving Office
-
- ☐
- the International Searching Authority
-
- ☐
- the Authority(ies) specified for supplementary search

- ☐
- the International Preliminary Examining Authority
-
- ☒
- the designated Offices concerned
-
- ☐
- the elected Offices concerned
-
- ☐
- other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Zoltanski Andrzej

Facsimile No. +41 22 338 70 80

e-mail pt11.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 11

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/SE2009/051493

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

ASTRAZENECA INTELLECTUAL PROPERTY
AstraZeneca AB
S-151 85 Södertälje
SUÈDEDate of mailing (day/month/year)
17 June 2011 (17.06.2011)Applicant's or agent's file reference
103545-1P WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/SE2009/051493International filing date (day/month/year)
22 December 2009 (22.12.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

BERNSTEIN, Peter
AstraZeneca R&D Wilmington
1800 Concord Pike
P.O. Box 15437
Wilmington, DE 19850-5437
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

BERNSTEIN, Peter
c/o AstraZeneca Intellectual Property
1800 Concord Pike
P.O. Box 15437
Wilmington, DE 19850-5437
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

- ☐
- the receiving Office
-
- ☐
- the International Searching Authority
-
- ☐
- the Authority(ies) specified for supplementary search

- ☐
- the International Preliminary Examining Authority
-
- ☒
- the designated Offices concerned
-
- ☐
- the elected Offices concerned
-
- ☐
- other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Zoltanski Andrzej

e-mail pt11.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 11

Facsimile No. +41 22 338 70 80

Form PCT/IB/306 (January 2009)

1/TTDDLAM20

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/SE2009/051493

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

ASTRAZENECA INTELLECTUAL PROPERTY
AstraZeneca AB
S-151 85 Södertälje
SUÈDE

Date of mailing (day/month/year) 17 June 2011 (17.06.2011)	
Applicant's or agent's file reference 103545-1P WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/SE2009/051493	International filing date (day/month/year) 22 December 2009 (22.12.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

ERNST, Glen, E
AstraZeneca R&D Wilmington
1800 Concord Pike
P.O. Box 15437
Wilmington, DE 19850-5437
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

ERNST, Glen, E
c/o AstraZeneca Intellectual Property
1800 Concord Pike
P.O. Box 15437
Wilmington, DE 19850-5437
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

- ☐
- the receiving Office
-
- ☐
- the International Searching Authority
-
- ☐
- the Authority(ies) specified for supplementary search

- ☐
- the International Preliminary Examining Authority
-
- ☒
- the designated Offices concerned
-
- ☐
- the elected Offices concerned
-
- ☐
- other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Zoltanski Andrzej

Facsimile No. +41 22 338 70 80

e-mail pt11.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 11

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

ASTRAZENECA INTELLECTUAL PROPERTY
AstraZeneca AB
S-151 85 Södertälje
SUÈDE

Date of mailing (day/month/year) 17 June 2011 (17.06.2011)	
Applicant's or agent's file reference 103545-1P WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/SE2009/051493	International filing date (day/month/year) 22 December 2009 (22.12.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

FRIETZE, William
AstraZeneca R&D Wilmington
1800 Concord Pike
P.O. Box 15437
Wilmington, DE 19850-5437
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

FRIETZE, William
c/o AstraZeneca Intellectual Property
1800 Concord Pike
P.O. Box 15437
Wilmington, DE 19850-5437
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

- ☐
- the receiving Office
-
- ☐
- the International Searching Authority
-
- ☐
- the Authority(ies) specified for supplementary search

- ☐
- the International Preliminary Examining Authority
-
- ☒
- the designated Offices concerned
-
- ☐
- the elected Offices concerned
-
- ☐
- other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Zoltanski Andrzej

Facsimile No. +41 22 338 70 80

e-mail pt1.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 11

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/SE2009/051493

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

ASTRAZENECA INTELLECTUAL PROPERTY
AstraZeneca AB
S-151 85 Södertälje
SUÈDE

Date of mailing (day/month/year) 17 June 2011 (17.06.2011)	
Applicant's or agent's file reference 103545-1P WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/SE2009/051493	International filing date (day/month/year) 22 December 2009 (22.12.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

MCCAULEY, John P
AstraZeneca R&D Wilmington
1800 Concord Pike
P.O. Box 15437
Wilmington, DE 19850-5437
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

MCCAULEY, John P
c/o AstraZeneca Intellectual Property
1800 Concord Pike
P.O. Box 15437
Wilmington, DE 19850-5437
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

- ☐
- the receiving Office
-
- ☐
- the International Searching Authority
-
- ☐
- the Authority(ies) specified for supplementary search

- ☐
- the International Preliminary Examining Authority
-
- ☒
- the designated Offices concerned
-
- ☐
- the elected Offices concerned
-
- ☐
- other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Zoltanski Andrzej

Facsimile No. +41 22 338 70 80

e-mail pt1.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 11

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT**NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE**(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

ASTRAZENECA INTELLECTUAL PROPERTY
AstraZeneca AB
S-151 85 Södertälje
SUÈDE

Date of mailing (day/month/year) 17 June 2011 (17.06.2011)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 103545-1P WO	
International application No. PCT/SE2009/051493	International filing date (day/month/year) 22 December 2009 (22.12.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

NUGIEL, David
AstraZeneca R&D Wilmington
1800 Concord Pike
P.O. Box 15437
Wilmington, DE 19850-5437
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

NUGIEL, David
c/o AstraZeneca Intellectual Property
1800 Concord Pike
P.O. Box 15437
Wilmington, DE 19850-5437
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

- ☐
- the receiving Office
-
- ☐
- the International Searching Authority
-
- ☐
- the Authority(ies) specified for supplementary search

- ☐
- the International Preliminary Examining Authority
-
- ☒
- the designated Offices concerned
-
- ☐
- the elected Offices concerned
-
- ☐
- other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Zoltanski Andrzej

Facsimile No. +41 22 338 70 80

e-mail pt11.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 11

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/SE2009/051493

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

ASTRAZENECA INTELLECTUAL PROPERTY
AstraZeneca AB
S-151 85 Södertälje
SUÈDE

Date of mailing (day/month/year) 17 June 2011 (17.06.2011)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 103545-1P WO	
International application No. PCT/SE2009/051493	International filing date (day/month/year) 22 December 2009 (22.12.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address SHEN, Lihong AstraZeneca R&D Wilmington 1800 Concord Pike P.O. Box 15437 Wilmington, DE 19850-5437 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address SHEN, Lihong c/o AstraZeneca Intellectual Property 1800 Concord Pike P.O. Box 15437 Wilmington, DE 19850-5437 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

- | | |
|--|--|
| ☐ the receiving Office | ☐ the International Preliminary Examining Authority |
| ☐ the International Searching Authority | ☒ the designated Offices concerned |
| ☐ the Authority(ies) specified for supplementary search | ☐ the elected Offices concerned |
| | ☐ other: |

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 70 80	Authorized officer Zoltanski Andrzej e-mail pt11.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 11
---	---

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
ASTRAZENECA INTELLECTUAL
PROPERTY
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) 19-02-2010

Applicant's or agent's file reference
103545-1P WO

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/SE2009/051493

International filing date (day/month/year)
22-12-2009

Priority date (day/month/year)
24-12-2008

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
See Supplemental Box

Applicant
ASTRAZENECA AB et al

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further opinions, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/SE
Patent- och registreringsverket
Box 5055
S-102 42 STOCKHOLM

Authorized officer

Cecilia Tham / EÖ

Facsimile No. +46 8 667 72 88

Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/ISA/237 (cover sheet) (April 2007)

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/SE2009/051493

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of: Cover sheet

International patent classification (IPC)

C07D 213/38 (2006.01)

A61K 31/4402 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/SE2009/051493

Box No. 1

Basis of this opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a)).
3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/SE2009/051493

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 13-36

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 13-36

relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

Claims 13-36 relate to a method for treatment of the human or animal body by therapy, see PCT rule 67.1.(iv). Nevertheless, an examination has been conducted for these

.../...

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rule 13ter.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in the Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details.

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/SE2009/051493

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of: Box III.1

claims. The examination has been made in respect of the
technical content of the claims.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/SE2009/051493

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-12, 13*-36*, 37-48	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-12, 13*-36*, 37-48	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-12, 13*-36*, 37-48	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations:

Claims marked with * relate to a method for treatment of the human or animal body by therapy, see PCT rule 67.1.(iv), see Box III.

The problem to be solved is to find a medicament for the treatment of depression. According to claim 1-48, this is done by using 1-(3-fluorophenyl)-2-methyl-2-(pyridine-2-yl)propan-1-amine and 2-methyl-1-phenyl-2-(pyridine-2-yl)propan-1-amine.

Documents cited in the International Search Report:

D1: WO 0056324 A1

D2: WO 9320052 A1

D3: EP 0540318 A1

D1 discloses ethanamine derivatives as NMDA antagonists as antidepressants (see formula I, claims 1-5 and abstract).

D2 discloses 1-phenyl-2-(2-pyridinyl)ethylamine for the treatment of neurodegenerative disorders (see abstract and claims 1-8).

D3 discloses 2-heterocyclicethylamine derivatives and their use for the treatment of neurological disorders, such as epilepsy and Parkinson's disease (see formula I, examples 1, 10 and 12-27, claims 1-11, abstract and page 3, lines 4-9).

The cited documents D1-D3 represent the general state of the art.

.../...

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/SE2009/051493

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of: BOX V

Novelty

The invention defined in claims 1-48 is not disclosed by any of these documents. Thus, the claims are considered to be novel (Article 33(2) PCT).

Inventive step

The invention according to claims 1-48 differs from the compounds known from D1-D3, only in that ethane is substituted with two methyl groups in position 2 instead of being unsubstituted in position 2. Due to these features, a structural difference is obtained between the invention and D1-D3, resulting in further compounds with the same pharmaceutical effect.

In the light of the prior art and having considered the present description and claims, the problem underlying the present application is to find alternative compounds which can be used as medicaments for the treatment of depression as well as neurodegenerative disorders.

The solution proposed in claims 1-48 of the present application cannot be considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons.

It is considered to be obvious for a person skilled in the art to modify the details of the compounds known from D1-D3, in order to prepare alternative compounds for the treatment of depression as well as neurodegenerative disorders.

The applicant has not shown that the new compounds according to claims 1-48 have an unexpected effect over the prior art.

To substitute ethane with two methyl groups in position 2, as in the application, is just one of the possible solutions from which the person skilled in the art could choose in order to solve the problem.

.../...

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/SE2009/051493

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.
Continuation of: Box V

In order to justify the patentability of the present subject matter, the technical effect of the claimed compounds must be shown to be unexpected, compared to the previously known similar compounds. This can, for example, be done by comparative experiments. The applicant has not indicated any difference in relation to the prior art, nor the significance of such a difference for the whole of the claimed scope.

The subject matter of claims 1-48 is not considered to involve an inventive step (Article 33(3)).

Industrial applicability

The subject matter of all the claims is industrially applicable (Article 33(4) PCT).

Summary

The subject matter of claims 1-48 is novel, but is not considered to involve an inventive step. The subject matter of all the claims is industrially applicable.

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
5 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
10 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.
15 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.

20 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
25 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
30 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, 5 Oxford, 1979.

El término "aproximadamente" quiere decir $\pm$ 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 10 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 15 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 20 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 25 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.

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

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

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

10 La presente invención proporciona 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 proporciona el compuesto (S)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina o una de
15 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-
20 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-
25 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.

30 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.

5 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
10 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
15 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
20 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.

25 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-
30 (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
5 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.

10 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-
15 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,
20 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
25 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
30 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, 5 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 10 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 15 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 20 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.

25 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 30 (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.

5 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
10 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
15 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
20 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.

25 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
30 (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
5 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.

10 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
15 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
20 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
25 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
30 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
30 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-
5 (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-
10 (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-
15 (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
20 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,
25 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.
30 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
30 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
5 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
10 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,
15 narcóticos o cocaína), retinopatías, esquizofrenia, estados isquémicos después de un paro cardíaco u operaciones quirúrgicas, esclerosis amiotrófica lateral (EAL), enfermedad que requiere un puente coronario o fibromialgia.

En otro aspecto, la invención proporciona un antagonista
20 de NMDA de baja afinidad, en particular un compuesto 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.

25 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.

30 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
5 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,
10 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
15 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,
20 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
25 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
30 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, 5 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, 10 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 15 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 20 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, 25 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 30 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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;
30 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
5 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
10 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
15 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
20 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.

25 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
30 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, clordiazepóxido, ciprazepam, diazepam, difenhidramina, estazolam, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fosazepam, lorazepam, lormetazepam, meprobamato, midazolam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, 5 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 10 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);

15 (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 COMT tales como Tasmar, inhibidores de A-2, inhibidores de la recaptación de la dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de 20 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, 25 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);

30 (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, 5 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 10 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) 15 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, 20 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);

25 (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);

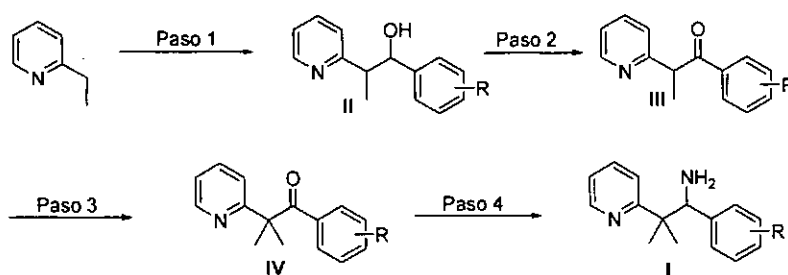
30 (xv) analgésicos entre ellos, por ejemplo, acetaminofeno, ibuprofeno, naproxeno, hidrocodona, oxicodona, diclofenaco, piroxicam, etodolaco, fenoprofeno, ketoprofeno, ketorolaco, loxoprofeno, meclofenamato, meloxicam,

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)
5 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.

10 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
15 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



20

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
25 como THF y a continuación con un aldehído aromático.

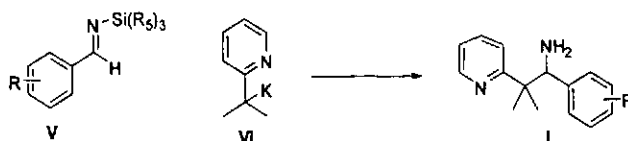
Paso 2: Un compuesto de acuerdo con la fórmula III se
puede obtener tratando un compuesto de acuerdo con la fórmula

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
5 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
10 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.

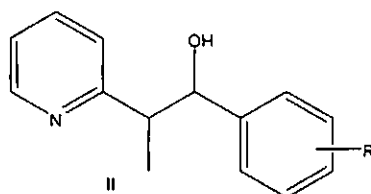
Esquema II



15 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.,
20 Tetrahedron 54 (1998) 8771-8782), en un solvente adecuado tal como THF.

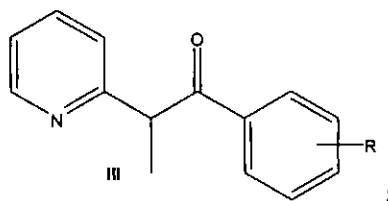
La presente invención también proporciona métodos para preparar los compuestos descritos anteriormente que comprenden:

25 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

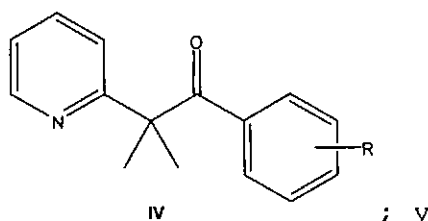


donde R corresponde al sustituyente opcional en Ar₂ en el compuesto de la reivindicación 1;

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



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



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.

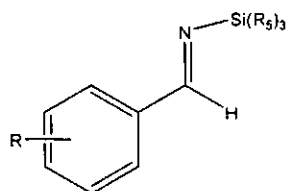
En algunas realizaciones, en a) la base fuerte adecuada es butillitio y el solvente es tetrahidrofurano (THF).

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.

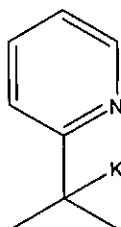
En algunas realizaciones, en d) la fuente de amina es amoniaco, el solvente es metanol y el agente reductor es borohidruro sódico.

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



V

donde R corresponde al sustituyente opcional en Ar₂ en los compuestos descritos anteriormente y donde R₅ es metilo, con
10 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
15 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
20 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 hidroxilo 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 alcanóilo tal como acetilo; un grupo alcoxycarbonilo, por ejemplo, un grupo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo o *tert*-butoxycarbonilo; un grupo arilmetoxycarbonilo, por ejemplo, benciloxycarbonilo; 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 alcanóilo o alcoxycarbonilo, 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*-butoxycarbonilo, se puede eliminar, por ejemplo, por tratamiento con un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico, o ácido trifluoroacético; y un grupo arilmetoxycarbonilo, tal como un grupo benciloxycarbonilo, 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 hidroxilo es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo, un grupo alcanóilo 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 alcanóilo 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
5 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,
10 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
15 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.

20 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
25 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
30 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
5 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
10 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
15 Inova 400 que operaba a 400 MHz para ^1H equipado con una sonda de resonancia con detección inversa triple de 5 mm para detectar ^1H , ^{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
20 como servidor. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón respecto a un patrón interno de tetrametilsilano.

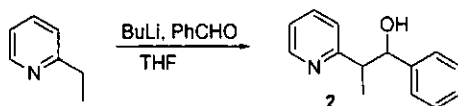
A menos que se indique lo contrario, se utiliza el siguiente método para la detección con espectrómetro de masas:
25 un espectrómetro de masas cuadrupolo Waters ZMD acoplado a un sistema LC Waters 1525 con un detector de haz de diodos Waters 996. La inyección de muestras se realiza con un automuestreador Waters 2700. El espectrómetro tiene una fuente de ionización por electronebulización que opera en modo
30 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
5 isocrático de un 15% de isopropanol con un 0.5% de isopropilamina en CO₂, una velocidad de flujo de 70 mL/minuto y detección UV a 230 nm.

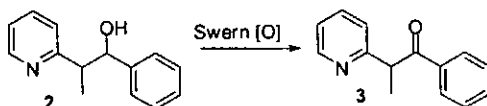
Los nombres de los compuestos dados como ejemplos en la presente se generan utilizando AutoNom 2000 en ISIS/Draw.
10 AutoNom (nomenclatura automática) es un programa de nomenclatura de compuestos químicos que asigna los nombres químicos sistemáticos de la IUPAC (Unión Internacional de Química Pura y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

15 En la presente, se utilizaron las siguientes abreviaturas: ACN: acetonitrilo; AcOH: ácido acético; CDCl₃: cloroformo deuterado; D₃OD: metanol deuterado; DCM: diclorometano; DMF: *N,N*-dimetilformamida; DMSO: sulfóxido de dimetilo; DMSO-d₆: sulfóxido de dimetilo deuterado; ELS:
20 dispersión de la luz por evaporación; EtOAc: acetato de etilo; equiv: equivalente; Ej.: Ejemplo; HPLC: cromatografía líquida de alta resolución; HCl: ácido clorhídrico; H₂O: agua; H₂SO₄: ácido sulfúrico; LAH: hidruro de litio y aluminio; LCMS: cromatografía de líquidos con detección por espectrometría de
25 masas; m/z: relación entre la masa y la carga; LDA: diisopropilamida de litio; MeOH: metanol; MgSO₄: sulfato de magnesio; min: minutos; MS: espectro de masas; p.f.: punto de fusión; NaBH₄: borohidruro sódico; *n*-BuLi: litio-1-butanida; NaHCO₃: bicarbonato sódico; NaOH: hidróxido sódico; Na₂SO₄:
30 sulfato sódico; NH₄Cl: cloruro de amonio; RMN: resonancia magnética nuclear; N₂: nitrógeno 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



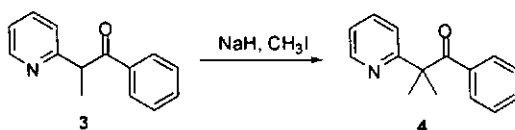
5 1-Fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-ol (2): Se añadió *n*-butillitio (2.5 M, 15.0 mL, 36.0 mmol) gota a gota a una solución de 2-etilpiridina (4.1 mL, 36.0 mmol) en THF (56 mL) a -40 °C. La solución de color rojo oscuro resultante se mantuvo a una temperatura entre -30 °C y -20 °C durante 1 hora
10 y 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 NH₄Cl. La mezcla se separó y la fase acuosa se extrajo con
15 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). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)
20 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).



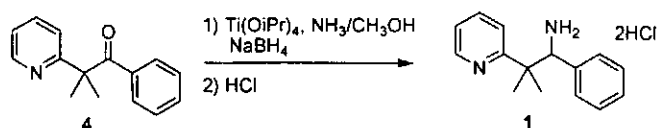
1-Fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-ona (3): Una solución
25 de DMSO (5.5 mL, 77.5 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió gota a gota a una solución de cloruro de oxalilo (3.3 mL, 39.0 mmol) en diclorometano (100 mL) con una temperatura interna inferior a -60 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y a continuación se añadió una solución de 1-fenil-2-
30 (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 5 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 10 (hexano/acetato de etilo 10:1 a 4:1) para obtener 3 (6.4 g, 91%) como un aceite amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1.51-1.54 (m, 3H), 4.84-4.92 (m, 1H), 7.03-7.08 (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).

15

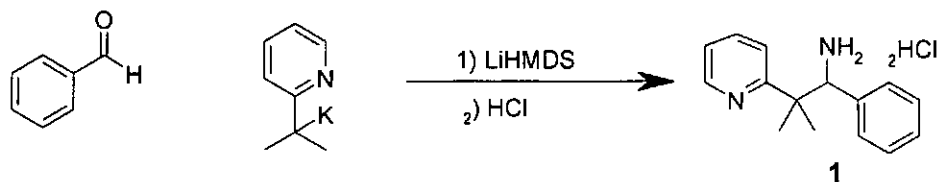


2-Metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-ona (4): Una solución del compuesto 3 (3.0 g, 14.2 mmol) en THF (10 mL) se añadió a una suspensión de hidruro sódico (al 60%, 0.63 g, 15.6 mmol) en THF (60 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se 20 mantuvo a la misma temperatura durante 2 horas y se añadió yoduro 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 25 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.



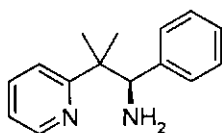
Diclorhidrato de 2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina (1): Se añadió $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ (11.2 mL, 38.0 mmol) recién destilado a una solución de 4 (4.4 g, 19.0 mmol) en amoniaco en metanol (7 M, 30 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y 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. ^1H 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

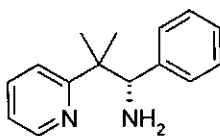


Diclorhidrato de 2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina: A una solución agitada de benzaldehído (3.44 mL, 33.92 mmol) en THF (35 mL) se añadió una solución de 5 bis(trimetilsilil)amida de litio (37.3 mL, 37.32 mmol) en THF a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. A la solución resultante 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 10 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, 15 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 NH₄Cl sat. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos combinados de EtOAc se 20 lavaron con NaCl sat., se secaron con Na₂SO₄, 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 25 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. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): 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.

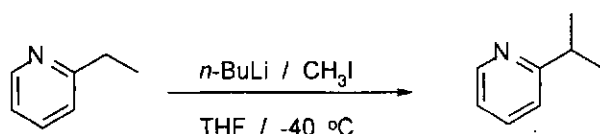


Ejemplo 2: La (R)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-
10 amina se preparó partiendo de 2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina racémica utilizando cromatografía SFC quiral. Este aceite se disolvió en acetato de isopropilo y se añadió una solución 5-6 N de HCl en alcohol isopropílico. La mezcla se concentró y se lavó con éter para obtener 3 como un
15 sólido blanco. p.f. = 188 °C. ^1H 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.



20

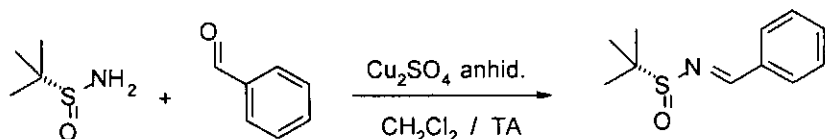
A continuación se describe una ruta alternativa para generar el ejemplo 2:



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 tetrahydrofurano anhidro (6000 mL) se enfrió hasta $-35\text{ }^\circ\text{C}$ 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 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y $-25\text{ }^\circ\text{C}$. Se continuó agitando durante 1.5 horas más a $-20\text{ }^\circ\text{C}$, después la reacción se enfrió hasta $-45\text{ }^\circ\text{C}$. 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 $-40\text{ }^\circ\text{C}$ y $-45\text{ }^\circ\text{C}$. Una vez finalizada la adición, la mezcla se dejó agitar durante 2 horas más a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ 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 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 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 $15\text{ }^\circ\text{C}$ 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 x 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
 5 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,
 10 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).

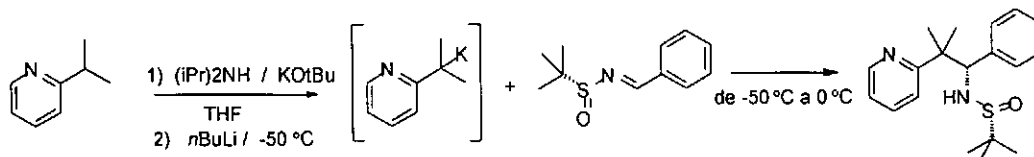
Preparación: (*R,E*)-*N*-bencilideno-2-metilpropano-2-sulfinamida



15 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
 20 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
 25 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
 30 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

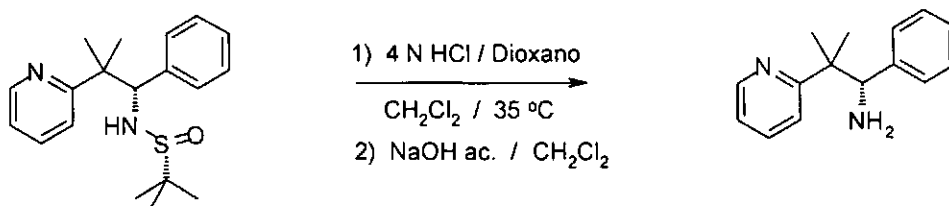


10 A una solución 1.0 M de *t*-butóxido de potasio en tetrahydrofurano (3000 mL, 3.000 mol) se añadió diisopropilamina (425 mL, 306.8 g, 3.032 mol). La solución resultante se enfrió en un baño de hielo seco/acetona hasta -50 °C. Se añadió una solución de *n*-butillitio (980 mL de una
15 solución 2.5 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
20 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.

25 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 tetrahydrofurano anhidro (3000 mL) gota a gota en un periodo de 3 horas mientras se mantenía una temperatura
30 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 alicuota 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 crudo se recrystalizó 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.

5 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

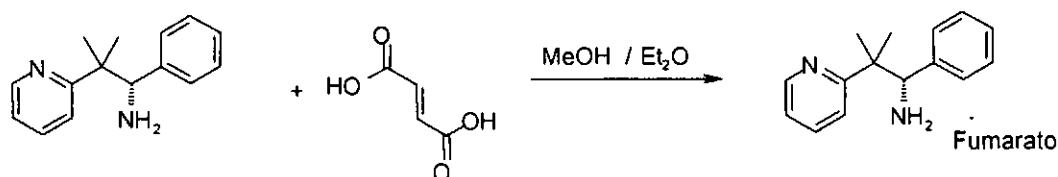
10 la reacción. Los solventes se eliminaron a presión reducida para obtener un residuo ámbar gomoso. El residuo se disolvió en agua destilada (5000 mL) y la solución resultante se lavó con éter dietílico (2 x 1000 mL) para eliminar las impurezas neutras. La solución ácida se trató con hidróxido sódico

15 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

20 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,

25 3H) 1.25 (s, 3H). MS: m/z 227.

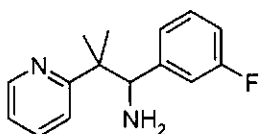
Preparación: Sal fumarato de (S)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina



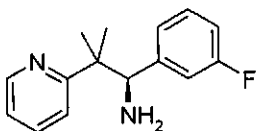
Se disolvió (S)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-
amina (821.7 g, 3.63 mol) en metanol (5000 mL) para obtener
una solución naranja rojiza. La solución se trató con carbón
decolorante Norit (50 g) y se agitó a reflujo suave durante 2
5 horas. La solución caliente se filtró a través de una lecho
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
10 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
15 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
20 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
25 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-
30 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). ¹³C 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.

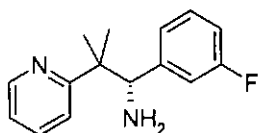
5 Ejemplo 3: La (*S*)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina se preparó partiendo de 2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina racémica utilizando cromatografía SFC quiral. Este aceite se disolvió en acetato de isopropilo y se añadió una solución 5-6 N de HCl en alcohol isopropílico. La
10 mezcla se concentró y se lavó con éter para obtener 4 como un sólido blanco. p.f. = 188 °C. ^1H 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:
15 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
20 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. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-*d* 6) δ
25 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 quirál. 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 Et₂O/hexanos (1:1), se separó por filtración y se secó al aire. ¹H 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.



15

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 quirál. 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 Et₂O/hexanos (1:1), se separó por filtración y se secó al aire. ¹H 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-5H-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).

5 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
10 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.

Reivindicaciones:

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

- 5 1. 1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
2. (R)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
3. (S)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-10 amina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
4. fumarato de 1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.
5. fumarato de (R)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.
- 15 6. fumarato de (S)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.
7. 2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
8. (R)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina o una20 de sus sales farmacéuticamente aceptables;
9. (S)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
10. fumarato de 2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.
- 25 11. fumarato de (R)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.
12. fumarato de (S)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.
13. Un método para tratar la depresión en un ser humano que30 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.

14. 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
5 (R)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.
15. 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
10 (S)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.
16. 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
15 fumarato de 1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.
17. 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
20 farmacéuticamente aceptable de este, donde el compuesto es fumarato de (R)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.
18. Un método para tratar la depresión en un ser humano que comprende administrar a una persona que lo necesita una
25 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.
19. Un método para tratar la depresión en un ser humano que
30 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.

20. 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
- 5 (R)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.
21. 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
- 10 (S)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.
22. 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
- 15 fumarato de 2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.
23. 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
- 20 fumarato de (R)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.
24. 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
- 25 fumarato de (S)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.
25. Un método para tratar el trastorno depresivo mayor en un ser humano que comprende administrar a una persona que lo
- 30 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.

26. 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
5 compuesto es (R)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.

27. 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
10 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el compuesto es (S)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.

28. Un método para tratar el trastorno depresivo mayor en un ser humano que comprende administrar a una persona que lo
15 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.

29. Un método para tratar el trastorno depresivo mayor en un
20 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.

25 30. 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-
30 (piridin-2-il)propan-1-amina.

31. 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.

32. Un método para tratar el trastorno depresivo mayor en un ser humano que comprende administrar a una persona que lo
5 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.

33. Un método para tratar el trastorno depresivo mayor en un
10 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.

15 34. 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-
20 il)propan-1-amina.

35. 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
25 compuesto es fumarato de (R)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.

36. 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
30 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.

37. 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.
- 5 38. 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.
39. Una composición farmacéutica que comprende (S)-1-(3-
10 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.
40. Una composición farmacéutica que comprende fumarato de 1-(3-fluorofenil)-2-metil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina o una
15 de sus sales farmacéuticamente aceptables y un adyuvante, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
41. 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,
20 portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
42. 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.
- 25 43. 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.
44. Una composición farmacéutica que comprende (R)-2-metil-
30 1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un adyuvante, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

45. 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.
- 5 46. 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.
47. Una composición farmacéutica que comprende fumarato de
10 (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.
48. Una composición farmacéutica que comprende fumarato de (S)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina o una de
15 sus sales farmacéuticamente aceptables y un adyuvante, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.



No. 11-081454-00000-0000

Fecha: 2011-06-29 17:15:53
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 87

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que solicita una patente
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art .33 Decisión 486/00, Circular Única**

- (1) ☒ Indicación que se solicita una PCT
- (34) ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resume)

☐ Dibujos de ser estos pertinentes.

- (2) ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación grafica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

Bogotá D.C.,
2020

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

REFERENCIA	Radicación No.	11 081454
	Solicitud internacional	PCT/SE2009/051493
	Fecha inicio fase nacional	24/07/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

12086

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Con respecto al resumen y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 D. 486 en el cual se establece que el resumen consiste en una síntesis de la divulgación técnica contenida en la solicitud de patente, debe adecuar el resumen a los dispuesto en dicha norma, teniendo en cuenta que el extracto permitirá precisar el objeto de la invención, sus elementos característicos y el campo de aplicación.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continúa en la página siguiente...

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ

Director de Nuevas Creaciones (C)

05 AGO. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11

Bogotá D.C.,
2020

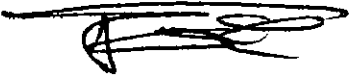
Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	11 081454
	Solicitud internacional	PCT/SE2009/051493
	Fecha inicio fase nacional	24/07/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	E.12088

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C) 

05 AGO. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11