



QF

Organización y
Digitalización CSA Ltda.

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PCT

PATENTE DE INVENCION

08-7919

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO NUEVOS COMPUESTOS 1,1 PIRIDINILALINO-
CICLOPROPANAMINAS POLISUSTITUIDOS, SU PROCEDIMIENTO DE
PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS
QUE LOS CONTIENEN

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C03D 213/74 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.00)
A61P25/00

71. SOLICITANTE LES LABORATOIRES SERVIER

DOMICILIO 12 Place de la Défense, F-92415 Courbevoie.
Cedex (FR)

74. APODERADO JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

22. BOGOTÁ, D. C., ENERO 28, 2008

SS

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-007919- -00000-0000

Fecha: 2008-01-28 16:38:26
Tra: 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION
Eve: 378 FASE NACIONAL
Folios: 209

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

SOLICITANTE
(71)

Nombre: LES LABORATORIES SERVIER

Dirección: 12, PLACE DE LA DÉFENSE, F-92.415
COURBEVOIE CÉDEX, FRANCE

Teléfono: 01.55.726000 01.55.72.7213

E-Mail: <http://www.servier.fr/>

Domicilio: F-92.415 COURBEVOIE CÉDEX, FRANCE

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual

Número

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

Dirección: Carrera 11 No. 84 -42 (Interior 9) Bogotá, D.C.

Teléfono: 2369561 Fax: 5300936

E-Mail: juanserrano@estrategiajuridica.net

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 79'875.670

TP 124.953

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: (1) Solo, GOLDSTEIN (Francia)
(2) Claude, GUILLONNEAU (Francia)
(3) Yves, CHARTON (Francia)
(4) Brian LOCKHART (Francia)
(5) Pierre, LESTAGE (Francia)

Dirección: (1) Rue des Moulineaux, F-92150 Suresnes (Francia)
(2) Rue des Bergères, F-92140 Clamart (Francia)
(3) 9, Allée Estérel, F-92330 Sceaux (Francia)
(4) 1, résidence La Trouée, F-78810 Feucherolles (Francia)
(5) 9, Allée de la Grande Terre, F-78170 La Celle St Cloud (Francia)

Teléfono:

E-Mail:

Domicilio: FRANCIA

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

PCT (86)

Solicitud Internacional N°: PCT/FR2006/001831 Fecha 27/07/2006
Publicación Internacional N°: WO/2007/012761 Fecha 01/02/07

Título (54): NUEVOS COMPUESTOS 1,1-PIRIDINILAMINO-CICLOPROPANAMINAS
POLISUSTITUIDOS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS
COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

Clasificación Internacional (51):

A61K31/44.

A61P25/00

Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) Pais de Origen

Francia

(32) Fecha

28.07.05

(31) N° de Solicitud

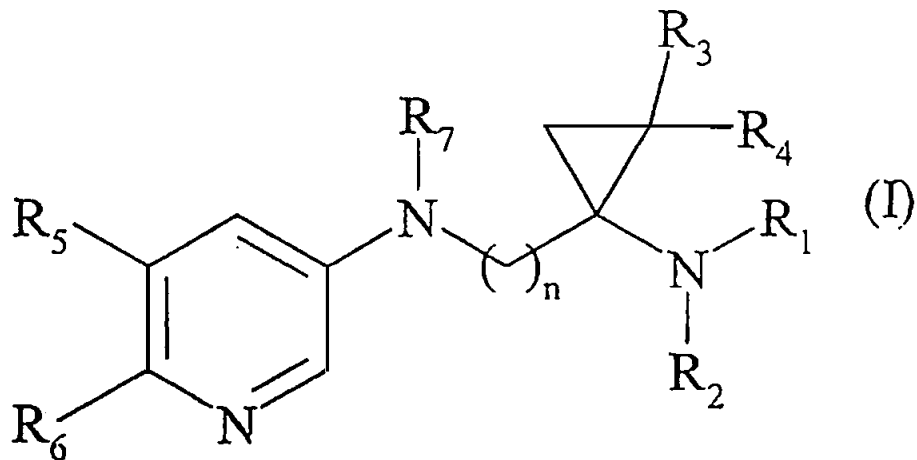
0508032

Comprobante de Pago No. 08-6.920

Fecha Enero 25, 2008

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de reivindicación de prioridad.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídico.
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Descripción de la invención.
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☒ Dibujos y/o planos necesarios.
- ☐ 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 la comunidad de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12 y 6x6 cm.
- ☒ Resumen y extracto para publicación.



NOMBRE: JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

FIRMA: 
 C.C. 79.875.670 TP. 124.953

REPÚBLICA DE COLOMBIA

36

NOTARIA

DEL CIRCULO DE BOGOTÁ

Teléfonos: PBX: (57-1) 257 6232 - FAX: (57-1) 257 6230

Calle 85 No. 10 - 74

E-mail: notaria36@gmail.com

COPIA NUMERO 6

DE LA ESCRITURA NUMERO: 1585

FECHA: 03 DE MAYO DEL AÑO 2007

ACTO O CONTRATO:

PROTOCOLIZACION Y SUSTITUCION DE PODER

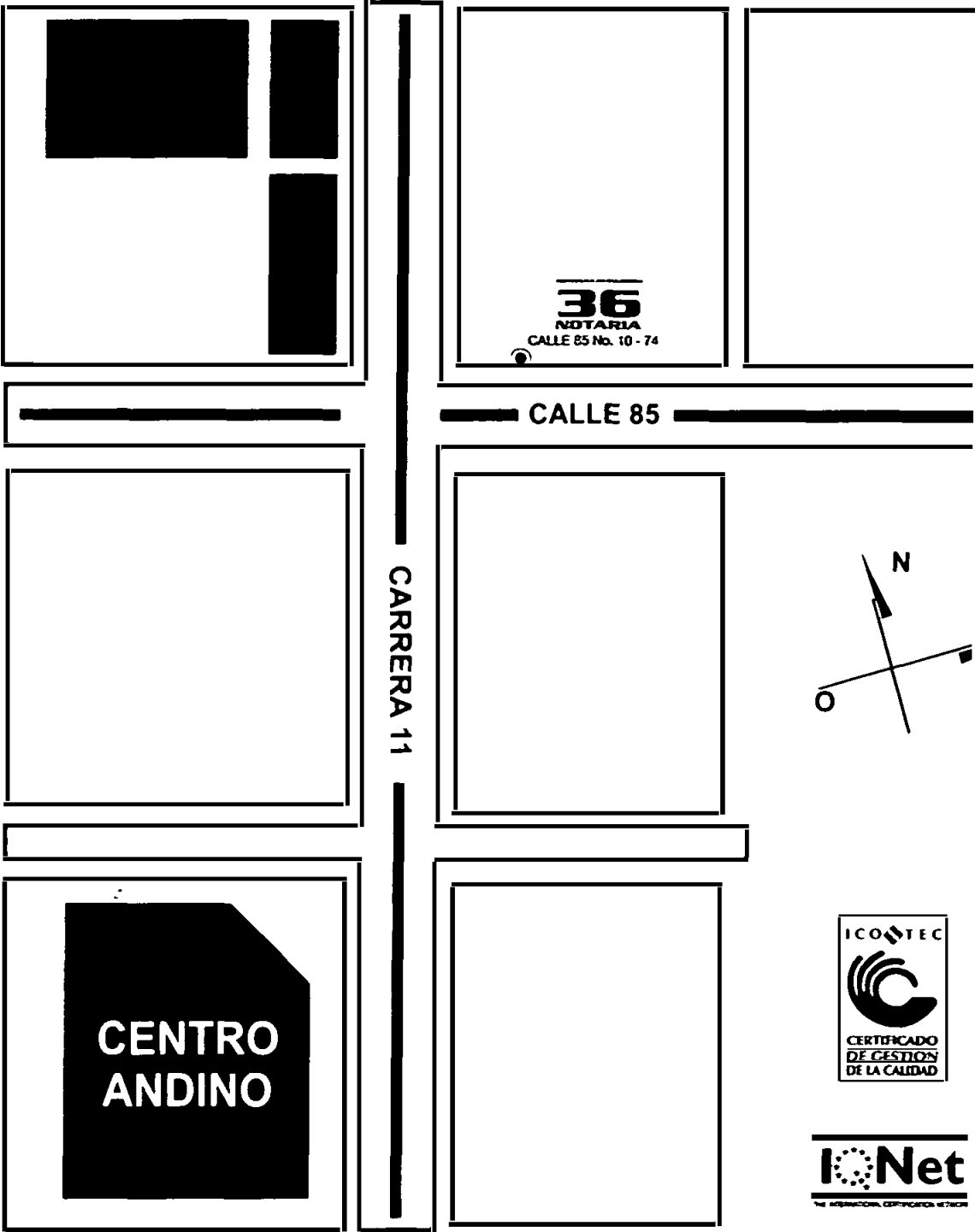
OTORGANTES:

VERNON HERNANDEZ CLAUDETTE MONIQUE y otros

GOMEZ OBREGON JOSE ALEJANDRO y otros



Ma. del Pilar Moreno de Alvarado
NOTARIA



NOTARIA 36

PBX : 257 62 32 - FAX : 257 62 30 - CALLE 85 No. 10 - 74



03 MAYO 2007

NO 1585

ESCRITURA PUBLICA NUMERO: 1585

MIL QUINIENTOS OCHENTA Y CINCO ----

FECHA: TRES (03) DE MAYO -----

DE DOS MIL SIETE (2.007). -----

I. Acto. -----

PROTOCOLIZACIÓN DE PODER Y

SUSTITUCIÓN. -----

II.- Otorgante: -----

CLAUDETTE MONIQUE VERNOT HERNÁNDEZ, CON CÉDULA DE CIUDADANÍA NÚMERO 51.722.517 DE BOGOTÁ, D.C. Y T.P. NÚMERO 57.111 DEL C.S.J. -----

A: JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO, CON CÉDULA DE CIUDADANÍA NÚMERO 19.205.192 DE BOGOTÁ, Y T.P. NÚMERO 124.953 DEL C.S.J. -----

Y ANDRÉS FELIPE ZAPATA OCAMPO, CON CÉDULA DE CIUDADANÍA NÚMERO 79.598.546 DE BOGOTÁ, Y T.P. NÚMERO 107.240 DEL C.S.J. -----

En la Ciudad de Bogotá, Distrito Capital, Departamento de Cundinamarca, República de Colombia, a los tres (03) días del mes Mayo de dos mil siete (2.007), ante el Despacho de la Notaria Treinta y seis (36) del Círculo de Bogotá D.C, cuyo(a) Titular es **MARÍA DEL PILAR MORENO DE ALVARADO** se otorgó Escritura Pública que se consigna en los siguientes términos:-----

I.- PROTOCOLIZACIÓN PODER. -----

Compareció: **CLAUDETTE MONIQUE VERNOT HERNÁNDEZ**, mayor de edad, vecina de esta ciudad de Bogotá, D.C., identificada con la cédula de ciudadanía número 51.722.517 expedida en Bogotá, y T.P. Número 57.111 DEL C.S.J., de estado civil casada con sociedad conyugal vigente, quien obra en nombre propio en calidad de PROTOCOLIZANTE y manifestó:

PRIMERO: Que presenta para su guarda u protocolización en esta Notaria

Notario
107
4.453
as
B
SECRETARIO PROTOCOLIZADOR

los siguientes documentos: -----

- 1.- Poder General otorgado por la sociedad **LES LABORATORIES SERVIER**, a **CLAUDETTE VERNOT** y **GUSTAVO PALACIO** el cual obra en 1 folio, debidamente diligenciado y apostillado en fotocopia auténtica. -----
2. Inscripción en el Registro de Comercio y de Sociedad – Extracto del 14 de Febrero de 2.007, debidamente traducido y apostillado en fotocopias auténticas, el cual obra en ocho (8) folios útiles. -----

SEGUNDO: En consecuencia, la suscrita Notaria declara protocolizado dicho documento para que surta los efectos legales y puedan los interesados solicitar las copias que de ellos se necesite. -----

II.- SUSTITUCIÓN DE PODER.

Compareció (nuevamente): **CLAUDETTE MONIQUE VERNOT HERNÁNDEZ**, mayor de edad, vecina de esta ciudad de Bogotá, D.C., identificada con la cédula de ciudadanía número 51.722.517 expedida en Bogotá, y T.P. Número 57.111 DEL C.S.J., de estado civil casada con sociedad conyugal vigente, quien obra en nombre propio, obrando en mi calidad de Representante Legal de **LES LABORATORIES SERVIER**, sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Francia y con domicilio en Paris –, por el presente sustituyo el poder a mi conferido a favor de: **JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO**, mayor de edad, vecino de esta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.875.670 expedida en Bogotá, D.C., y **ANDRÉS FELIPE ZAPATA OCAMPO**, mayor de edad, vecino de esta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.598.546 expedida en Bogotá, D.C., para que en su nombre y representación ejecute y celebre, los actos y contratos, relacionados en el poder general otorgada a ella por **LES LABORATOIRES SERVIER**. -----

EL COMPARECIENTE HACE CONSTAR QUE: -----

- 1.- Ha verificado cuidadosamente sus nombres y apellidos, estado civil, el número de su documento de identificación y aprueba este instrumento sin

reserva alguna, en la forma como quedó redactado. -----



Estrategia Juridica Nacional e Internacional
Carrera 11 No. 84-42 Int. 9
Tels. +57 (1) 5300936 - Fax +57 (1) 5300958
Bogotá D.C. - Colombia
www.estrategiajuridica.com

PODER GENERAL

Yo, abajo firmado,
Actuando como
de

domicilada en

GENERAL POWER OF ATTORNEY

I, the undersigned, LES LABORATOIRES SERVIER
Acting as
of

domiciled in 12, Place de la Défense 92415 COURBEVOIE Cedex
FRANCE

por el presente conferimos poder a CLAUDETTE VERNOT, tpa. 57.111; GUSTAVO PALACIO, tpa. 82082; domiciliados en la Carrera 11 No. 84-42 Interior (9), Bogotá, Colombia, para: (1) Administrar los bienes de la poderdante, recauden sus productos y celebre toda clase de contratos relativos a la administración de ellos; (2) exijan, cobren o perciban cualesquiera cantidad de dinero o de otras especies, que se adeuden a la poderdante, exijan los recibos y haga las cancelaciones correspondientes; (3) paguen a los acreedores de la poderdante y hagan con ellos los arreglos sobre los términos de pago de sus respectivas acreencias; (4) exijan y admitan cauciones, reales o personales, para asegurar los créditos reconocidos, o que se reconozcan a favor de la poderdante; (5) por cuenta de los créditos reconocidos o que se reconozcan a la poderdante, admitan a los deudores en pago bienes distintos de los que estén obligados a dar, y para que rematen tales bienes en juicio; (6) exijan cuentas a quienes tienen obligación de rendirlas a la poderdante, aprobarlas o improbarlas, pagar o percibir, según el caso, el saldo respectivo, y otorgar el finiquito correspondiente; (7) enajenen a título oneroso los bienes muebles o inmuebles de la poderdante y que estos tengan ya adquiridos o adquieran en lo futuro; (8) aseguren las obligaciones contraídas por la poderdante o que se contraigan en su nombre con prenda de sus bienes muebles; (9) transijan los pleitos, dudas o diferencias que ocurran, relativos a los derechos y a las obligaciones de la poderdante; (10) tomen para la poderdante dinero en mutuo y estipulen la tasa de interés, ya a plazo fijo, ya como crédito flotante; (11) representen a la poderdante en las sociedades anónimas o de otra clase de que la poderdante sea accionista; para que constituyan sociedades de cualquier clase o las transformen; para que lleve la voz y emita el voto en las respectivas asambleas o juntas de accionistas; y para que paguen los instalamentos y reciban los dividendos o utilidades que correspondan a la poderdante; (12) representen a la poderdante ante cualquiera corporaciones, funcionarios o empleados del orden judicial o del administrativo en cualesquiera juicios y actuaciones, actos, diligencias o gestiones en que la poderdante tenga que intervenir directa o indirectamente, sea como demandante, o como demandada, o como coadyuvante de cualquiera de las partes; sea para iniciar o seguir tales juicios, actuaciones, actos diligencias o gestiones; (13) en general asuman la personería de la poderdante siempre que lo estimen conveniente de manera que en ningún tiempo quede sin representación en asuntos que le interesan; y (14) para obtener la protección de la poderdante en sus asuntos, a cuyo efecto autorizamos a la poderdante para que nos represente ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, esgriman o no, ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial; (15) y para que en todos los juicios arriba mencionados, puedan sustituir este mandato, enjuiciar, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, y renunciar.

hereby grant to CLAUDETTE VERNOT, tpa. 57.111; GUSTAVO PALACIO, tpa. 82082; domiciled at Carrera 11 No. 84-42 Interior (9), Bogotá, Colombia, Power of Attorney to (1) administer the assets of the grantor, receive its products and enter into all kind of contracts relating to its administration; (2) request, collect or receive any monies or goods due to the grantor giving the necessary receipts and cancellations; (3) pay the creditors of the grantor and agree with them the terms of payment of their respective credit; (4) request and receive bonds, real or personal, in order to assure the credits recognized or to be recognized to the grantor; (5) to receive on account of recognized credits in favour of the grantor other different goods than those to which the obligation refer, and to make a forced sale of them in Court; (6) to request accounts from those obliged to render them to the grantor, to approve or disapprove them, pay or receive the balance according to case and to give the quitance thereof; (7) to sail for a consideration the assets of the grantor, whether movables or real estate, either those already in its possession or those to be acquired in the future; (8) to guarantee the obligations of the grantor or those taken on its name with chattel mortgage of its movables; (9) to settle the suits, doubts or differences occurring with respect to rights and obligations of the grantor; (10) to receive money loans for the grantor stipulating the interest thereof, being them at term or as an exigible credit; (11) represent the grantor in corporations or other companies where the grantor is shareholder or partner; to form corporations or companies of any kind, or transform them; to represent and vote in the corresponding shareholders meetings; and to pay the instalments and receive the dividends or profits of the grantor; (12) to represent the grantor before any corporations, officials or employees of the Courts or the administration in any suits and proceedings or acts where the grantor has to intervene as plaintiff or defendant or as adjuvant of any party; be it to institute or follow up with those suits or proceedings or acts; (13) in general, to represent the grantor whenever it is considered convenient so as to assure that the grantor would not remain unrepresented in the matters of its interest; and (14) to obtain the protection of the grantor in your matters, which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial; and (15) that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit of the facts of the case, desist, cancel, receive and renounce.

Dado y firmado hoy / Given and signed this 6 March 2002

in Courbevoie

by

Odile OSTERMANN proxy for LES LABORATOIRES SERVIER

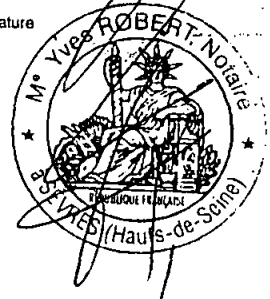
Signature

certification

maténielle de

la signature de Mme OSTERMANN

apposée ci-contre



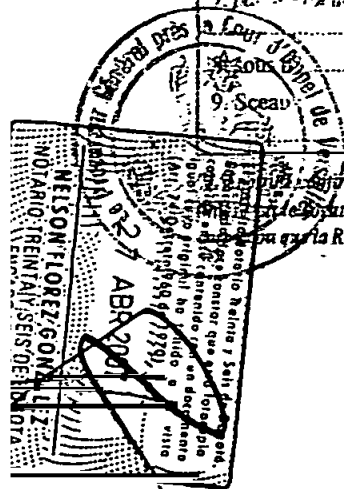


APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française **COLOMBIE**
2. Nom du titulaire **M. Yves ROBERT**
3. Qualité **NOTAIRE A**
4. est revêtu de **SEVRES**

Atteste

5. à **VERSAILLES**
6. le **2 AVR. 2007**
7. par **7823/07** **7823/07**
8. sous **7823/07**
9. Sceau **7823/07**
10. Signature **7823/07**



La présente attestation ne signifie que la République française approuve son contenu.

Traducción oficial de una **Apostilla en Francés**. República Francesa; Colombia; acta notarial firmada por el Abogado Yves Robert; actuando en calidad de Notario; con el sello de la oficina del Notario de Sèvres; certificado en Versalles; el 2 de abril de 2007; por el Procurador General del Tribunal de Casación de Versalles; bajo el número 7823/07; firma (ilegible).

"La Apostilla confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla en el documento; ella no significa que el contenido del documento es correcto o que la República Francesa aprueba su contenido"

(Sello)

Procurador General del Tribunal de Casación de Versalles

Certifico que la anterior es traducción fiel y completa de la Apostilla y sello en referencia, la cual se sella con el sello del traductor Germán Fonseca Chaparro, Resolución Minjusticia No.2110 del 12 de diciembre de 2003. Bogotá, D. C., 25 de abril de 2007.


GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

SECRETARIO PROTOCOLO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

591589

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2007 ABR 27 P 2:39

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

El suscrito Notario Nelson y Sells de Bogotá.
Encargado Hace constar que este documento
contiene en su contenido con un documento
que el texto original ha tenido o ha tenido
M. 75. Decreto 990.44.1979.
27 ABR 2007
NELSON FLOREZ GONZALEZ
NOTARIO TREINTAY SEIS DE ABRIL DE 2007
ENCARGADO

Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS

Extrait au 14 Février 2007

NO 15

IDENTIFICATION

Dénomination sociale : LES LABORATOIRES SERVIER
Sigle : (VOIR OBSERVATIONS)
Numéro d'identification : 085 480 796 R.C.S. NANTERRE
Numéro de gestion : 1988 B 02123
Date d'immatriculation : 01 Juin 1988

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A LA PERSONNE

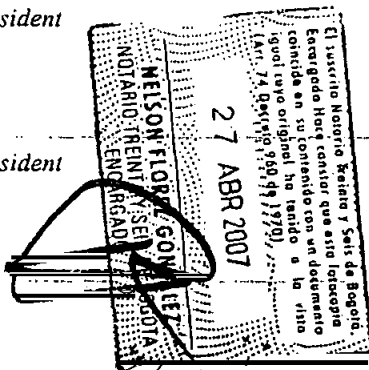
Forme juridique : Société par actions simplifiée
Au capital de : 34 590 852,00 Euros
Adresse du siège : 22 Rue Garnier 92200 Neuilly Sur Seine
Durée de la société : Jusqu'au 30 NOVEMBRE 2047
Date d'arrêt des comptes : 30 Septembre
Constitution - Dépôt de l'acte constitutif : Au Greffe du Tribunal de Commerce de ORLEANS le 28 Janvier 1949
Publication : LES PETITES AFFICHES DE L'ORLEANAIS du 29 Janvier 1949
Transfert de : ORLEANS
Dépôt de l'acte : Au Greffe du Tribunal de Commerce de NANTERRE le 03 Novembre 1995 sous le numéro 25805
Publication au Greffe du nouveau siège : Journal Gazette du palais du 24 Octobre 1995

ADMINISTRATION

Président SERVIER SAS
 (324 444 991 R.C.S. NANTERRE)
 6 Des Pleiades 92415 Courbevoie Cedex
Forme juridique Société par actions simplifiée
représentée par
 Monsieur SERVIER JACQUES
 né(e) le 09/02/1922 à VATAN 36150
 de nationalité Française
 - DEMEURANT : 92 RUE CHARLES LAFFITTE 92200 NEUILLY SUR SEINE

Vice président Monsieur LE RIDANT ALAIN-VICTOR LUCIEN HENRI
 né(e) le 31/10/1935 à EPINAY SUR ORGE 91360
 de nationalité Française
 demeurant 47 Boulevard Du Cdt Charcot 92200 Neuilly

Vice président Madame BANZET MARIE-NOELLE
 né(e) le 20/12/1951 à COURBEVOIE 92400
 de nationalité Française
 demeurant 9 Rue Freville Le Vingt 92310 Sevres



Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS.

Extrait au 14 Février 2007

Pharmacien responsable- Monsieur LE RIDANT ALAIN
né(e) le 30/10/1935 à EPINAY SUR ORGE 91360
de nationalité Française
demeurant 47 Boulevard Du Cdt Charcot 92200 Neuilly Sur Seine

Commissaire aux comptes titulaire Monsieur DUVERNOIS STEPHANE
né(e) le 13/07/1953 à PARIS 75
de nationalité Française
demeurant 111 Rue Cardinet 75017 Paris

Commissaire aux comptes suppléant DUVERNOIS ET ASSOCIES SA
(412 029 357 R.C.S. PARIS)
111 Rue Cardinet 75017 Paris
Forme juridique société anonyme

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A L'ACTIVITE COMMERCIALE

Origine de la société : Transfert du siège et de l'établissement principal
905 ROUTE DE SARAN 45520 GIDY
à compter du 20 Octobre 1995
ancien numéro R.C.S. 000054B79

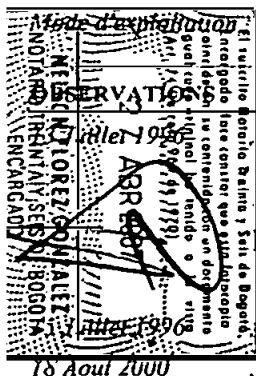
Origine du fonds : Création d'un fonds de commerce

Activité : Exploitation de laboratoires de produits chimiques ou pharmaceutiques

Nom commercial : SERVIER-ARDIX-EUTHERAPIE-BIOPHARMA-ORIL

Adresse de l'établissement principal : 22 Rue Garnier 92200 Neuilly Sur Seine

Commencement d'activité le : 01 Décembre 1948
Exploitation directe



numéro 24322 Fusion avec les sociétés : Ardix 1 rue Carle Hebert 92400 Courbevoie Rcs Nanterre b 318 109 907 laboratoires Biopharmaceutiques de France (Biopharma) 29 rue du pont 92200 Neuilly sur seine Rcs Nanterre b 542 073 499 et Euthérapie 27.29 rue du pont 92200 Neuilly sur seine Rcs Nanterre b 642 020 036 à compter du 29 mars 1996

numéro 24348 Sigle : Servier - Ardix - Euthérapie - Biopharma -

numéro 56121 Fusion-absorption de la société Oril sa (b 582080172 Rcs Nanterre) - à compter du : 29-06-2000-

17 Octobre 2001 , numéro 73636 Fusion absorption de la société Adir et compagnie (329 211 650 Rcs Nanterre) à compter du 31 août 2001 -

ETABLISSEMENTS DANS LE RESSORT DU GREFFE

Adresse : 192 Avenue Charles De Gaulle 92200 Neuilly Sur Seine

Extrait Kbis

1585

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS

Extrait au 14 Février 2007

<i>Nom commercial :</i>	SERVIER-ARDIX-EUTHERAPIE-BIOPHARMA-ORIL
<i>Activité :</i>	Toutes opérations administratives se rapportant directement ou indirectement à l'exploitation de laboratoires de produits chimiques ou pharmaceutiques
<i>Commencement d'activité le :</i>	29 Juin 2000
<i>Origine du fonds de commerce :</i>	Fonds de commerce acquis par apport
<i>Précédent exploitant :</i>	ORIL
	n° identification B582080172
<i>Déclaration de créances :</i>	
	Au greffe de NANTERRE
<i>Mode d'exploitation :</i>	Exploitation directe
<i>Adresse :</i>	12 Place De La Defense 92400 Courbevoie
<i>Nom commercial :</i>	SERVIER-ARDIX-EUTHERAPIE-BIOPHARMA-ORIL
<i>Activité :</i>	EXPLOITATION DE LABORATOIRES DE PRODUITS CHIMIQUES OU PHARMACEUTIQUES
<i>Commencement d'activité le :</i>	17 Mai 2002
<i>Origine du fonds de commerce :</i>	Création d'un fonds de commerce
<i>Mode d'exploitation :</i>	Exploitation directe
<i>Adresse :</i>	6-Place Des Pléiades 92415 Courbevoie Cedex
<i>Activité :</i>	Toutes opérations administratives se rapportant directement ou indirectement à l'exploitation de laboratoires pharmaceutiques.
<i>Commencement d'activité le :</i>	01 Septembre 2006
<i>Origine du fonds de commerce :</i>	Création d'un fonds de commerce
<i>Mode d'exploitation :</i>	Exploitation directe

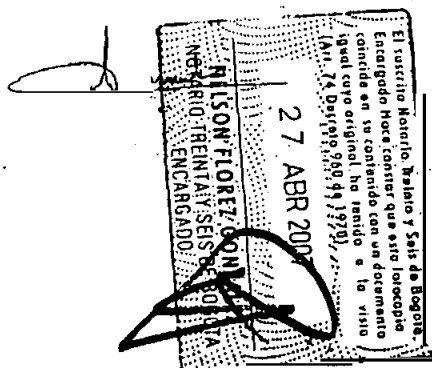
SECRETARIO-PROTOCOLO

ETABLISSEMENTS HORS LE RESSORT DU GREFFE

<i>Greffe de ORLEANS (4502)</i>	Numéro de gestion 1996 B 00646
<i>Etablissement Secondaire</i>	

Extrait délivré à NANTERRE, le 15 février 2007 sur 3 page(s)

Le Greffier,



Fin de l'extrait

El suscrito Notario Notario y Jefe de Negocios,
 Entregado Hace constar que este instrumento
 coincide en su contenido con el original
 (que se encuentra en el expediente)
 (Art. 74 del Código de Procedimiento Civil)
 27 ABR 2007
 NELSON FLORES GONZALEZ
 NOTARIO PRESENTARSE DEBE A LA
 ENCARGADO



APOSTILLE

Convention de La Haye du 5 octobre 1961

1. Nom et Prénoms: **COLONIE**
 2. Qualité: **public**
 3. Fonction: **NOTAIRE**
 4. Nom et Prénoms: **GREFFIER**
 5. Nom et Prénoms: **CONNEXION DE JANTIER**
 6. Lieu: **VERSAILLES**
 7. Date: **2 AVR. 2007**
 8. Numéro: **7820/97**
 9. Signature: **[Signature]**
 10. Nom: **[Signature]**

L'apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou
 du timbre du document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est
 correct ou que la République française approuve son contenu.

Secretaría del Tribunal de Comercio de NANTERRE
4 Rue Pablo Neruda
92020 NANTERRE CEDEX

085 480 796 R.C.S NANTERRE
Nuestras referencias: ALT
(1988 B 02123)

(Sello)
Tribunal de Comercio-Secretaría
(Manuscrito)
43826 Colombia

Extracto Kbis

INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE COMERCIO Y DE SOCIEDADES
Extracto del 14 de Febrero de 2007

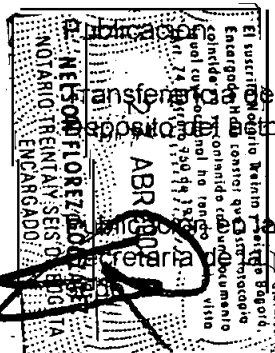
IDENTIFICACIÓN

Denominación social: **LES LABORATOIRES SERVIER**
Sigla: (VER OBSERVACIONES)
Número de identificación: 085 480 796 R.C.S. NANTERRE
Número de trámite: 1988 B 02123
Fecha de inscripción: 1 de junio de 1988

INFORMACIONES RELACIONADAS CON LA PERSONA

Forma jurídica: sociedad simplificada por acciones
Con un capital de: 34. 590. 852,00 Euros
Dirección de la sede: 22 Rue Garnier 92200 Neuilly Sur Seine
Duración de la sociedad: Hasta el 30 DE NOVIEMBRE de 2047
Fecha de corte de cuentas: 30 de septiembre
Constitución-Depósito del acto constitutivo:

En la Secretaría del Tribunal de Comercio de ORLEÁNS el 28 de enero de 1949
LES PETITES AFFICHES DE L'ORLÉANAIS del 29 de enero de 1949
ORLÉANS
En la Secretaría del Tribunal de Comercio de NANTERRE el 3 de noviembre de 1995 bajo el número 25805



Diario Gazette du Palais del 24 de octubre de 1995

GERMAN FONSECA CHABARRO

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCÉS - ESPAÑOL

RESOLUCION MINJUSTICIA No. 2110

DICIEMBRE 12 DE 2003

Toda reproducción del presente extracto no posee valor el original expedido por la

ADMINISTRACIÓN

Presidente:

SERVIÉ SAS
(324 444 991 R.C.S. NANTERRE)
6 Des Pleiades 92415 Courbevoie Cedex
Forma Jurídica sociedad simplificada por acciones
representada por
el Señor SERVIÉ JACQUES
nacido el 09/02/1922 en VATAN 36150
de nacionalidad Francesa
- DOMICILIADO EN: 92 RUE CHARLES LAFFITTE
92200 NEUILLY SUR SEINE

Vicepresidente

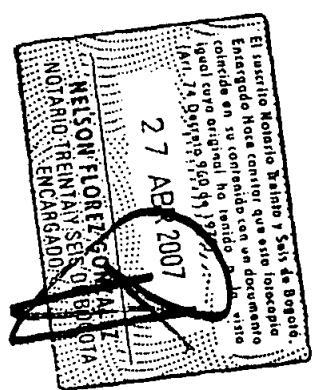
Señor LE RIDANT ALAIN VICTOR LUCIEN HENRI
nacido el 31/10/1935 en ÉPINAY SUR ORGE 91360
de nacionalidad Francesa
domiciliado en 47 Boulevard Du Cdt Charcot 92200
NEUILLY

Vicepresidente

Señora BANZET MARIE-NOELLE
nacida el 20/12/1951 en COURBEVOIE 92400
de nacionalidad Francesa
domiciliada en 9 Rue Freville Le Vingt 92310 Sevres

ESTADO-PROTECTOR


GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003


El suscrito Notario Público y Jefe de Bogotá,
Entregado Hace constar que este documento
coincide en su contenido con el documento
igual cuyo original he tenido a la vista
(Art. 74 Decreto 969 de 1974)
27 ABR 2007
NELSON FLOREZ
NOTARIO TREINTAY SEIS D. BOGOTÁ
ENCARGADO

15
193

Extracto Kbis

INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE COMERCIO Y DE SOCIEDADES
Extracto del 14 de Febrero de 2007

Farmaceuta responsable: Señor LE RIDANT ALAIN
nacido el 31/10/1935 en ÉPINAY SUR ORGE 91360
de nacionalidad Francesa
domiciliado en 47 Boulevard Du Cdt Charcot 92200
NEUILLY SUR SEINE

Comisario titular
de cuentas:

Señor DÜVERNOIS STÉPHANE
nacido el 13/07/1953 en PARIS 75
111 Rue Cardinet 75017 Paris
de nacionalidad francesa
domiciliado en 111 Rue Cardinet 75017 Paris

Comisario suplente
de cuentas

DUVERNOIS ET ASSOCIÉS SA
(412 029 357 R.C.S. PARIS)
111 Rue Cardinet 75017 Paris
Forma jurídica sociedad anónima

INFORMACIONES RELACIONADAS CON LA ACTIVIDAD COMERCIAL

Origen de la sociedad: Transferencia de la sede y del establecimiento principal
905 ROUTE DE SARAN 45520 GIDY
a partir del 20 de octubre de 1995
antiguo número R.C.S. 000054B79

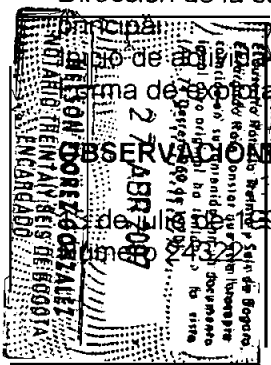
Origen del fondo: Creación de un fondo de comercio

Actividad: Explotación de laboratorios de productos químicos o
farmacéuticos

Denominación comercial: SERVIER-ARDIX-EUTHÉRAPIE-BIOPHARMA-ORIL

Dirección de la sede

22 Rue Garnier 92200 Neuilly Sur Seine
1 de diciembre de 1948
Explotación directa



OBSERVACIONES

Fusión con las sociedades: Ardix 1 rue Carle Hebert
92400 Courbevoie Rcs Nanterre 318 109 907
laboratoires Biopharmaceutiques de France

GERMAN FONSECA CHAPARRO

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL

RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2116

DICIEMBRE 12 DE 2003

Toda reproducción del presente extracto no posee valor el original expedido por la

Nº 1585

(Biopharma) 29 rue du pont 92200 Neuilly sur Seine
Rcs Nanterre b 542 073 499 y Euthérapie 27.29 rue du
pont 92200 Neuilly sur Seine Rcs Nanterre b 642 020
036 a partir del 29 de marzo de 1996

15 de julio de 1996

Número 24348

18 de agosto de 2000

Número 56121

Sigla: Servier - Ardix - Euthérapie - Biopharma -

Fusión - absorción de la sociedad Oril sa (b 582080172
Rcs Nanterre) a partir del: 29-06-2000

17 de octubre de 2001

Número 73636

Fusión absorción de la sociedad Adir y compañía (329
211 650 Rcs Nanterre) a partir del 31 de agosto de
2001

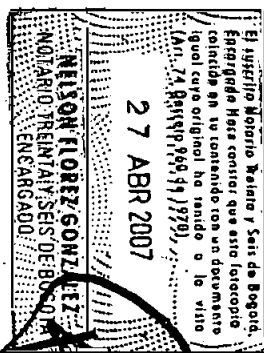
ESTABLECIMIENTOS DE COMPETENCIA DE LA SECRETARÍA

Dirección:

192 Avenue Charles De Gaulle 92200 Neuilly Sur Seine


GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

SECRETARIO PROTOCOL



Secretaría del Tribunal de Comercio de NANTERRE
4 Rue Pablo Neruda
92020 NANTERRE CEDEX

1585

085 480 796 R.C.S NANTERRE
Nuestras referencias: ALT
(1988 B 02123)

(Sello)
Tribunal de Comercio-Secretaria

Extracto Kbis

INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE COMERCIO Y DE SOCIEDADES
Extracto del 14 de Febrero de 2007

Denominación comercial: SERVIER-ARDIX-EUTHÉRAPIE-BIOPHARMA-ORIL
Actividad: Todas las operaciones administrativas relacionadas directamente o indirectamente con la explotación de los laboratorios de productos químicos o farmacéuticos
Inicio de la explotación: 29 de junio de 2000
Origen del fondo comercial: Fondo de comercio adquirido por aporte
Anterior explotador: ORIL
nº de identificación B582080172

Declaración de acreencias:

En la Secretaría de NANTERRE

Forma de explotación: Explotación directa
Dirección: 12 Place De la Défense 92400 Courbevoie
Denominación comercial: SERVIER-ARDIX-EUTHÉRAPIE-BIOPHARMA-ORIL
Actividad: EXPLOTACIÓN DE LOS LABORATORIOS DE PRODUCTOS QUÍMICOS O FARMACÉUTICOS
Inicio de la explotación: 17 de mayo de 2002
Origen del fondo comercial: Creación de un fondo de comercio
Forma de explotación: Explotación directa
Dirección: 6 Place Des Pléiades 92415 Courbevoie Cedex
Actividad: Todas las operaciones administrativas relacionadas directamente o indirectamente con la explotación de los laboratorios de productos químicos o farmacéuticos
Inicio de la explotación: 1 de septiembre de 2006
Origen del fondo comercial: Creación de un fondo de comercio
Forma de explotación: Explotación directa



SECRETARIO-PROTOCOLO

GERMAN FONSECA CHAPARRO

Toda reproducción del presente extracto no posee valor el original expedido por la

ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL

RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110

DICIEMBRE 12 DE 2003

Traducción oficial de una **Apostilla en Francés**. República Francesa; Colombia; acta notarial firmada por ilegible, actuando en calidad de Secretario; con el sello del Tribunal de Comercio de Nanterre; certificado en Versailles; el 2 de Abril de 2007; por el Procurador General del Tribunal de Casación de Versailles; bajo el número 7820/07; firma (ilegible); en 3 páginas.

"La Apostilla confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla en el documento; ella no significa que el contenido del documento es correcto o que la República Francesa aprueba su contenido"

(Sello)

Procurador General del Tribunal de Casación de Versailles

Certifico que la anterior es traducción fiel y completa de la Apostilla y sello en referencia, la cual se sella con el sello del traductor Germán Fonseca Chaparro, Resolución Minjusticia No.2110 del 12 de diciembre de 2003. Bogotá, D. C. 25 de abril de 2007.

GERMAN FONSECA CHAPARRO

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL

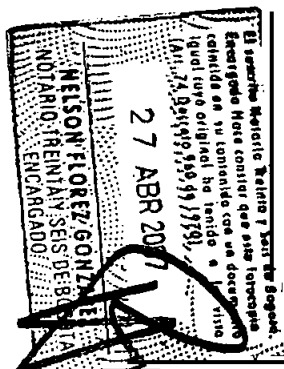
ESPAÑOL - FRANCÉS - ESPAÑOL

RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110

DICIEMBRE 12 DE 2003

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
591594
FIRMA APARTE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2007 ABR 27 P 2:41
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.





2.- Las declaraciones consignadas en este instrumento corresponden a la verdad y en consecuencia, asume la responsabilidad de lo manifestado en caso de utilizarse esta escritura con fines ilegales. -----

3.- Conoce la ley y sabe que el notario responde de la regularidad formal de los instrumentos que autoriza, pero no de la veracidad de las declaraciones de los otorgantes, ni de la autenticidad de los documentos que forma parte de este instrumento. -----

4.- Solo solicitaré correcciones o modificaciones al texto de la presente escritura en la forma y en los casos previstos por la Ley. -----

ADVERTENCIA, OTORGAMIENTO Y AUTORIZACIÓN. Leído el presente instrumento por la compareciente y advertida sobre las formalidades legales, lo aprobó y firma conmigo el Notario que doy fé. Derechos notariales resolución número 7880 de 2006. -----

\$38.110.00 -----

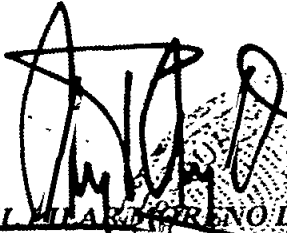
Se emplearon las hojas de papel notarial números: AA 29817665 / 29817666 -----



SECRETARIO PROTOCOLAR

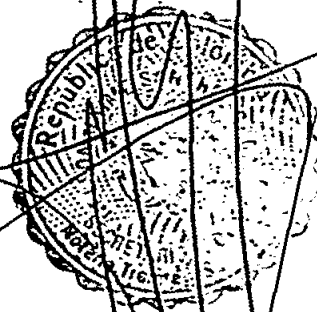
Claudette Vernet
CLAUDETTE MONIQUE VERNOT HERNÁNDEZ
 C.C.No. 51.722.517 de Bogotá
 TEL.: 5310652




MARÍA DEL PILAR MORENO DE ALVARADO
NOTARIA TREINTA Y SEIS (36) DE BOGOTÁ

Elaborada por: Juan F.

Escritura Pública No. 158.5 de fecha 3 Mayo 2007
ES FIEL Y Seis COPIA TOMADA DE SU
ORIGINAL EN Doce (12) HOJAS CON DESTINO A
Notas para
EXPEDIDA EN BOGOTÁ 28 MAYO 2007





NOTAS IMPORTANTES ACERCA DEL REGISTRO

Señor Usuario:

La Notaría 36 del Círculo de Bogotá D.C., Lo orienta para que usted proceda a la correspondiente inscripción en la oficina de Registro de manera rápida y dentro del término legal, evitando así, multa por extemporaneidad o improcedencia de inscripción por vencimiento de término perentorio.

COMO TRAMITAR EL REGISTRO?

1. Si la escritura pública se refiere a bienes inmuebles, para que produzca efectos jurídicos; **DEBE INSCRIBIRSE EN LA OFICINA DE REGISTRO DE INSTRUMENTOS PÚBLICOS** correspondiente. (Ver lista de oficinas de Registro).
2. Si la escritura pública se refiere a constitución de sociedad, venta o cesión de cuotas de interés social, aumento de capital, ingreso de nuevos socios, reforma de estatutos sociales, cambio de razón social entre otros. **DEBE INSCRIBIRSE** o registrarse en la **CÁMARA DE COMERCIO** del domicilio de la sociedad. (Ver lista de oficinas de Cámara de Comercio).

LAS COPIAS

Cuando usted se dirija a estas oficinas de Registro, lleve todas las copias de la escritura pública que se le ha entregado en la Notaría, en especial la copia con destino a la oficina de Registro y la copia con destino a la oficina de Catastro. En los eventos de hipoteca hay una copia que se denomina primera copia, la cual presta mérito ejecutivo y está destinada al acreedor hipotecario, debe presentarla en la oficina de Registro.

DERECHOS DE BENEFICENCIA Y REGISTRO

El costo aproximado total es de \$ 15 x 1000 sobre el valor del ACTO o CONTRATO.

TIEMPOS LÍMITES

Su escritura tiene una fecha de otorgamiento, a partir de ésta, cuenta con dos (2) meses calendario para inscribirla en la oficina de Registro. Si usted se pasa de este periodo de tiempo, aún lo puede hacer, pero cancelando una multa.

QUE OCURRE CON LAS HIPOTECAS Y EL PATRIMONIO DE FAMILIA?

Solo hay un término perentorio de 90 días hábiles, (es decir cuente únicamente los días laborales y descuenta sábados, domingos y festivos), si usted se pasa de los 90 días, así proponga pagar multa, no es procedente el registro y debe asumir todos los costos de elaboración de nueva escritura de hipoteca o patrimonio de familia.

OFICINAS DE REGISTRO EN BOGOTÁ

Existen tres oficinas de Registro de Instrumentos Públicos para acudir de acuerdo al lugar donde se encuentra ubicado el inmueble:

Of. Zona Sur:

Ubicados entre la Calle 1a. Sur y el sur de la ciudad.
Venecia Autop. Sur Diag. 44 sur No. 50-61 / Tel.: 238 1158

Of. Zona Centro:

Ubicados entre la Calle 1a. y la Calle 99
Calle 26 No. 13-49 Int.101 / Tels.: 286 8626 - 328 2121

Of. Zona Norte

Ubicados entre la Calle 100 y el norte de la ciudad.
Calle 74 No. 13-40/ Tel.: 345 0500

OFICINAS CÁMARA DE COMERCIO EN BOGOTÁ

Principal: Av. El Dorado No.68D-35	Tel.: 594 1000
Centro: Cra. 9 No. 16-21	Tel.: 560 0280
Norte: Cra. 15 No.93A-10	Tel.: 610 9988
Cedritos: Av. 19 No. 140-29	Tel.: 592 7000
Salitre: Calle 26 No. 68D-35	Tel.: 383 0679
Cazucá: Autop. Sur No. 12-92	Tel.: 780 1010
Corferias: Cra. 40 No. 22C-67	Tel.: 344 5499
Paloquemao: Cra. 27 No. 15-10	Tel.: 360 3938
Restrepo: Calle 16 Sur No. 16-85	Tel.: 366 1114
Chapinero: Cra. 13 No. 52-30	Tel.: 211 4085

Cualquier inquietud consúltela, y de inmediato le atenderemos

NOTARIA 36

PBX : 257 62 32 - FAX : 257 62 30 - CALLE 85 No. 10 - 74

ASSIGNMENT OF RIGHTS

Witnesseth hereby, the Assignment of Rights Agreement entered into by and between Solo GOLDSTEIN, Claude GUILLONNEAU, Yves CHARTON, Brian LOCKHART, Pierre LESTAGE domiciled for these purposes in France on the one hand and on the other hand, LES LABORATOIRES SERVIER, domiciled for these purposes in France, duly represented by Odile OSTERMANN in the following terms and conditions:

PREAMBLE

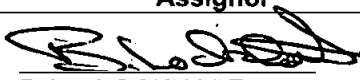
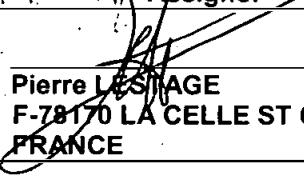
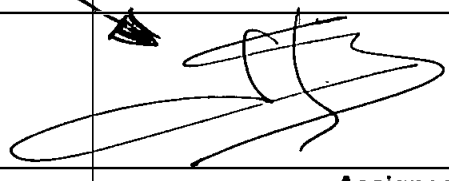
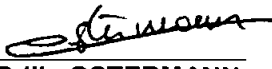
1. Solo GOLDSTEIN, Claude GUILLONNEAU, Yves CHARTON, Brian LOCKHART, Pierre LESTAGE are the authors of the patent
NEW POLYSUBSTITUTED 1,1-PYRIDYLAMINOCYCLOPROPANAMINE COMPOUNDS, A PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM
2. Solo GOLDSTEIN, Claude GUILLONNEAU, Yves CHARTON, Brian LOCKHART, Pierre LESTAGE have decided to assign all their rights over the patent referred in the above-mentioned clause.
3. LES LABORATOIRES SERVIER, wishes to acquire the rights for the economic exploitation of the design referred to in clause 1).

AGREEMENTS

1. Solo GOLDSTEIN, Claude GUILLONNEAU, Yves CHARTON, Brian LOCKHART, Pierre LESTAGE assign in favor of LES LABORATOIRES SERVIER, without reserve and limitation whatsoever, all their rights over the patent referred to in clause 1) of the Preamble.
2. The assignment is made on gratuitous basis.
3. Both parties agree that ESTRATEGIA JURIDICA can file the application for registration of the patent referred to in clause 1) of the Preamble, before the Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia.

Cartagena December 27,

In witness whereof, this document is executed at, On, 2007.

Assignor  Solo GOLDSTEIN F-92150 SURESNES FRANCE	Assignor 4.  Brian LOCKHART F-78810 FEUCHEROLLES FRANCE
Assignor 2.  Claude GUILLONNEAU F-92140 CLAMART FRANCE	Assignor 5.  Pierre LESTAGE F-78170 LA CELLE ST CLOUD FRANCE
Assignor 3.  Yves CHARTON F-92330 SCEAUX FRANCE	
Assignor Vu pour la certification matérielle de	Assignee 1.  Odile OSTERMANN proxy for LES LABORATOIRES SERVIER

la signature de Solo Goldstein, Claude Guillonnet, Yves Charton, Brian Lockhart, Pierre Lestage, Odile OSTERMANN
apposée ci-contre

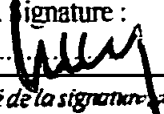


APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française Colombie
Le présent acte public
2. a été signé par Marie Yim ROZET
3. agissant en qualité de Notaire
4. est revêtu du sceau/timbre de l'Office notarial
à SEVRES

VERSAILLES

5. à
6. le 28 DEC. 2007
7. par le Procureur général Cour d'Appel de Versailles
8. sous n° 3204/2007
9. Sceau Procureur 10. Signature : 



L'apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou du timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française reconnaît son contenu.

CESIÓN DE DERECHOS

Por el presente se da testimonio del Acuerdo de Cesión de Derechos entre Solo **GOLDSTEIN, Claude GUILLONEAU, Yves CHARTON, Brian LOCKHART y Pierre LESTAGE**, domiciliados para estos propósitos en Francia, de una parte, y de otra, LES LABORATOIRES SERVIER, domiciliado para estos propósitos en Francia, debidamente representado por Odile OSTERMANN en los siguientes términos y condiciones:

PREÁMBULO

1. Solo **GOLDSTEIN, Claude GUILLONEAU, Yves CHARTON, Brian LOCKHART y Pierre LESTAGE**, son los autores de la patente **NUEVOS COMPUESTOS POLI-SUSTITUIDOS 1,1-PIRIDINILAMINOCICLOPROPANAMIN, PROCESO PARA SU PREPARACIÓN Y COMPUESTOS FARMACÉUTICOS QUE LOS CONTIENEN**
2. Solo **GOLDSTEIN, Claude GUILLONEAU, Yves CHARTON, Brian LOCKHART y Pierre LESTAGE** han decidido ceder todos sus derechos sobre la patente referida en la cláusula anterior.
3. LES LABORATOIRES SERVIER desea adquirir los derechos para la explotación económica del diseño referido en la cláusula 1).

ACUERDOS

1. Solo **GOLDSTEIN, Claude GUILLONEAU, Yves CHARTON, Brian LOCKHART y Pierre LESTAGE**, ceden a favor de LES LABORATOIRES SERVIER todos sus derechos sobre la patente referida en la cláusula 1) del Preámbulo sin reserva ni limitación de ninguna clase.
2. La cesión se realiza sobre base gratuita.
3. Ambas partes acuerdan que **ESTRATEGIA JURÍDICA** podrá radicar la solicitud para el registro de la patente referida en la cláusula 1) del Preámbulo, ante la Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia.

Como testimonio de lo cual, este documento se firma en (ilegible), el 27 de diciembre de 2007.

Cedente	Cedente
1. (Firmado) Solo GOLDSTEIN F-92150 SURESNES FRANCIA	4. (Firmado) Brian LOCKHART F-78810 FEUCHEROLLES FRANCIA
Cedente	Cedente
2. _____ Claude GUILLONEAU F-92140 CLAMART FRANCIA	5. (Firmado) Pierre LESTAGE F-78170 LA CELLE ST CLOUD FRANCIA
Cedente	
3. (Firmado) Yves CHARTON F-92330 SCEAUX FRANCIA	(Firmado)
Cedente	Cesionario
	1. (Firmado) Odile OSTERMANN apoderado de LES LABORATOIRES SERVIER

Nota: El texto contiene dos sellos y anotaciones realizadas a mano en francés, así como los sellos de apostilla en francés al dorso.


GERMÁN EDUARDO PÁEZ CHAUSTRE
 Traductor e Intérprete Oficial
 Resolución 0632 de 1997
 Ministerio de Justicia

Traducción oficial de una **Apostilla en Francés**. República Francesa; Colombia; acta notarial firmada por el Abogado Yves Robert; actuando en calidad de Notario; con el sello de la oficina del Notario de Sèvres; certificado en Versailles; el 28 de diciembre de 2007; por el Procurador General del Tribunal de Casación de Versailles; bajo el número 30204/2007; firma (ilegible).

"La Apostilla confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla en el documento; ella no significa que el contenido del documento es correcto o que la República Francesa aprueba su contenido"

(Sello)

Procurador General del Tribunal de Casación de Versailles

Certifico que la anterior es traducción fiel y completa de la Apostilla y sello en referencia, la cual se sella con el sello del traductor Germán Fonseca Chaparro, Resolución Minjusticia No.2110 del 12 de diciembre de 2003. Bogotá, D. C., 24 de enero de 2008.


GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

718081

RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

DOCUMENTO RECEPCIONADO
AS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2008 ENE 25 A 10:30

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

**NEW POLYSUBSTITUTED 1,1-PYRIDYLAMINO-
CYCLOPROPANAMINE COMPOUNDS,
A PROCESS FOR THEIR PREPARATION
AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM**

LES LABORATOIRES SERVIER

12, place de La Défense

92415 COURBEVOIE Cedex

FRANCE

INVENTORS : Soló GOLDSTEIN

Claude GUILLONNEAU

Yves CHARTON

Brian LOCKHART

Pierre LESTAGE

The present invention relates to new polysubstituted 1,1-pyridylaminocyclopropanamine compounds, to a process for their preparation and to pharmaceutical compositions containing them.

5 The compounds of the present invention are especially valuable from a pharmacological point of view because of their specific interaction with central nicotinic receptors of type $\alpha 4\beta 2$, having application in the treatment of neuropathologies associated with cerebral ageing, of mood disorders, of pain and of tobacco withdrawal.

10 Ageing of the population due to increased life expectancy at birth has brought with it a major increase in the incidence of age-related neuropathologies and especially of Alzheimer's disease. The principal clinical manifestations of cerebral ageing and especially of age-related neuropathologies are deficiencies in mnemonic and cognitive functions, which may lead to dementia. It has been widely demonstrated that, of the various neurotransmitters, acetylcholine plays a major role in memory functions and that there is large-scale destruction of the cholinergic neuronal pathways in certain neurodegenerative
15 diseases or when there is inadequate activation in the case of cerebral ageing. For that reason, numerous therapeutic approaches have been aimed at preventing destruction of the neurotransmitter by means of the inhibition of acetylcholinesterase or have sought to provide a substitute for the deficient neurotransmitter. In the latter case, the cholinergic agonists proposed have been of the muscarinic type, which are specific for post-synaptic
20 M1 receptors.

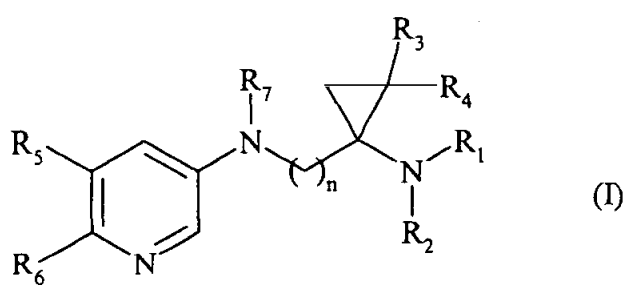
It has recently been shown that the cholinergic impairment associated with Alzheimer's disease affects neurones carrying nicotinic receptors more than those carrying muscarinic receptors (Schroder *et al.*, "Alzheimer disease : therapeutic strategies", Birkhauser Boston, 1994, 181-185). Numerous studies have, moreover, demonstrated that nicotine has
25 memory-facilitating properties (Prog. Neuropsychopharmacol., 1992, 16, 181-191) and that these properties are exerted as much on mnemonic functions (Psychopharmacol., 1996, 123, 88-97) as on the faculties of attention and vigilance (Psychopharmacol., 1995, 118, 195-205). Furthermore, nicotine exerts neuroprotective effects with respect to excitotoxic agents such as glutamate (Brain Res., 1994, 644, 181-187).

All of these findings can very probably be linked with epidemiological studies that have shown a lower incidence of Alzheimer's disease and Parkinson's disease in smokers. Furthermore, several studies have shown the value of nicotine in the treatment of mood disorders such as states of depression, anxiety or schizophrenia. Finally, it has been shown that nicotine has antalgic properties. All of the therapeutic properties of nicotine and also those described for other nicotinic agents are based upon activity with respect to central receptors, which differ structurally and pharmacologically from peripheral receptors (muscle and ganglion). The central receptors of type $\alpha 4\beta 2$ are the most represented in the central nervous system and have been implicated in the majority of the therapeutic effects of nicotine (Life Sci., 1995, 56, 545-570).

Several documents such as Synlett., 1999, 7, 1053-1054 ; J. Med. Chem, 1985, 28(12), 1953-1957 and 1980, 23(3), 339-341 ; 1970, 13(5), 820-826 ; 1972, 15(10), 1003-1006 ; J. Am. Chem. Soc., 1987, 109(13), 4036-4046, or a few patents or patent applications such as DE 36 08 727, EP 124 208 or WO 94/10158 describe and claim compounds containing a 1,1- or 1,2-disubstituted cyclopropane moiety. None of those references describe or suggest that those compounds have pharmacological activity that is specific for nicotinic receptors and, more especially, for central nicotinic receptors of type $\alpha 4\beta 2$, this being a novel property of the compounds described by the Applicant. Patent Application EP 1 170 281 describes 1,1- and 1,2-disubstituted cyclopropane compounds which are nicotinic ligands.

The compounds of the present invention are therefore new and represent powerful selective nicotinic ligands of the central receptor sub-type $\alpha 4\beta 2$. They are consequently of use in the treatment of deficiencies of memory associated with cerebral ageing and with neuro-degenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Pick's disease, Korsakoff's disease and frontal lobe and subcortical dementias, and also for the treatment of mood disorders, Tourette's syndrome, attention-deficit hyperactivity syndrome, tobacco withdrawal and pain.

More specifically, the present invention relates to compounds of formula (I) :



wherein :

n represents an integer of from 1 to 6 inclusive,

- 5 R₁ and R₂, which may be identical or different, each independently of the other represent a hydrogen atom, a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group or an aryl-(C₁-C₆)alkyl group in which the alkyl moiety may be linear or branched,
- R₃ and R₄, which may be identical or different, each independently of the other represent a hydrogen atom or a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group,
- 10 R₅ and R₆, which may be identical or different, each independently of the other represent a hydrogen atom or a linear or branched (C₁-C₆)alkyl, halogen, hydroxy, linear or branched (C₁-C₆)alkoxy, cyano, nitro, linear or branched (C₂-C₆)acyl, linear or branched (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, linear or branched (C₁-C₆)trihaloalkyl or linear or branched (C₁-C₆)trihaloalkoxy group or an amino group optionally substituted by one
- 15 or two linear or branched (C₁-C₆)alkyl groups,
- R₇ represents a hydrogen atom, a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group or an aryl-(C₁-C₆)alkyl group in which the alkyl moiety may be linear or branched,

there being understood by aryl group a phenyl, biphenyl, naphthyl, dihydronaphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl or indenyl group, each of those groups being optionally

20 substituted by one or more identical or different groups selected from halogen atoms, linear or branched (C₁-C₆)alkyl, hydroxy, cyano, nitro, linear or branched (C₁-C₆)alkoxy, linear or branched (C₂-C₇)acyl, linear or branched (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, linear or branched (C₁-C₆)trihaloalkyl and linear or branched (C₁-C₆)trihaloalkoxy groups and amino groups optionally substituted by one or two linear or branched (C₁-C₆)alkyl groups.

25 Preferred compounds of the invention are those compounds wherein n is an integer having

the value 1.

The substituents R₁ and R₂ that are preferred according to the invention are a hydrogen atom and a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group.

5 Even more preferably, the substituents R₁ and R₂ that are preferred according to the invention are a hydrogen atom and a methyl group.

The substituents R₃ and R₄ that are preferred according to the invention are a hydrogen atom.

The substituents R₅ and R₆ that are preferred according to the invention are a hydrogen atom, a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group and a halogen atom.

10 Advantageously, preferred compounds of the invention are the compounds wherein R₅ represents a hydrogen atom and R₆ represents a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group or a halogen atom.

15 Even more advantageously, preferred compounds of the invention are the compounds wherein R₅ represents a hydrogen atom and R₆ represents a methyl group or a halogen atom.

The substituent R₇ preferred according to the invention is a hydrogen atom or a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group.

20 Advantageously, the substituent R₇ preferred according to the invention is a hydrogen atom or a methyl group.

In especially advantageous manner, preferred compounds of the invention are:

N-{[1-(methylamino)cyclopropyl]methyl}pyridin-3-amine

N-methyl-*N*-{[1-(methylamino)cyclopropyl]methyl}pyridin-3-amine

N-[(1-aminocyclopropyl)methyl]pyridin-3-amine

N-{[1-(dimethylamino)cyclopropyl]methyl}pyridin-3-amine

N-[(1-aminocyclopropyl)methyl]-*N*-methylpyridin-3-amine

N-{[1-(dimethylamino)cyclopropyl]methyl}-*N*-methylpyridin-3-amine

6-chloro-*N*-{[1-(methylamino)cyclopropyl]methyl}pyridin-3-amine

5 6-chloro-*N*-methyl-*N*-{[1-(methylamino)cyclopropyl]methyl}pyridin-3-amine

6-bromo-*N*-{[1-(methylamino)cyclopropyl]methyl}pyridin-3-amine

6-bromo-*N*-methyl-*N*-{[1-(methylamino)cyclopropyl]methyl}pyridin-3-amine

6-methyl-*N*-{[1-(methylamino)cyclopropyl]methyl}pyridin-3-amine

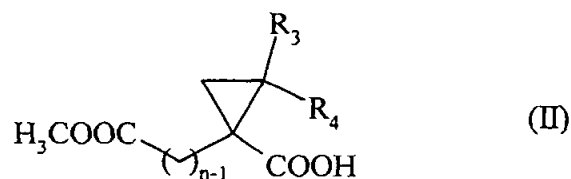
N,6-dimethyl-*N*-{[1-(methylamino)cyclopropyl]methyl}pyridin-3-amine

10 Among the pharmaceutically acceptable acids there may be mentioned, without implying any limitation, hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, phosphonic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, lactic acid, pyruvic acid, malonic acid, succinic acid, glutaric acid, fumaric acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, ascorbic acid, oxalic acid, methanesulphonic acid, camphoric acid etc..

15 Among the pharmaceutically acceptable bases there may be mentioned, without implying any limitation, sodium hydroxide, potassium hydroxide, triethylamine, *tert*-butylamine etc..

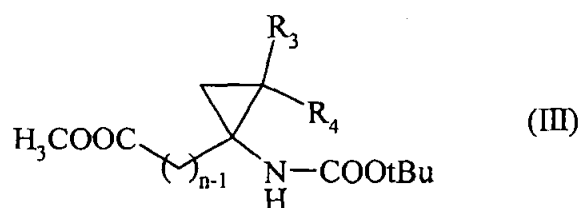
20 The enantiomers, diastereoisomers, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base of the preferred compounds form an integral part of the invention.

The present invention relates also to a process for the preparation of compounds of formula (I), which is characterised in that there is used as starting material a compound of formula (II) :

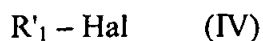


wherein R_3 , R_4 and n are as defined for formula (I),

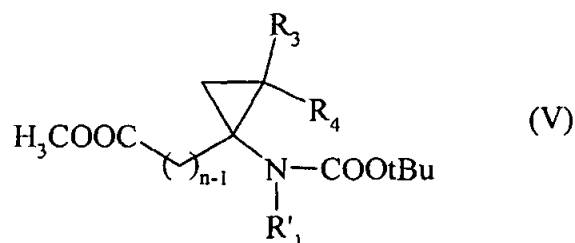
25 which compounds of formula (II) are reacted with diphenylphosphoryl azide in the presence of triethylamine in toluene, followed by the addition of *tert*-butanol, to yield compounds of formula (III) :



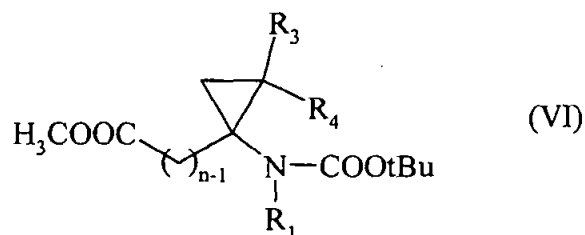
wherein R_3 , R_4 and n are as defined above, which compounds of formula (III) are reacted with a compound of formula (IV) :



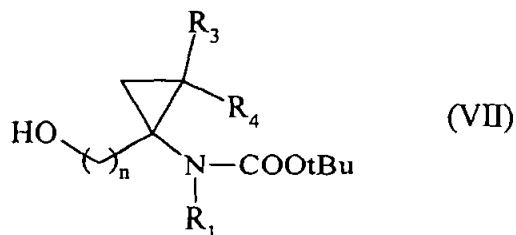
- 5 wherein Hal represents a halogen atom and R'_1 represents a group selected from linear or branched (C_1 - C_6)alkyl and aryl-(C_1 - C_6)alkyl in which the alkyl moiety may be linear or branched, in the presence of a base in an anhydrous solvent, to yield compounds of formula (V) :



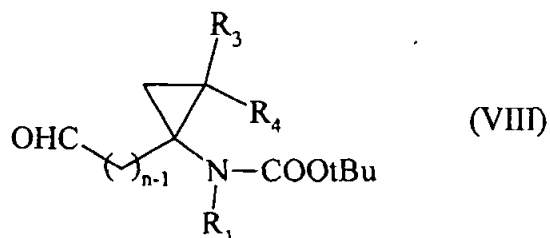
- 10 wherein R_3 , R_4 , n and R'_1 are as defined above, the compounds of formulae (III) and (V) constituting the compounds of formula (VI) :



- wherein R_3 , R_4 and n are as defined above and R_1 is as defined for formula (I), which compounds of formula (VI) are placed in the presence of a reducing agent to yield compounds of formula (VII) :

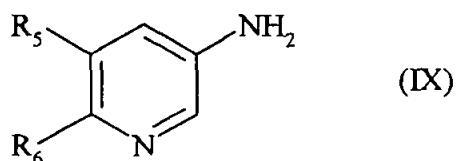


- wherein R_3 , R_4 , n and R_1 are as defined above, which compounds of formula (VII) are subjected to the action of an oxidising agent conventional in organic synthesis to yield compounds of formula (VIII) :

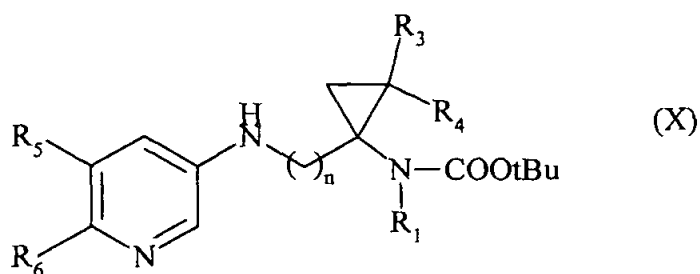


wherein R_3 , R_4 , n and R_1 are as defined above,

which compounds of formula (VIII) are reacted with a compound of formula (IX) :



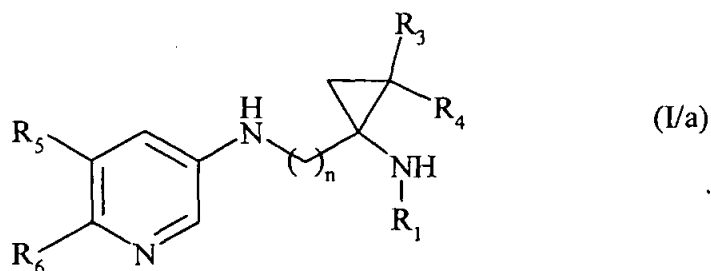
- 5 wherein R_5 and R_6 are as defined for formula (I), in the presence of sodium triacetoxyborohydride, to yield compounds of formula (X) :



wherein R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , n and R_1 are as defined above,

which compounds of formula (X) are :

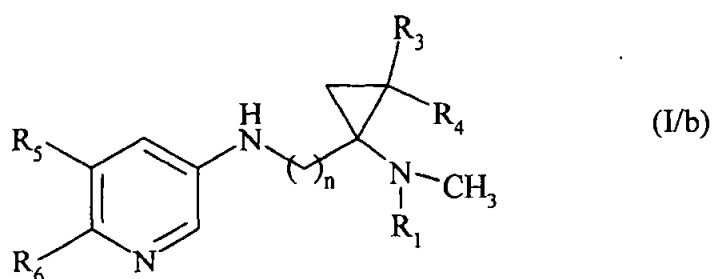
- 10 - either placed in the presence of an acid in dioxane to yield compounds of formula (I/a), a particular case of the compounds of formula (I) :



wherein R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 and n are as defined above,

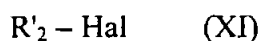
which compounds of formula (I/a) are :

- 15 - either placed in the presence of an aqueous solution of formaldehyde and formic acid to yield compounds of formula (I/b), a particular case of the compounds of formula (I) :

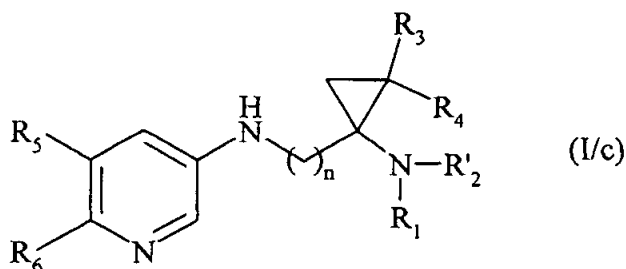


wherein R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 and n are as defined above,

- either reacted with a compound of formula (XI) :

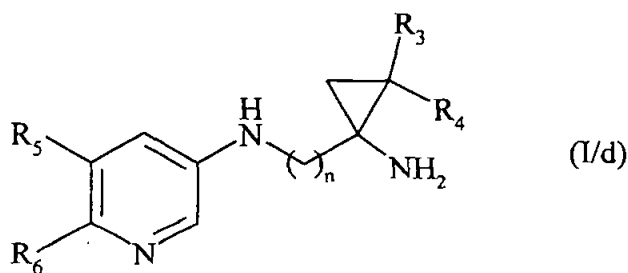


- 5 wherein Hal is as defined above and R'_2 represents a group selected from linear or branched (C_1 - C_6)alkyl and aryl-(C_1 - C_6)alkyl in which the alkyl moiety may be linear or branched, in the presence of a base in an anhydrous solvent, to yield compounds of formula (I/c), a particular case of the compounds of formula (I) :

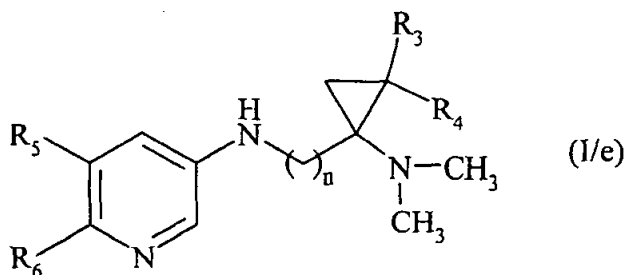


- 10 wherein R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , n and R'_2 are as defined above,

- either, when R_1 represents a benzyl group, placed in the presence of hydrochloric acid and palladium-on-carbon to yield compounds of formula (I/d), a particular case of the compounds of formula (I) :

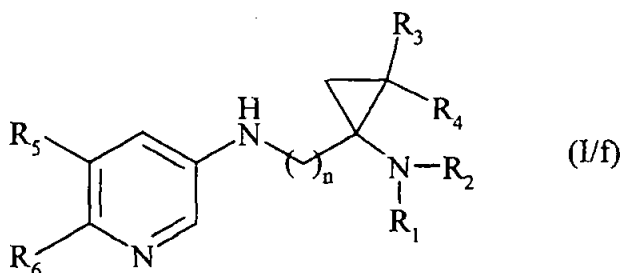


- 15 wherein R_3 , R_4 , R_5 , R_6 and n are as defined above,
which compounds of formula (I/d) are treated with formic acid and an aqueous formaldehyde solution to yield compounds of formula (I/e), a particular case of the compounds of formula (I) :



wherein R_3 , R_4 , R_5 , R_6 and n are as defined above,

the compounds of formulae (I/b), (I/c), (I/d) and (I/e) constituting the compounds of formula (I/f), a particular case of the compounds of formula (I) :



5

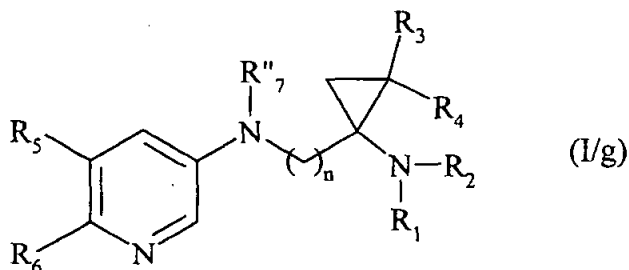
wherein R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 and n are as defined above,

which compounds of formula (I/f) are reacted with a compound of formula (XII) :



wherein R'_7 represents a group selected from linear or branched (C_1-C_5) alkyl and aryl- (C_1-C_5) alkyl in which the alkyl moiety may be linear or branched, in the presence of a coupling agent, followed by reduction of the amide, to yield compounds of formula (I/g), a particular case of the compounds of formula (I) :

10

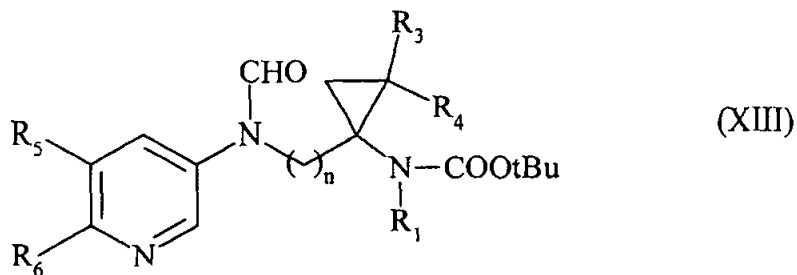


wherein R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 and n are as defined above and R''_7 represents a group selected from linear or branched (C_1-C_6) alkyl and aryl- (C_1-C_6) alkyl in which the alkyl moiety may be linear or branched,

15

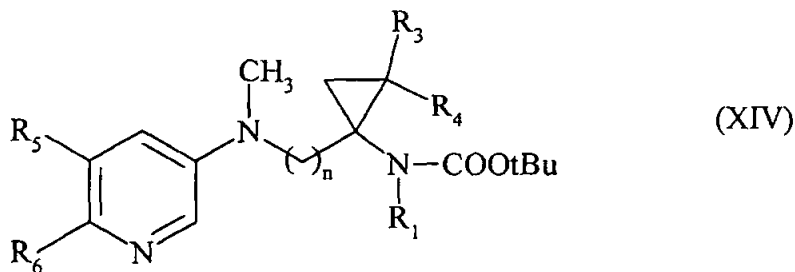
- either placed in the presence of carbonyldiimidazole and formic acid in

dimethylformamide to yield compounds of formula (XIII) :



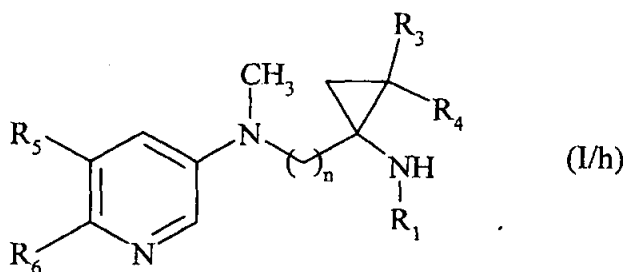
wherein R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 and n are as defined above,

which compounds of formula (XIII) are reacted with borane-methyl sulphide complex in tetrahydrofuran to yield compounds of formula (XIV) :



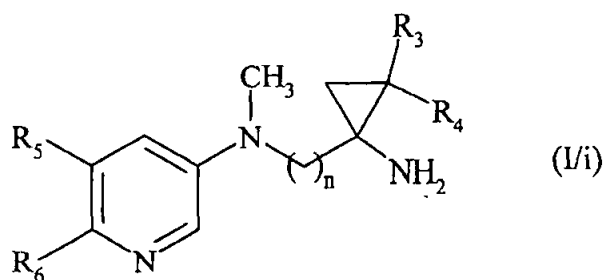
wherein R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 and n are as defined above,

which compounds of formula (XIV) are subjected to the same reaction conditions as the compounds of formula (X), the action of acid in dioxane, to yield compounds of formula (I/h), a particular case of the compounds of formula (I) :

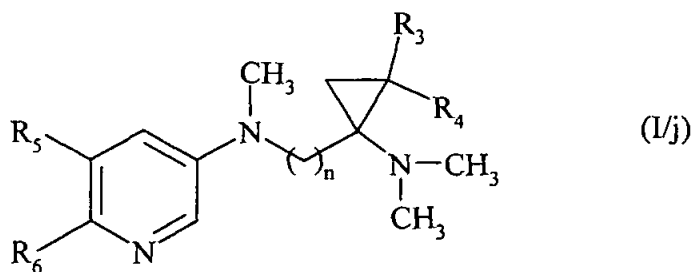


wherein R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 and n are as defined above,

which compounds of formula (I/h), when R_1 represents a benzyl group, are subjected to the same reaction conditions as the compounds of formula (I/a) to yield compounds of formula (I/i), particular cases of the compounds of formula (I) :



wherein R_3 , R_4 , R_5 , R_6 and n are as defined above, which compounds of formula (I/i) are subjected to the same reaction conditions as the compounds of formula (I/d) to yield compounds of formula (I/j), particular cases of the compounds of formula (I) :



wherein R_3 , R_4 , R_5 , R_6 and n are as defined above,

the totality of the compounds of formulae (I/a) to (I/j) constituting the totality of the compounds of the invention, which are purified, where appropriate, according to conventional purification techniques, which may be separated into their different isomers according to a conventional separation technique, and which are converted, where appropriate, into addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

The compounds of formulae (II), (IV), (IX), (XI) and (XII) are either commercial products or are obtained according to conventional methods of organic synthesis well known to the person skilled in the art.

Generally, isomers of the compounds of the invention are understood to be optical isomers such as enantiomers and diastereoisomers. More especially, pure enantiomeric forms of the compounds of the invention may be separated by starting from mixtures of enantiomers which are reacted with a racemate-separating agent that can be released, the said agent being itself in the form a pure enantiomer, which allows the corresponding diastereoisomers to be obtained. The diastereoisomers are then separated according to separation techniques well known to the person skilled in the art, such as crystallisation or

chromatography, and the separating agent is then removed using conventional techniques of organic chemistry, resulting in a pure enantiomer being obtained.

5 The compounds of the invention that are present in the form of a mixture of diastereoisomers are isolated in a pure form by using conventional separation techniques such as chromatography.

In certain particular cases, the process for the preparation of compounds of the invention may result in the predominant formation of one enantiomer or diastereoisomer over the other.

10 By virtue of their pharmacological properties as nicotinic ligands, and their selectivity for the receptor sub-type $\alpha 4\beta 2$, the compounds of the present invention are of use in the treatment of deficiencies of memory associated with cerebral ageing and neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Pick's disease, Korsakoff's disease and frontal lobe and subcortical dementias, and also for the treatment of mood disorders, Tourette's syndrome, attention-deficit hyperactivity
15 syndrome, tobacco withdrawal and pain.

The present invention relates also to pharmaceutical compositions comprising as active ingredient at least one compound of formula (I), an isomer thereof, or an addition salt thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base, alone or in combination with one or more pharmaceutically acceptable, inert, non-toxic excipients or carriers.

20 Pharmaceutical compositions according to the invention for parenteral injections include, especially, aqueous and non-aqueous sterile solutions, dispersions, suspensions and emulsions, and also sterile powders for reconstituting injectable solutions or dispersions.

Pharmaceutical compositions according to the invention for oral administration in solid form include, especially, tablets or dragées, sublingual tablets, sachets, gelatin capsules and
25 granules and, for oral, nasal, buccal or ocular administration in liquid form, include, especially, emulsions, solutions, suspensions, drops, syrups and aerosols.

Pharmaceutical compositions for rectal or vaginal administration are preferably suppositories, and those for per- or trans-cutaneous administration include, especially, powders, aerosols, creams, ointments, gels and patches.

5 The pharmaceutical compositions mentioned hereinbefore illustrate the invention but do not limit it in any way.

Among the pharmaceutically acceptable, inert, non-toxic excipients or carriers there may be mentioned, by way of non-limiting example, diluents, solvents, preservatives, wetting agents, emulsifiers, dispersing agents, binders, swelling agents, disintegrating agents, retardants, lubricants, absorbents, suspending agents, colorants, flavourings etc..

10 The useful dosage varies according to the age and weight of the patient, the administration route and the pharmaceutical composition used, the nature and severity of the disorder and the administration of any associated treatments. The dosage ranges from 1 mg to 500 mg per day in one or more administrations.

The Examples that follow illustrate the invention but do not limit it in any way.

15 The starting materials used are products that are known or that are prepared according to known operating procedures. The various Preparations yield synthesis intermediates that are useful in the preparation of the compounds of the invention.

20 The structures of the compounds described in the Examples and Preparations were determined according to the usual spectrophotometric techniques (infrared, nuclear magnetic resonance, mass spectrometry, ...).

The melting points were determined using either a Kofler hot-plate or a hot-plate under a microscope. When the compound is in the form of a salt, the melting point given and the elemental microanalysis refer to the salt form of the product.

PREPARATION I : *tert*-Butyl 1-(formyl)cyclopropyl(methyl)carbamate**Step 1 : Methyl 1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]cyclopropanecarboxylate**

A solution of 80 g of 1-(methoxycarbonyl)cyclopropanecarboxylic acid and 78 ml of triethylamine in 550 ml of toluene, to which 152 g of diphenylphosphoryl azide is added, is heated to 80°C. When the evolution of gas has ceased, the temperature is brought to 50°C and 61 g of *tert*-butanol are added. After 7 hours' reaction at 80°C, the mixture is concentrated. The residue is taken up in ether, washed with saturated Na₂CO₃ solution, then with 1N hydrochloric acid solution, and then with NaHCO₃ solution. After drying and evaporation of the organic phase, the residue is taken up in 300 ml of cyclohexane and then concentrated to dryness. The residue obtained is triturated in pentane, filtered and then dried, allowing the expected product to be isolated.

Step 2 : Methyl 1-[(*tert*-butoxycarbonyl)(methyl)amino]cyclopropanecarboxylate

24.7 g of sodium hydride are added in portions to a solution, cooled to 5°C, of 99.7 g of the compound obtained in the above Step 1 in 1.7 l of anhydrous dimethylformamide. After 15 minutes at 5°C and then 3 hours at ambient temperature, 38.2 ml of methyl iodide are added dropwise. After reaction for 20 hours, the mixture is evaporated. The residue is taken up in ether and then treated in conventional manner. Chromatography on silica gel (dichloromethane) allows the expected product to be isolated.

Step 3 : *tert*-Butyl 1-(hydroxymethyl)cyclopropyl(methyl)carbamate

A solution of 100 ml of 2M lithium borohydride in tetrahydrofuran is added to a solution of 23 g of the compound obtained in the above Step 2 in 100 ml of tetrahydrofuran. After stirring for 20 hours at ambient temperature, then 8 hours at reflux, the reaction mixture is cooled to 0°C, hydrolysed, diluted with ether, separated, dried and concentrated. Chromatography of the residue on silica gel (dichloromethane/tetrahydrofuran : 95/5) allows the expected product to be isolated.

Step 4 : tert-Butyl 1-formylcyclopropyl(methyl)carbamate

33.5 g of dimethyl sulphoxide are added at -60°C, over a period of 20 minutes, to a solution containing 25.8 g of oxalyl chloride in 430 ml of dichloromethane. After stirring for 20 minutes at -60°C, a mixture containing 34.3 g of the compound of the above Step 3 in 100 ml of dichloromethane is added at -60°C over a period of 1 hour. After stirring for 30 minutes at -60°C, 81 ml of triethylamine is poured in over a period of 20 minutes at -60°C and then the temperature is allowed to rise to 20°C again. 60 ml of water are poured in, separation is carried out and the aqueous phase is extracted several times with dichloromethane. The combined dichloromethane phases are washed with saturated sodium chloride solution and dried over sodium sulphate and then concentrated to dryness. Chromatography on silica gel (dichloromethane/tetrahydrofuran : 97/3) allows 31.2 g of the expected product to be obtained.

PREPARATION 2 : tert-Butyl benzyl{1-[(pyridin-3-ylamino)methyl]cyclopropyl}-carbamate

Step 1 : Methyl 1-[benzyl(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclopropanecarboxylate

21.5 g of the compound of Step 1 of Preparation 1 and 216 ml of dimethylformamide are introduced into a three-necked flask. At 20°C, 4.8 g of 60% sodium hydride in oil are added. Stirring is carried out for 2 hours at ambient temperature. Over a period of 20 minutes, 18 ml of benzyl bromide are poured in and stirring is carried out for 20 hours at ambient temperature. Heating is carried out for 1 hour at 60°C followed by concentration to dryness. The residue is taken up in ether, and washed with 10% sodium carbonate solution and then with 10% lithium chloride solution. Drying over sodium sulphate and concentration to dryness are carried out. Chromatography on silica gel (dichloromethane/cyclohexane : 85/15 then pure dichloromethane) allows 21.3 g of the expected product to be obtained in the form of a gum.

Step 2 : tert-Butyl benzyl[1-(hydroxymethyl)cyclopropyl]carbamate

Over a period of 20 minutes, 70 ml of 2M lithium borohydride in THF are poured at 20°C into a mixture of 21.2 g of the compound obtained in the above Step 1 and 100 ml of tetrahydrofuran. Stirring is carried out for 20 hours at 20°C and then for 1 hour at reflux. Cooling to 5°C is carried out followed by cautious hydrolysis with 24 ml of water and then with 20 ml of 10% aqueous sodium carbonate solution. 500 ml of ether are added, separation is carried out and the aqueous phase is extracted with ether. The combined ethereal phases are dried over sodium sulphate and concentrated to dryness. 19.3 g of the expected product are obtained.

Melting point : 68°C

Step 3 : tert-Butyl benzyl(1-formylcyclopropyl)carbamate

Over a period of 20 minutes, 10.3 ml of dimethyl sulphoxide are poured at -60°C into a mixture of 7.94 ml of oxalyl chloride and 145 ml of dichloromethane. The mixture is stirred for 20 minutes at -60°C. 19.3 g of the compound obtained in the above Step 2 are poured in over a period of 1 hour and stirring is carried out for 30 minutes at -60°C. 27.3 ml of triethylamine are poured in and stirring is carried out for 20 minutes at -60°C. The temperature is allowed to rise to 20°C and 50.6 ml of water are poured in. After stirring for 10 minutes at 20°C, separation is carried out and the aqueous phase is extracted with dichloromethane. The combined organic phases are dried over sodium sulphate and concentrated to dryness. Chromatography on silica gel (dichloromethane) allows 16.45 g of the expected product to be obtained.

Melting point : 67°C

Step 4 : tert-Butyl benzyl[1-[(pyridin-3-ylamino)methyl]cyclopropyl]carbamate

38.8 g of the product obtained in the above Step 3, 14.7 g of 3-aminopyridine and 282 ml of 3Å molecular sieve are added to 2.5 l of dichloromethane. Stirring is carried out for 2 hours at 20°C and then 149 g of sodium triacetoxyborohydride are added. Stirring is carried out for 4 days at 20°C. Filtration is carried out and the filtrate is washed with 10%

aqueous sodium carbonate solution, dried over sodium sulphate and concentrated to dryness. Chromatography on silica gel (dichloromethane/tetrahydrofuran : 90/10) allows 36.2 g of the expected product to be obtained in the form of a gum.

EXAMPLE 1 :

5 N-{{1-(Methylamino)cyclopropyl)methyl}pyridin-3-amine dihydrochloride

Step 1 : tert-Butyl methyl{1-[(pyridin-3-ylamino)methyl]cyclopropyl}carbamate

15.9 g of sodium triacetoxyborohydride are added at 20°C, under a nitrogen atmosphere, to a mixture containing 3.0 g of product of Preparation 1, 300 ml of dichloromethane, 1.56 g of 3-aminopyridine and 30 ml of 3Å molecular sieve. The reaction mixture is stirred for
10 2 days at 20°C and filtered. The filtrate is washed with 10% sodium carbonate solution, dried over sodium sulphate and concentrated to dryness. Chromatography on silica gel (toluene/ethanol : 95/5) allows 3.0 g of the expected product to be obtained.

Step 2 : N-{{1-(Methylamino)cyclopropyl)methyl}pyridin-3-amine dihydrochloride

At 20°C, 14 ml of 4N hydrochloric acid in dioxane are poured into a solution containing
15 1.0 g of the product obtained in the above Step 1 in 50 ml of dioxane. Stirring is carried out for 20 hours at ambient temperature. Ether is added, and insoluble material is suction-filtered off and dissolved in ethanol. Concentration to dryness is carried out and the residue is triturated in ether. The crystals are suction-filtered off and dried *in vacuo* at 30°C. 0.78 g of expected product are obtained.

20 Mass spectrometry (ESI) : $m/z = 178.1$ Th ($[M+H]^+$)

Melting point : 190-195°C

EXAMPLE 2 :

N-Methyl-N-{{1-(methylamino)cyclopropyl)methyl}pyridin-3-amine dihydrochloride

Step 1 : tert-Butyl (1-{{formyl(pyridin-3-yl)amino}methyl}cyclopropyl(methyl)- 25 **carbamate**

A solution of 23.8 g of carbonyldiimidazole and 30 ml of DMF is poured at 5°C into a

solution containing 6.14 g of formic acid and 30 ml of DMF. Stirring is carried out for 1 hour at 5°C and then for 3 hours at 20°C. Cooling to 5°C is carried out and then a mixture containing 7.4 g of product obtained in Step 1, Example 1 and 75 ml of DMF is poured in. Stirring for 20 hours at 20°C and concentration to dryness under 1 torr are carried out. The residue is taken up in dichloromethane, washed with 10% aqueous sodium carbonate solution, dried over sodium sulphate and then concentrated to dryness. Chromatography on silica gel (toluene/ethanol : 95/5) allows 6.2 g of expected product to be obtained.

Step 2 : N-Methyl-N-{[1-(methylamino)cyclopropyl]methyl}pyridin-3-amine
dihydrochloride

At 0°C, 1.6 ml of 10M borane-methyl sulphide complex is poured into a mixture containing 2.0 g of compound obtained in the above Step 1 and 20 ml of tetrahydrofuran. The temperature is allowed to rise to 40°C and then refluxing is carried out for 3 hours. Cooling to 0°C is carried out and then 3 ml of methanol are poured in. Stirring is carried out for 1 hour and then hydrochloric methanol is slowly poured in until a pH < 2 is reached. Evolution of gas is observed. When the evolution ceases, refluxing is carried out for 3 hours. Concentration to dryness is carried out. The residue is taken up in dichloromethane and then washed with 1N sodium hydroxide solution. Drying over sodium sulphate and concentration to dryness are carried out. The residue is chromatographed on silica gel (dichloromethane/methanol/ammonium hydroxide 15N : 95/5/0.5). 0.7 g of base is obtained which is dissolved in ether. Ethereal hydrogen chloride is added until an acid pH is reached. Precipitation is observed. The ether is separated off and the gum is triturated with pure ether. Crystallisation is observed. The crystals are suction-filtered off and dried at 40°C under 1 torr. 0.8 g of expected product is obtained.

Mass spectrometry (ESI) : m/z = 192.1 Th ([M+H]⁺)

Melting point : 180-184°C

EXAMPLE 3 :**N-[[1-Benzylamino)cyclopropyl]methyl]pyridin-3-amine**

50 ml of 4M hydrochloric acid in dioxane are added at 20°C to a mixture containing 7.15 g of the compound of Preparation 2, 80 ml of dioxane and 80 ml of methanol. Stirring is carried out for 3 days at 20°C. Concentration to dryness is carried out, methanol is added, concentration is carried out again, and the addition and distilling off of methanol are repeated a further twice. The residue is taken up in 300 ml of methanol and 80 ml of silica gel are added. Concentration to dryness is carried out (paste formation). Chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/methanol : 80/20) allows 6.6 g of expected product in the form of a gum to be obtained.

EXAMPLE 4 :**N-[(1-Aminocyclopropyl)methyl]pyridin-3-amine dihydrochloride**

4.0 g of the compound of Example 3 are dissolved in 200 ml of ethanol and 1.0 ml of 11.8N hydrochloric acid are added. Concentration to dryness is carried out and the residue is dissolved in 200 ml of ethanol with reflux. After cooling, 200 ml of cyclohexene are added and then, under a nitrogen atmosphere, 1.2 g of 10% palladium-on-carbon. Refluxing is carried out for 20 hours, followed by filtration and concentration to dryness. The residue is taken up in 200 ml of ethanol and 5 ml of water and concentrated again. The residue is dissolved in methanol and 32 ml of silica gel are added (paste formation). Concentration to dryness is carried out. Chromatography on 550 ml of silica gel (dichloromethane/methanol : 80/20) is carried out. A compound is obtained which is taken up in 12 ml of 35% sodium hydroxide solution. Extraction is carried out several times with ether, and the combined ethereal phases are dried over sodium sulphate and concentrated to dryness. The residue is dissolved in ethanol, hydrochloric ethanol is added until pH 1 is reached and concentration to dryness is carried out. The residue is dissolved in isopropanol with heating, and cooled, which causes crystallisation. The crystals are suction-filtered off and dried at 50°C under 0.5 torr. 1.6 g of expected product is obtained.

Mass spectrometry (EI) : $m/z = 163.1$ Th (M^+)

Melting point : 195-199°C

EXAMPLE 5 :**N-{{1-(Dimethylamino)cyclopropyl}methyl}pyridin-3-amine dihydrochloride**

1.26 g of base of the compound of Example 4 are dissolved in 25.2 ml of formic acid and 25.2 ml of 37% formaldehyde. Heating is carried out for 5 hours at 70°C. Concentration to dryness is carried out and the residue is taken up in 20 ml of water and concentrated again. The residue is taken up in 15 ml of 35% sodium hydroxide solution and extracted with ether, and the combined ethereal phases are dried over sodium sulphate and concentrated to dryness. The residue is chromatographed on 230 ml of silica gel (dichloromethane/methanol : 95/5) and 1.17 g of residue is obtained which is dissolved in 25 ml of isopropanol. 3 ml of 4M hydrochloric acid in dioxane are added and then dilution with 25 ml of ether is carried out. The crystals are suction-filtered off and dried and 1.25 g of expected product is obtained.

Mass spectrometry (ESI) : $m/z = 192.1$ Th ($[M+H]^+$)

Melting point : 208-210°C

EXAMPLE 6 :**N-{{1-(Benzylamino)cyclopropyl}methyl}-N-methylpyridin-3-amine****Step 1 : tert-Butyl benzyl(1-{{formyl(pyridin-3-yl)amino}methyl}cyclopropyl)carbamate**

The compound is obtained according to the procedure of Step 1 of Example 2, with replacement of the compound of Step 1 of Example 1 with the compound of Preparation 2.

Step 2 : N-{{1-(benzylamino)cyclopropyl}methyl}-N-methylpyridin-3-amine

The compound is obtained according to the procedure of Step 2 of Example 2, using the compound of the above Step 1.

EXAMPLE 7 :**N-[(1-Aminocyclopropyl)methyl]-N-methylpyridin-3-amine dihydrochloride**

5.5 ml of 11.8N hydrochloric acid are added to a mixture containing 17.7 g of the compound of Example 6 and 900 ml of ethanol. The mixture is made tepid to obtain a solution. 900 ml of cyclohexene are added and then, under a nitrogen atmosphere, 6 g of 10% palladium-on-carbon. Refluxing is carried out for 20 hours. The catalyst is filtered off and the filtrate is concentrated to dryness. The residue is taken up in 60 ml of 35% sodium hydroxide solution and extraction is carried out with a copious amount of ether. The combined ethereal phases are dried over sodium sulphate and concentrated to dryness. The residue is chromatographed on silica gel (dichloromethane/methanol : 93/7). The base of the desired product is obtained, which is converted to a salt by addition of hydrochloric acid in slight excess in ethanol. Dilution is carried out with ether. The crystals are suction-filtered off and dried at 40°C under 1 torr. 2.48 g of expected product are obtained.

Mass spectrometry (ESI) : $m/z = 178.1$ Th ($[M+H]^+$)

Melting point : 218-222°C

EXAMPLE 8 :**N-[[1-(Dimethylamino)cyclopropyl)methyl]-N-methylpyridin-3-amine dihydrochloride**

The compound is obtained according to the procedure of Example 5, with replacement of the compound of Example 4 with the compound of Example 7.

Mass spectrometry (ESI) : $m/z = 206.2$ Th ($[M+H]^+$)

Melting point : 198-201°C

EXAMPLE 9 :**6-Chloro-N-[[1-(methylaminocyclopropyl)methyl]pyridin-3-amine dihydrochloride****Step 1 : tert-Butyl (1-[(6-chloropyridin-3-yl)amino]methyl)cyclopropyl)-methylcarbamate**

5 10 ml of acetic acid are added to a mixture containing 10.8 g of the compound of Preparation 1, 100 ml of methanol and 6.9 g of 5-amino-2-chloropyridine. Stirring is carried out for 30 minutes at ambient temperature. Cooling to 5°C is carried out and 4.4 g of sodium cyanoborohydride are added in portions. Stirring is carried out for 20 hours at 20°C. 10 ml of water are added and concentration to dryness is carried out. The residue is
10 taken up in dichloromethane and aqueous potassium carbonate solution. Separation is carried out and the aqueous phase is extracted several times with dichloromethane. The combined organic phases are dried over sodium sulphate and concentrated to dryness. Chromatography on silica gel (dichloromethane/tetrahydrofuran : 98/2) allows 9.9 g of expected product to be obtained.

15 **Step 2 : 6-Chloro-N-[[1-(methylaminocyclopropyl)methyl]pyridin-3-amine dihydrochloride**

The compound is obtained according to the procedure of Step 2 of Example 1 using the compound of the above Step 1.

Mass spectrometry (ESI) : m/z = 212.1 Th ([M+H]⁺)

20 Melting point : 196-202°C

EXAMPLE 10 :**6-Chloro-N-methyl-N-[[1-(methylamino)cyclopropyl]methylpyridin-3-amine dihydrochloride**

Step 1 : tert-Butyl (1-[[[6-chloropyridin-3-yl](formyl)amino]methyl]cyclopropyl)-methylcarbamate

The compound is obtained according to the procedure of Step 1 of Example 2 using the compound of Step 1 of Example 9.

Step 2 : tert-Butyl (1-[[[6-chloropyridin-3-yl](methyl)amino]methyl]cyclopropyl)-methylcarbamate

At 0°C, 2.2 ml of 10M borane-methyl sulphide complex are poured into a mixture containing 3.0 g of the product obtained in the above Step 1 and 30 ml of tetrahydrofuran. Cooling is ceased and, when the temperature has stabilised, refluxing is carried out for 3 hours. After cooling, hydrochloric methanol is poured in until pH 2 is reached. Stirring is carried out for 1 hour at 20°C followed by refluxing for 1 hour. Concentration to dryness is carried out and the residue is taken up in a mixture of dichloromethane and 4N sodium hydroxide solution. Separation is carried out and the aqueous phase is extracted with dichloromethane. The combined organic phases are dried over sodium sulphate and concentrated to dryness. The residue is chromatographed on 200 g of silica gel (dichloromethane/tetrahydrofuran : 95/5). 1.6 g of expected product is obtained.

Step 3 : 6-Chloro-N-methyl-N-[[1-(methylamino)cyclopropyl]methylpyridin-3-amine dihydrochloride

The product is obtained according to the procedure of Step 2 of Example 1 using the product obtained in the above Step 2.

Mass spectrometry (ESI) : m/z = 226.1 Th ([M+H]⁺)

Melting point : 133-136°C

EXAMPLE 11 :**6-Bromo-N-{{1-(methylaminocyclopropyl)methyl}pyridin-3-amine fumarate**

Step 1 : tert-Butyl (1-{{(6-bromopyridin-3-yl)amino}methyl}cyclopropyl)-methylcarbamate

- 5 The product is obtained according to the procedure of Step 1 of Example 9 using 5-amino-2-bromopyridine instead of 5-amino-2-chloropyridine.

Step 2 : 6-Bromo-N-{{1-(methylamino)cyclopropyl)methyl}pyridin-3-amine fumarate

- 10 3.5 ml of trifluoroacetic acid are added to a mixture containing 2 g of the product obtained in the above Step 1 and 20 ml of dichloromethane. Stirring is carried out for 20 hours at 20°C. 10% aqueous sodium carbonate solution is added until a pH of > 9 is reached. Dichloromethane is added. Separation is carried out and the organic phase is dried over sodium sulphate and concentrated to dryness. The residue is taken up in 5 ml of ethanol. 0.6 g of fumaric acid dissolved in 10 ml of ethanol is added. Crystallisation is observed.
- 15 The crystals are suction-filtered off, washed with ethanol and then with ether and dried at 50°C under 1 torr. 1.6 g of expected product is obtained.

Mass spectrometry (ESI) : m/z = 256.0 Th ([M+H]⁺)

Melting point : 165-169°C

EXAMPLE 12 :

- 20 **6-Bromo-N-methyl-N-{{1-(methylamino)cyclopropyl)methyl}pyridin-3-amine fumarate**

Step 1 : tert-Butyl (1-{{(6-bromopyridin-3-yl)(formyl)amino}methyl}cyclopropyl)-methylcarbamate

- 25 The product is obtained according to the procedure of Step 1 of Example 2 using the compound of Step 1 of Example 11.

Step 2 : tert-Butyl (1-[(6-bromopyridin-3-yl)(methyl)amino]methyl)cyclopropyl)-methylcarbamate

The product is obtained according to the procedure of Step 2 of Example 10 using the product of the above Step 1.

5 **Step 3 : 6-Bromo-N-methyl-N-[[1-(methylamino)cyclopropyl]methyl]pyridin-3-amine fumarate**

The product is obtained according to the procedure of Step 2 of Example 11 using the product obtained in the above Step 2.

Mass spectrometry (ESI) : $m/z = 270.1$ Th ($[M+H]^+$)

10 Melting point : 146-150°C

EXAMPLE 13 :

6-Methyl-N-[[1-(methylamino)cyclopropyl]methyl]pyridin-3-amine dihydrochloride

Step 1 : tert-Butyl methyl(1-[(6-methylpyridin-3-yl)amino]methyl)cyclopropyl)-carbamate

15 The compound is obtained according to the procedure of Step 1 of Example 9 using 5-amino-2-methylpyridine instead of 5-amino-2-chloropyridine.

Step 2 : 6-Methyl-N-[[1-(methylamino)cyclopropyl]methyl]pyridin-3-amine dihydrochloride

20 The compound is obtained according to the procedure of Step 2 of Example 9 using the product of the above Step 1.

Mass spectrometry (ESI) : $m/z = 192.2$ Th ($[M+H]^+$)

Melting point : 230-232°C

EXAMPLE 14 :

**N,6-Dimethyl-N-{{1-(methylamino)cyclopropyl}methyl}pyridin-3-amine
dihydrochloride**

**Step 1 : tert-Butyl (1-{{formyl(6-methylpyridin-3-ylamino)methyl}cyclopropyl)-
methylcarbamate**

The compound is obtained according to the procedure of Step 1 of Example 2 using the compound of Step 1 of Example 13.

**Step 2 : tert-Butyl methyl(1-{{methyl(6-methylpyridin-3-yl)amino)methyl}cyclopropyl)-
carbamate**

The compound is obtained according to the procedure of Step 2 of Example 2 using the product of the above Step 1.

**Step 3 : N,6-Dimethyl-N-{{1-(methylamino)cyclopropyl}methyl}pyridin-3-amine
dihydrochloride**

The compound is obtained according to the procedure of Step 2 of Example 1 using the product obtained in the above Step 2.

Mass spectrometry (ESI) : m/z = 206.2 Th ([M+H]⁺)

Melting point : 112-115°C

EXAMPLE 15 :

**6-Chloro-N-{{1-(dimethylamino)cyclopropyl}methyl}pyridin-3-amine
dihydrochloride**

The compound is obtained according to the procedure of Example 5 with replacement of the compound of Example 4 with the compound of Example 9.

Mass spectrometry (EI) : m/z 225.1 Th (M⁺)

Melting point : 158-160 °C

EXAMPLE 16 :**6-Chloro-N-[[1-(dimethylamino)cyclopropyl]methyl]-N-methylpyridin-3-amine dihydrochloride****Step 1 : (6-Chloropyridin-3-yl)({1-[formyl(methyl)amino]cyclopropyl}methyl)formamide**

5 Over a period of 15 minutes, 1.85 ml of formic acid are added to 3.7 ml of acetic anhydride at 5°C, and then the mixture is heated for 2 hours at 55°C. After returning to ambient temperature, 7.4 ml of tetrahydrofuran are added and then the reaction mixture is cooled to -20°C. Over a period of 30 minutes, a solution of 1.57 g of the base of the compound of Example 9 in 18.5 ml of tetrahydrofuran is poured in. The temperature is maintained at
10 -20°C for one hour and then at 0°C for 20 hours. Concentration is carried out, and the residue is taken up in 10% aqueous sodium carbonate solution and extracted with dichloromethane. The dichloromethane is dried over sodium sulphate and concentration to dryness is carried out. Chromatography on silica gel (dichloromethane/methanol : 97.5/2.5) allows 1.73 g of the expected product to be obtained.

Step 2 : 6-Chloro-N-[[1-(dimethylamino)cyclopropyl]methyl]-N-methylpyridin-3-amine dihydrochloride

1.73 g of the compound obtained in the above Step 1 are dissolved in 48 ml of tetrahydrofuran and then 3.6 ml of 10M borane-methyl sulphide complex are added. Stirring is carried out for 20 hours at 20°C followed by refluxing for 3 hours. Cooling to 5°C is
20 carried out and 6.5 ml of methanol are poured in; stirring is carried out for one hour and concentration to dryness is carried out. The residue is taken up in dichloromethane and washed with 10% aqueous sodium hydrogen carbonate solution. The organic phase is dried over sodium sulphate and concentrated and chromatography of the residue on silica gel (dichloromethane/methanol : 97.5/2.5) allows the base of the expected product to be
25 obtained. 0.7 g of that base are dissolved in 5 ml of isopropanol and a solution of hydrochloric acid in ether is added to obtain, after filtering off a precipitate and drying, 0.85 g of the expected compound.

Mass spectrometry (ESI) : m/z 240.1 Th ([M+H]⁺)

Melting point : 163-166 °C

EXAMPLE 17 :

**N-Benzyl-6-chloro-N-{{1-(methylamino)cyclopropyl)methyl}pyridin-3-amine
dihydrochloride**

**Step 1 : tert-Butyl (1-{{benzoyl(6-chloropyridin-3-yl)amino)methyl}cyclopropyl)-
methylcarbamate**

10.17 g of the compound obtained in Step 1 of Example 9 are dissolved in 200 ml of tetrahydrofuran, 4.88 ml of triethylamine are added, cooling to 5°C is carried out and, over a period of 30 minutes, 5.05 g of benzoyl chloride are poured in. Stirring is carried out for one hour at 5°C and then for one hour at ambient temperature, and subsequently refluxing is carried out for 2 hours. Concentration to dryness is carried out and the residue is taken up in dichloromethane and washed with 50% aqueous potassium carbonate solution. The organic phase is dried over sodium sulphate and concentrated, and chromatography of the residue on silica gel (dichloromethane/tetrahydrofuran : 96/4) allows 13.9 g of expected product to be obtained.

**Step 2 : tert-Butyl (1-{{benzyl(6-chloropyridin-3-yl)amino)methyl}cyclopropyl)-
methylcarbamate**

13.8 g of the compound obtained in the above Step 1 are dissolved in 120 ml of tetrahydrofuran, cooling to 5°C is carried out and then 8.3 ml of 10M borane-methyl sulphide complex are added. After returning to ambient temperature, refluxing is carried out for 3 hours. Cooling to 5°C is carried out and 15.1 ml of methanol are poured in; stirring is carried out for one hour followed by acidification to pH 3 using a solution of hydrochloric acid in methanol. Refluxing is carried out for one hour, followed by concentration to dryness. The residue is taken up in dichloromethane and washed with 10% aqueous sodium carbonate solution. The organic phase is dried over sodium sulphate and

concentrated, and chromatography of the residue on silica gel (dichloromethane to dichloromethane/butanone : 90/10) allows 6.7 g of the expected compound to be obtained.

Step 3 : N-Benzyl-6-chloro-N-[[1-(methylamino)cyclopropyl]methyl]pyridin-3-amine dihydrochloride

- 5 The compound is obtained according to the procedure of Step 2 of Example 1, with replacement of the compound of Step 1 of Example 1 with the compound of the above Step 2.

Mass spectrometry (ESI) : m/z 302.1 Th ([M+H]⁺)

Melting point : 156-157 °C

10 **EXAMPLE 18 :**

N-Benzyl-6-chloro-N-[[1-(dimethylamino)cyclopropyl]methyl]pyridin-3-amine hydrochloride

- 3.1 g of the base of the compound of Example 17 are dissolved in 60 ml of formic acid. 60 ml of 37% aqueous formaldehyde solution are added and the mixture is heated for 15 4 hours at 70°C. Concentration to dryness is carried out, and the residue is taken up in 50% aqueous potassium carbonate solution and extraction is carried out with dichloromethane. The organic phase is dried over sodium sulphate, concentration is carried out, and the residue is chromatographed on silica gel (dichloromethane/acetone : 96/4). A fraction consisting of 0.48 g of base of the expected compound is isolated which, after dissolution in 5 ml of ethanol and addition of hydrochloric acid solution in ether, allows, after filtering off a precipitate and drying, 0.4 g of the expected compound to be obtained.

20

Mass spectrometry (ESI) : m/z 316.16 Th ([M+H]⁺)

Melting point: 190-192°C

PHARMACOLOGICAL STUDIES OF COMPOUNDS OF THE INVENTION

EXAMPLE A : Displacement of binding of [¹²⁵I]-α-bungarotoxin on nicotinic receptors of the electric organ of torpedo fish

This study, carried out according to the method described in J. Pharmacol. Exp. Ther., 1994, 271 ; 624-631, is aimed at assessing the affinity of compounds of the present invention for nicotinic receptors of the "muscular" type.

Membranes (1-5 µg/ml) of the electric organ of torpedo fish are incubated (1 hour, 22°C) in the presence of a series of concentrations (0.01-10 µM) of each compound of the invention (diluted starting from a 10 mM stock solution in DMSO) in the presence of [¹²⁵I]-α-bungarotoxin (S.A. : 7.4 TBq/mmol : 0.2 nM) in Krebs buffer (Tris-HCl 50 mM, KCl 5 mM, MgCl₂ 1 mM, CaCl₂ 2 mM, NaCl 100 mM, pH 7.4) with 0.01% BSA; final volume: 500 µl. The non-specific binding is determined by incubating membranes in the presence of α-bungarotoxin (1 µM).

The results show that, up to a concentration of 10 µM, all of the compounds of the present invention have no significant affinity for nicotinic receptors of the "muscular" type ($K_i > 10^{-5}M$).

EXAMPLE B : Displacement of binding of [³H]-epibatidine on nicotinic receptors of IMR32 cells

This study, carried out according to the technique described in Molec. Pharmacol., 1995, 48 ; 280-287, is aimed at determining the affinity of compounds of the present invention for nicotinic receptors of the "ganglionic" type (American Soc. Neuroscience, 2000, 26, 138).

Membranes (250 µg/ml) of IMR-32 neuroblastoma cells are incubated (2 hours, 20°C) in the presence of a series of concentrations (0.01-10 µM) of each compound of the invention (diluted starting from a 10 mM stock solution in DMSO) and (+)-[³H]-epibatidine (S.A. : 2464 GBq/mmol : 1.5 nM) in phosphate buffer (NaH₂PO₄ 20 mM, pH 7.4); final volume: 250 µl. The non-specific binding is determined by incubating membranes in the presence of 300 µM of (-)nicotine.

The results show that, up to a concentration of 10 μM , all of the compounds of the present invention have no significant affinity for nicotinic receptors of the "ganglionic" type ($K_i > 10^{-5}\text{M}$).

EXAMPLE C : Displacement of binding of [^3H]-oxotremorine-M on muscarinic receptors of rat brain

This study, carried out according to the method described in Naumyn-Schmiederberg's Arch. Pharmacol., 2001, 363, 429-438, is aimed at determining the affinity of compounds of the present invention for muscarinic receptors.

Membranes (250 $\mu\text{g/ml}$) of rat brain are incubated (2 hours, 20°C) in the presence of a series of concentrations (0.01-10 μM) of each compound of the invention (diluted starting from a 10 mM stock solution in DMSO) and [^3H]-oxotremorine-M (S.A. : 3174 GBq/mmol : 2 nM) in phosphate buffer (NaH_2PO_4 20 mM, pH 7.4); final volume: 250 μl . The specific binding is determined by incubating membranes in the presence of atropine (1 μM). The affinity of the compounds of the present invention for muscarinic receptors is characterised by determination of the K_i .

The results show that, up to a concentration of 10 μM , all of the compounds of the present invention have no affinity for muscarinic receptors ($K_i > 10^{-5}\text{M}$).

EXAMPLE D : Displacement of binding of [^{125}I]- α -bungarotoxin on "type $\alpha 7$ " nicotinic receptors of rat brain

This study, carried out according to the method described in Molec. Pharmacol., 1986, 30 ; 427-436, is aimed at determining the affinity of compounds of the present invention for type $\alpha 7$ central nicotinic receptors.

Membranes (1000 $\mu\text{g/ml}$) of rat brain are incubated (5 hours, 37°C) in the presence of a series of concentrations (0.01-10 μM) of each compound of the present invention (diluted starting from a 10 mM stock solution in DMSO) and [^{125}I]- α -bungarotoxin (S.A. : 7.4 TBq/mmol : 1 nM) in Krebs buffer (Tris-HCl 50 mM, KCl 5 mM, MgCl_2 1 mM, CaCl_2 2 mM, NaCl 100 mM, pH 7.4) with 0.05% BSA; final volume: 500 μl . The non-specific binding is determined by incubating membranes in the presence of α -bungarotoxin (1 μM).

The affinity of compounds of the present invention for type $\alpha 7$ nicotinic receptors is characterised by determination of the K_i .

The results indicate that, up to a concentration of 10 μM , the majority of the compounds of the present invention have no affinity for type $\alpha 7$ central nicotinic receptors. Certain compounds of the invention have a K_i of the order of 10 μM , such as Example 2, which has a K_i of $8.3 \times 10^{-6}\text{M}$.

EXAMPLE E : Displacement of binding of [^3H]-cytisine on "type $\alpha 4\beta 2$ " nicotinic receptors of rat brain

This study, carried out according to the technique described in Molec. Pharmacol., 1990, 39 ; 9-12, is aimed at determining the affinity of compounds of the present invention for type $\alpha 4\beta 2$ central nicotinic receptors.

Membranes (250 $\mu\text{g/ml}$) of rat brain are incubated (2 hours, 20°C) in the presence of a series of concentrations (0.01-10 μM) of each compound of the present invention (diluted starting from a 10 mM stock solution in DMSO) and [^3H]-cytisine (S.A. : 1184 GBq/mmol : 2 nM) in phosphate buffer (NaH_2PO_4 20 mM, pH 7.4); final volume: 250 μl . The non-specific binding is determined by incubating membranes in the presence of 10 μM of (-)nicotine. The affinity of the compounds of the present invention for type $\alpha 4\beta 2$ central nicotinic receptors is characterised by determination of the K_i .

The results obtained show that the compounds of the present invention have a strong affinity for type $\alpha 4\beta 2$ central nicotinic receptors. Thus, Examples 1, 2 and 10 have K_i values of $3.4 \times 10^{-8}\text{M}$, $1.5 \times 10^{-8}\text{M}$ and $1.6 \times 10^{-8}\text{M}$, respectively.

These results, and also those obtained in Examples A to D, indicate that the compounds of the present invention are powerful central nicotinic ligands that are specific to type $\alpha 4\beta 2$ receptors.

EXAMPLE F : *In vivo* measurement of the release of acetylcholine by means of intra-cortical microdialysis in the conscious Wistar rat

The systemic administration of nicotine and nicotinic agonists causes an increase, *in vivo*, of acetylcholine in various regions of the brain (Neurochem. Res., 1996, 21, 1181-1186 ; Eur. J. Pharmacol., 1998, 351, 181-188 ; Br. J. Pharmacol., 1999, 127, 1486-1494). A microdialysis probe is implanted in the median prefrontal cortex of male Wistar rats. Six or seven days after they have been implanted, the probes are perfused with Ringer's solution (NaCl 147 mM, KCl 2.7 mM, CaCl₂ 1.2 mM, MgCl₂ 1 mM, neostigmine 20 nM) at a flow rate of 1 µl/min, the animal being free to move. After 2 hours in the animal quarters, the product under test is administered by the intraperitoneal route. A group of control animals receives the solvent used for the product. The dialysates (30 µl) are then collected every 30 minutes for 4 hours in order to measure the cortical extra-synaptic concentrations of acetylcholine by means of HPLC with amperometric detection. The results are expressed in pg of acetylcholine/dialysate, and inter-group comparisons are carried out by means of variance analysis using 2 factors (treatment x time), with measurements being repeated over time.

The results obtained show that the compounds of the present invention increase, *in vivo*, the cortical release of acetylcholine in a dose-dependent manner for doses ranging from 0.3 to 3 mg/kg IP, indicating the $\alpha 4\beta 2$ -agonist character. Thus, Examples 1 and 2, one hour after administration at a dose of 3 mg/kg IP, induces an increase of +70% and +80%, respectively, in the release of acetylcholine in the prefrontal cortex of the conscious Wistar rat.

EXAMPLE G : Abdominal contractions induced by phenyl-p-benzoquinone (PBQ) in the NMRI mouse

Intraperitoneal administration of an alcoholic solution of PBQ causes abdominal cramps in the mouse (Proc. Soc. Exp. Biol., 1957, 95, 729-731). The cramps are characterised by repeated contractions of the abdominal musculature, accompanied by extension of the hind limbs. Most analgesics antagonise these abdominal cramps (Brit. J. Pharmacol. Chem.,

1968, 32, 295-310). At $t=0$ min., the animals are weighed and the compound being studied is administered by the IP route. A group of control animals is given the solvent used for the compound. At $t=30$ min., an alcoholic solution of PBQ (0.2%) is administered by the IP route in a volume of 0.25 ml/mouse. Immediately after administration of the PBQ, the animals are placed in cylinders of plexiglass ($L=19.5$ cm; $I.D.=5$ cm). From $t=35$ min. to $t=45$ min., the animals' reaction is observed and the experimenter notes the total number of abdominal cramps per animal. The results are expressed as the percentage inhibition of the number of abdominal cramps measured in the control animals, at the active dose of the compound studied.

The results obtained show inhibition of the order of -80% for active doses of 10 mg/kg IP, which demonstrates that the compounds of the invention possess antalgic properties. Thus, Examples 1, 2, 9 and 10, administered at a dose of 10 mg/kg IP, reduce by -50%, -76%, -52% and -69%, respectively, the number of abdominal cramps caused by the administration of PBQ to the mouse.

EXAMPLE H : Social recognition in the Wistar rat

Initially described in 1982 (J. Comp. Physiol., 1982, 96, 1000-1006), the social recognition test has subsequently been proposed by various authors (Psychopharmacology, 1987, 91, 363-368 ; Psychopharmacology, 1989, 97, 262-268) for studying the mnemocognitive effects of new compounds. The test is based on the natural expression of the olfactory memory of the rat and its natural tendency to forget and allows evaluation of memorisation, by recognition of a young congeneric animal, by an adult rat. A young rat (21 days), taken at random, is placed for 5 minutes in the cage housing an adult rat. With the aid of a video device, the experimenter observes the social recognition behaviour of the adult rat and measures its overall duration. The young rat is then removed from the adult rat's cage and is placed in its own cage until the second introduction. The adult rat is given the compound under test by the intraperitoneal route and, after 2 hours, is again brought into the presence (5 minutes) of the young rat. The social recognition behaviour is then observed again and its duration measured. The assessment criterion is the difference (T_2-T_1), expressed in seconds, between the "recognition" times of the 2 encounters.

The results obtained show a difference (T2-T1) ranging from -19 s to -36 s for doses ranging from 1 to 3 mg/kg IP, which shows that the compounds of the invention very greatly enhance memorisation, even at a low dose. Thus, Examples 1, 2 and 4, at a dose of 3 mg/kg IP, induce a difference (T2-T1) of 36, 29 and 19 s, respectively.

EXAMPLE I :

Object recognition in the Wistar rat

The object recognition test in the Wistar rat (Behav. Brain Res., 1988, 31, 47-59) is based on the spontaneous exploratory activity of the animal and has the characteristics of episodic memory in humans. Sensitive to ageing (Eur. J. Pharmacol., 1997, 325, 173-180), as well as to cholinergic dysfunctions (Pharm. Biochem. Behav., 1996, 53(2), 277-283), this memory test is based on the differential exploration of 2 objects of fairly similar size, one familiar and the other new. Before the test, the animals are accustomed to the environment (enclosure without object). During a 1st session, the rats are placed (for 3 minutes) in an enclosure containing 2 identical objects. The duration of exploration of each object is measured. During the second session (3 minutes), 24 hours later, 1 of the 2 objects is replaced by a new object. The duration of exploration of each object is measured. The assessment criterion is the difference Delta, expressed in seconds, between the exploration times of the new object and the familiar object during the 2nd session. The control animals, treated beforehand with carrier by the oral route 60 minutes before each session, explore the familiar object and the new object in an identical way, indicating that the object already presented has been forgotten. The animals treated with mnemocognitive facilitator compound preferentially explore the new object, indicating that the object already presented has been remembered.

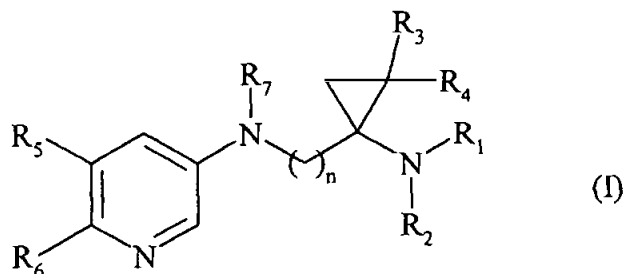
The results obtained show a difference Delta of the order of 9 s for doses ranging from 0.01 to 0.3 mg/kg PO, demonstrating that the compounds of the invention greatly enhance memorisation, even at a very low dose. Thus, administered at a dose of 0.3 mg/kg PO, Examples 1 and 2 cause a difference Delta of 9 and 4 s, respectively.

EXAMPLE J : Pharmaceutical compositions for 1000 tablets each containing 10 mg of active ingredient

	Compound of Example 1	10 g
	Hydroxypropyl methyl cellulose	10 g
5	Wheat starch	15 g
	Lactose.....	90 g
	Magnesium stearate	2 g

CLAIMS

1- Compound of formula (I) :



wherein :

n represents an integer of from 1 to 6 inclusive,

R_1 and R_2 , which may be identical or different, each independently of the other represent a hydrogen atom, a linear or branched (C_1-C_6) alkyl group or an aryl- (C_1-C_6) alkyl group in which the alkyl moiety may be linear or branched,

R_3 and R_4 , which may be identical or different, each independently of the other represent a hydrogen atom or a linear or branched (C_1-C_6) alkyl group,

R_5 and R_6 , which may be identical or different, each independently of the other represent a hydrogen atom or a linear or branched (C_1-C_6) alkyl, halogen, hydroxy, linear or branched (C_1-C_6) alkoxy, cyano, nitro, linear or branched (C_2-C_6) acyl, linear or branched (C_1-C_6) alkoxycarbonyl, linear or branched (C_1-C_6) trihaloalkyl or linear or branched (C_1-C_6) trihaloalkoxy group or an amino group optionally substituted by one or two linear or branched (C_1-C_6) alkyl groups,

R_7 represents a hydrogen atom, a linear or branched (C_1-C_6) alkyl group or an aryl- (C_1-C_6) alkyl group in which the alkyl moiety may be linear or branched,

there being understood by aryl group a phenyl, biphenyl, naphthyl, dihydronaphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl or indenyl group, each of those groups being optionally substituted by one or more identical or different groups selected from halogen atoms, linear or branched (C_1-C_6) alkyl, hydroxy, cyano, nitro, linear or branched (C_1-C_6) alkoxy, linear or branched (C_2-C_7) acyl, linear or branched (C_1-C_6) alkoxycarbonyl, linear or branched (C_1-C_6) trihaloalkyl and linear or branched (C_1-C_6) trihaloalkoxy groups and amino groups

optionally substituted by one or two linear or branched (C₁-C₆)alkyl groups, their enantiomers, diastereoisomers, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base..

5 2- Compounds of formula (I) according to claim 1, characterised in that n is an integer having the value 1, their enantiomers, diastereoisomers, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

10 3- Compounds of formula (I) according to claim 1, characterised in that R₁ and R₂, which may be identical or different, each independently of the other represent a hydrogen atom or a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group, their enantiomers, diastereoisomers, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

4- Compounds of formula (I) according to claim 1, characterised in that R₃ and R₄ represent a hydrogen atom, their enantiomers, diastereoisomers, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

15 5- Compounds of formula (I) according to claim 1, characterised in that R₅ and R₆, which may be identical or different, each independently of the other represent a hydrogen atom or a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group, their enantiomers, diastereoisomers, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

20 6- Compounds of formula (I) according to claim 1, characterised in that R₇ represents a hydrogen atom or a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group, their enantiomers, diastereoisomers, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

7- Compounds of formula (I) according to claim 1 which are :

N-{[1-(methylamino)cyclopropyl]methyl}pyridin-3-amine

N-methyl-*N*-{[1-(methylamino)cyclopropyl]methyl}pyridin-3-amine

N-[(1-aminocyclopropyl)methyl]pyridin-3-amine

25 *N*-{[1-(dimethylamino)cyclopropyl]methyl}pyridin-3-amine

N-[(1-aminocyclopropyl)methyl]-*N*-methylpyridin-3-amine

N-{[1-(dimethylamino)cyclopropyl]methyl}-*N*-methylpyridin-3-amine

6-chloro-*N*-{[1-(methylamino)cyclopropyl]methyl}pyridin-3-amine

6-chloro-*N*-methyl-*N*-{[1-(methylamino)cyclopropyl]methyl}pyridin-3-amine

6-bromo-*N*-{[1-(methylamino)cyclopropyl]methyl}pyridin-3-amine

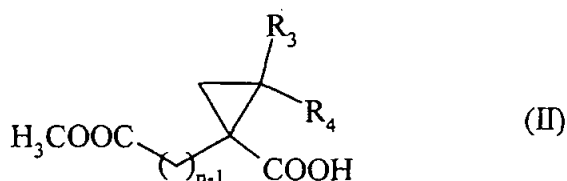
6-bromo-*N*-methyl-*N*-{[1-(methylamino)cyclopropyl]methyl}pyridin-3-amine

6-methyl-*N*-{[1-(methylamino)cyclopropyl]methyl}pyridin-3-amine

5 *N*,6-dimethyl-*N*-{[1-(methylamino)cyclopropyl]methyl}pyridin-3-amine,

their enantiomers, diastereoisomers, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

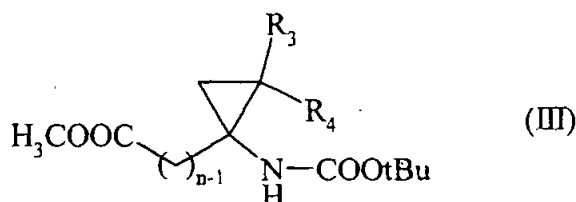
8- Process for the preparation of compounds of formula (I) according to claim 1, characterised in that there is used as starting material a compound of formula (II) :



10

wherein R_3 , R_4 and n are as defined for formula (I),

which compounds of formula (II) are reacted with diphenylphosphoryl azide in the presence of triethylamine in toluene, followed by the addition of *tert*-butanol, to yield compounds of formula (III) :



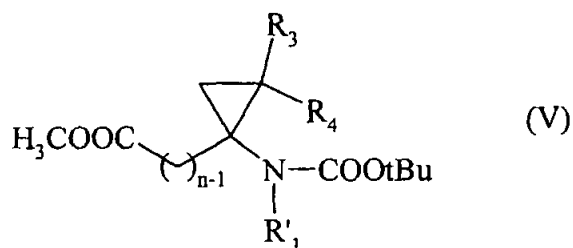
15

wherein R_3 , R_4 and n are as defined above, which compounds of formula (III) are reacted with a compound of formula (IV) :



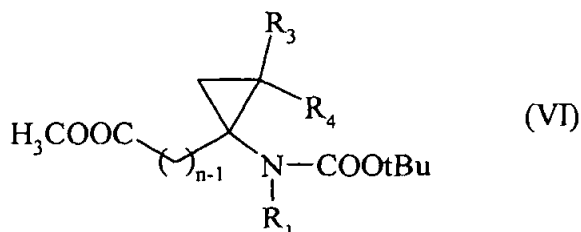
20

wherein Hal represents a halogen atom and R'_1 represents a group selected from linear or branched (C_1 - C_6)alkyl and aryl-(C_1 - C_6)alkyl in which the alkyl moiety may be linear or branched, in the presence of a base in an anhydrous solvent, to yield compounds of formula (V) :



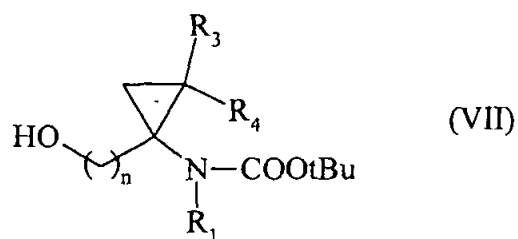
wherein R_3 , R_4 , n and R_1 are as defined above,

the compounds of formulae (III) and (V) constituting the compounds of formula (VI) :



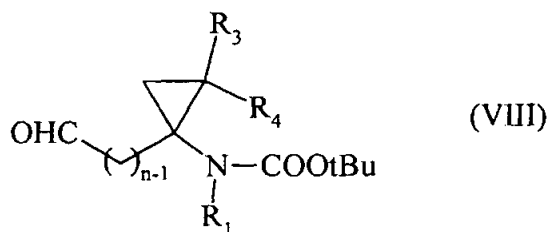
5 wherein R_3 , R_4 and n are as defined above and R_1 is as defined for formula (I),

which compounds of formula (VI) are placed in the presence of a reducing agent to yield compounds of formula (VII) :



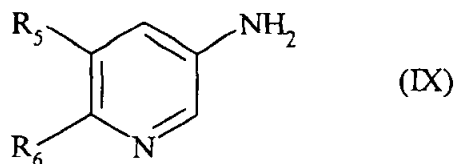
wherein R_3 , R_4 , n and R_1 are as defined above,

10 which compounds of formula (VII) are subjected to the action of an oxidising agent conventional in organic synthesis to yield compounds of formula (VIII) :

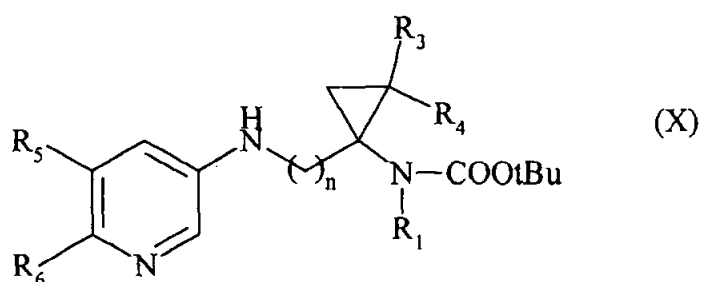


wherein R_3 , R_4 , n and R_1 are as defined above,

which compounds of formula (VIII) are reacted with a compound of formula (IX) :



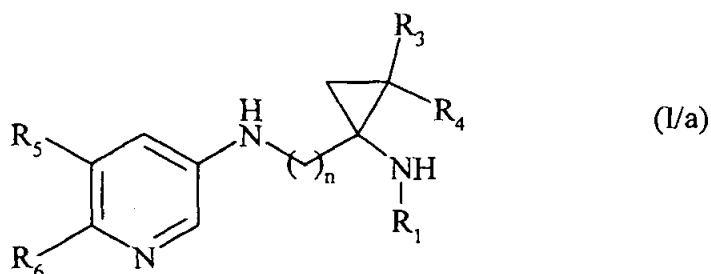
15 wherein R_5 and R_6 are as defined for formula (I), in the presence of sodium triacetoxyborohydride, to yield compounds of formula (X) :



wherein R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , n and R_1 are as defined above,

which compounds of formula (X) are :

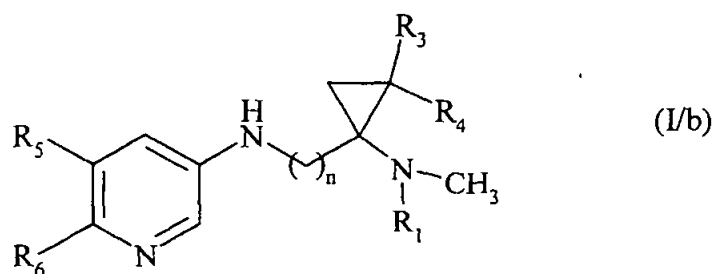
- either placed in the presence of an acid in dioxane to yield compounds of
5 formula (I/a), a particular case of the compounds of formula (I) :



wherein R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 and n are as defined above,

which compounds of formula (I/a) are :

- either placed in the presence of an aqueous solution of formaldehyde and formic
10 acid to yield compounds of formula (I/b), a particular case of the compounds of formula (I) :

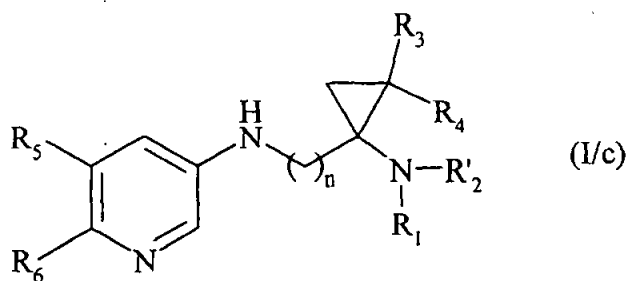


wherein R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 and n are as defined above,

- either reacted with a compound of formula (XI) :

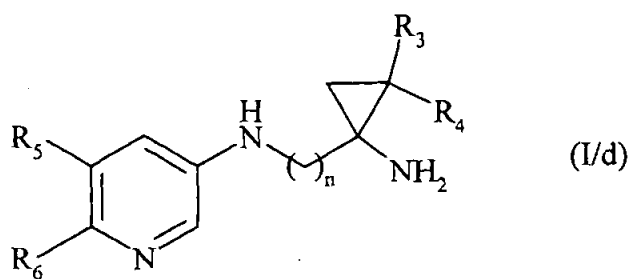


wherein Hal is as defined above and R'_2 represents a group selected from linear or
15 branched (C_1 - C_6)alkyl and aryl-(C_1 - C_6)alkyl in which the alkyl moiety may be linear or
branched, in the presence of a base in an anhydrous solvent, to yield compounds of
formula (I/c), a particular case of the compounds of formula (I) :



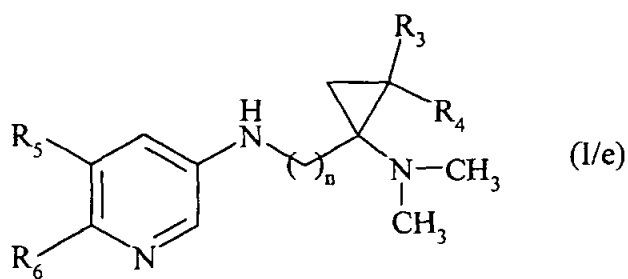
wherein R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , n and R'_2 are as defined above,

5 - either, when R_1 represents a benzyl group, placed in the presence of hydrochloric acid and palladium-on-carbon to yield compounds of formula (I/d), a particular case of the compounds of formula (I) :



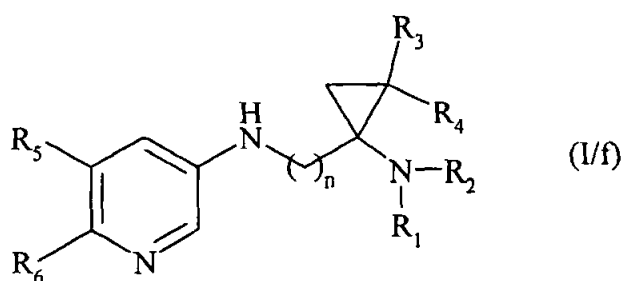
wherein R_3 , R_4 , R_5 , R_6 and n are as defined above,

10 which compounds of formula (I/d) are treated with formic acid and an aqueous formaldehyde solution to yield compounds of formula (I/e), a particular case of the compounds of formula (I) :



wherein R_3 , R_4 , R_5 , R_6 and n are as defined above,

the compounds of formulae (I/b), (I/c), (I/d) and (I/e) constituting the compounds of formula (I/f), a particular case of the compounds of formula (I) :

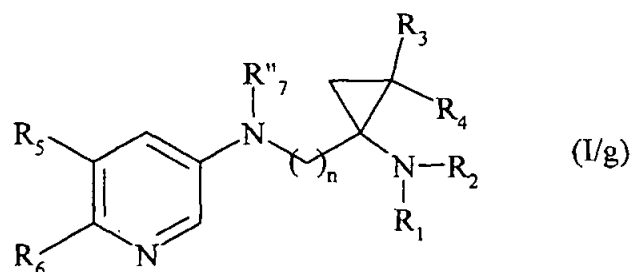


wherein $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ and n are as defined above,

which compounds of formula (I/f) are reacted with a compound of formula (XII) :

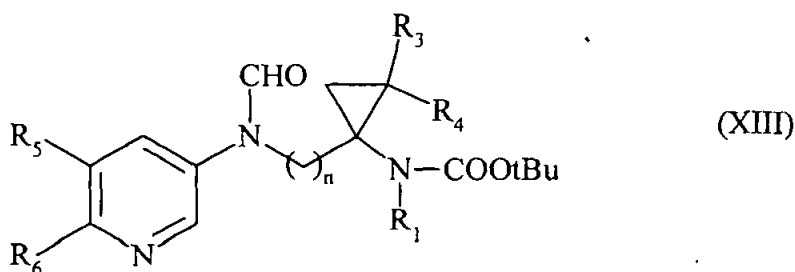


- 5 wherein R'_7 represents a group selected from linear or branched (C_1-C_5) alkyl and aryl- (C_1-C_5) alkyl in which the alkyl moiety may be linear or branched, in the presence of a coupling agent, followed by reduction of the amide, to yield compounds of formula (I/g), a particular case of the compounds of formula (I) :

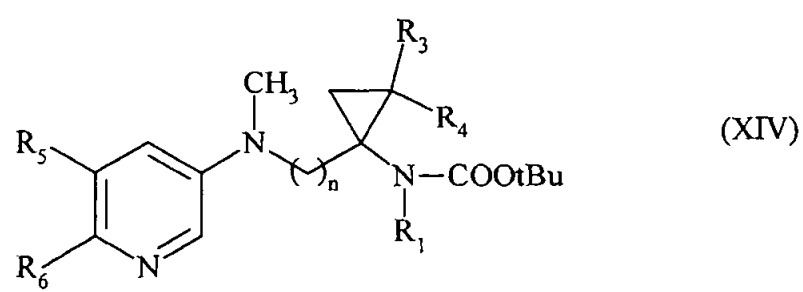


- 10 wherein $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ and n are as defined above and R''_7 represents a group selected from linear or branched (C_1-C_6) alkyl and aryl- (C_1-C_6) alkyl in which the alkyl moiety may be linear or branched,

- either placed in the presence of carbonyldiimidazole and formic acid in dimethylformamide to yield compounds of formula (XIII) :

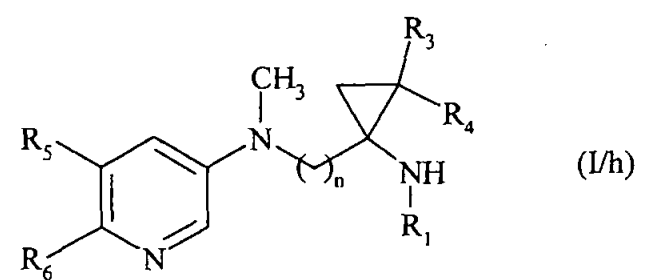


- 15 wherein R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 and n are as defined above,
which compounds of formula (XIII) are reacted with borane-methyl sulphide complex in tetrahydrofuran to yield compounds of formula (XIV) :



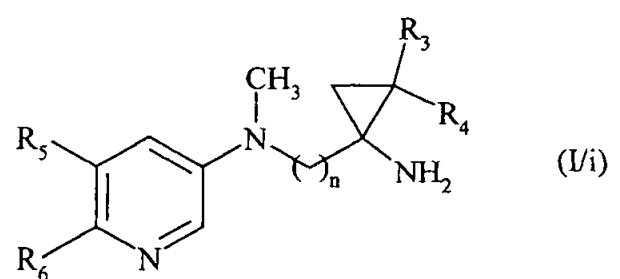
wherein R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 and n are as defined above,

which compounds of formula (XIV) are subjected to the same reaction conditions as the compounds of formula (X), the action of acid in dioxane, to yield compounds of formula (I/h), a particular case of the compounds of formula (I) :

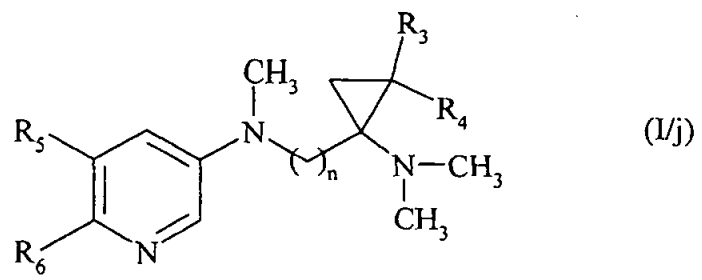


wherein R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 and n are as defined above,

which compounds of formula (I/h), when R_1 represents a benzyl group, are subjected to the same reaction conditions as the compounds of formula (I/a) to yield compounds of formula (I/i), particular cases of the compounds of formula (I) :



wherein R_3 , R_4 , R_5 , R_6 and n are as defined above, which compounds of formula (I/i) are subjected to the same reaction conditions as the compounds of formula (I/d) to yield compounds of formula (I/j), particular cases of the compounds of formula (I) :



wherein R₃, R₄, R₅, R₆ and n are as defined above,

the totality of the compounds of formulae (I/a) to (I/j) constituting the totality of the compounds of the invention, which are purified, where appropriate, according to conventional purification techniques, which may be separated into their different isomers
5 according to a conventional separation technique, and which are converted, where appropriate, into addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

9- Pharmaceutical compositions comprising as active ingredient at least one compound according to any one of claims 1 to 7, alone or in combination with one or more pharmaceutically acceptable, inert, non-toxic excipients or carriers.

10 **10-** Pharmaceutical compositions according to claim 9 comprising at least one active ingredient according to any one of claims 1 to 7 for use as a specific nicotinic ligand of $\alpha 4\beta 2$ receptors.

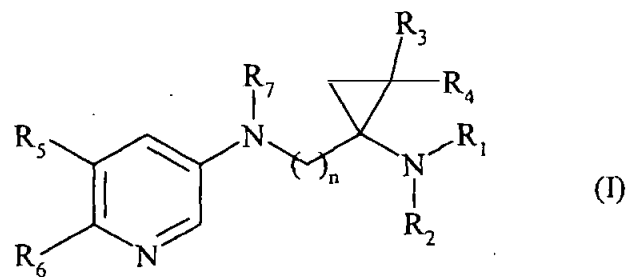
15 **11-** Pharmaceutical compositions according to claim 9 comprising at least one active ingredient according to any one of claims 1 to 7 for use in the treatment of deficiencies of memory associated with cerebral ageing and with neurodegenerative diseases, and also for the treatment of mood disorders, Tourette's syndrome, attention-deficit hyperactivity syndrome, tobacco withdrawal and pain.

20 **12-** Pharmaceutical compositions according to claim 9 comprising at least one active ingredient according to any one of claims 1 to 7 for use in the treatment of deficiencies of memory associated with Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Pick's disease, Korsakoff's disease or frontal lobe and subcortical dementias.

ABSTRACT

NEW POLYSUBSTITUTED 1,1-PYRIDYLAMINO-
CYCLOPROPANAMINE COMPOUNDS,
A PROCESS FOR THEIR PREPARATION
AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

Compounds of formula (I) :



wherein :

- 5 n represents an integer of from 1 to 6 inclusive,
- R₁ and R₂ represent a hydrogen atom, a (C₁-C₆)alkyl group or an aryl-(C₁-C₆)alkyl group,
- R₃ and R₄ represent a hydrogen atom or a (C₁-C₆)alkyl group,
- R₅ and R₆ represent a hydrogen atom or a (C₁-C₆)alkyl, halogen, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy,
- cyano, nitro, (C₂-C₆)acyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)trihaloalkyl or (C₁-C₆)-
- 10 trihaloalkoxy group or an optionally substituted amino group,
- R₇ represents a hydrogen atom, a (C₁-C₆)alkyl group or an arylalkyl group.

Medicaments.

**NUEVOS COMPUESTOS 1,1-PIRIDINILAMINO-
CICLOPROPANAMINAS POLISUSTITUIDOS,
SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN
Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN**

LES LABORATOIRES SERVIER

12, place de La Défense

92415 COURBEVOIE Cedex

FRANCE

INVENTORES : Solo GOLDSTEIN

Claude GUILLONNEAU

Yves CHARTON

Brian LOCKHART

Pierre LESTAGE

La presente invención se refiere a nuevos compuestos 1,1-piridinilamino-ciclopropanaminas polisustituidos, a su procedimiento de preparación y a las composiciones farmacéuticas que los contienen.

Los compuestos de la presente invención son particularmente interesantes desde un punto de vista farmacológico por su interacción específica con los receptores nicotínicos centrales de tipo $\alpha 4\beta 2$, encontrando su aplicación, en el tratamiento de las neuropatologías asociadas al envejecimiento cerebral, trastornos del humor, dolor y proceso de abandono del tabaco.

El envejecimiento de la población por aumento de la esperanza de vida al nacimiento ha traído en paralelo un gran crecimiento de la incidencia de las neuropatologías asociadas a la edad y principalmente de la enfermedad de Alzheimer. Las principales manifestaciones clínicas del envejecimiento cerebral y sobre todo de las neuropatologías asociadas a la edad, son los déficits de las funciones mnemónicas y cognitivas que pueden llevar a la demencia. Se ha demostrado ampliamente que entre los diferentes neurotransmisores, la acetilcolina ocupa un lugar preponderante en las funciones de la memoria y que las vías neuronales colinérgicas son dramáticamente destruidas en ciertas enfermedades neurodegenerativas o presentan un déficit de activación en el envejecimiento cerebral. Debido a esto, numerosos métodos terapéuticos se han dirigido a impedir la destrucción del neuromediador por medio de la inhibición de la acetilcolina-esterasa o han intentado sustituir el neuromediador deficitario. En este último caso, los agonistas colinérgicos propuestos han sido de tipo muscarínico, específicos para los receptores post-sinápticos M1.

Recientemente, se ha mostrado que la alteración colinérgica asociada a la enfermedad de Alzheimer era mayor en las neuronas que presentan receptores nicotínicos que en las que presentan receptores muscarínicos (Schroder et al., « Alzheimer disease: therapeutic strategies », Birkhauser Boston, 1994, 181-185). Además, numerosos estudios han demostrado que la nicotina posee propiedades facilitadoras de la memoria (Prog. Neuropsychopharmacol., 1992, 16, 181-191) y que estas propiedades se ejercen tanto sobre

las funciones de la memoria (Psychopharmacol., 1996, 123, 88-97) como sobre las facultades de atención y de vigilancia (Psychopharmacol., 1995, 118, 195-205). Por otra parte, la nicotina ejerce efectos neuroprotectores frente a agentes excitotóxicos tales como el glutamato (Brain Res., 1994, 644, 181-187).

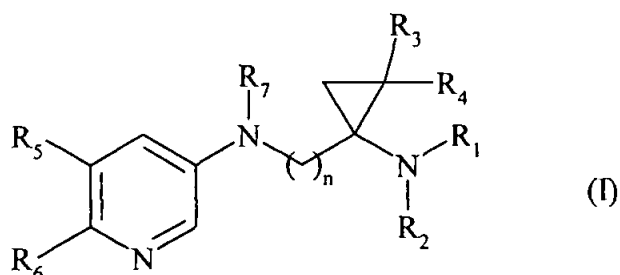
- 5 El conjunto de estos datos está muy probablemente relacionado con los estudios epidemiológicos que han mostrado una menor incidencia de la enfermedad de Alzheimer o de Parkinson en los sujetos fumadores. Además, varios estudios han mostrado el interés de la nicotina en el tratamiento de los trastornos del humor tales como los estados depresivos, de ansiedad o esquizofrénicos. Finalmente, se ha mostrado que la nicotina posee
- 0 propiedades antálgicas. El conjunto de las propiedades terapéuticas de la nicotina, así como las descritas para otros agentes nicotínicos, se sostiene por una actividad frente a los receptores centrales que se diferencian estructuralmente y farmacológicamente de los receptores periféricos (músculos y ganglios). Los receptores centrales de tipo $\alpha 4\beta 2$ son los más representados en el sistema nervioso central y han sido implicados en la mayor parte
- 5 de los efectos terapéuticos de la nicotina (Life Sci., 1995, 56, 545-570).

- Varios documentos tales como Synlett., 1999, 7, 1053-1054 ; J. Med. Chem, 1985, 28(12), 1953-1957 y 1980, 23(3), 339-341 ; 1970, 13(5), 820-826 ; 1972, 15(10), 1003-1006 ; J. Am. Chem. Soc., 1987, 109(13), 4036-4046, o algunas patentes o solicitudes de patentes como DE 36 08 727, EP 124 208 o WO 94/10158 describen y reivindican compuestos que
- 0 contienen un resto ciclopropánico 1,1 ó 1,2-disustituido. Ninguna de estas referencias describen ni sugieren para estos compuestos una actividad farmacológica específica frente a los receptores nicotínicos y más particularmente frente a los receptores nicotínicos centrales de tipo $\alpha 4\beta 2$, propiedad original de los compuestos descritos por la Solicitante. La solicitud de patente EP 1 170 281 describe compuestos ciclopropánicos 1,1 y 1,2-
- 5 disustituidos que son ligandos nicotínicos.

Los compuestos de la presente invención son por lo tanto novedosos y constituyen potentes ligandos nicotínicos selectivos del sub-tipo de receptores $\alpha 4\beta 2$ centrales. Debido a esto, son útiles en el tratamiento de los déficits de memoria asociados al envejecimiento cerebral y a las enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer,

enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, enfermedad de Korsakoff y demencias frontales y sub-corticales, así como para el tratamiento de los trastornos del humor, síndrome de Tourette, síndrome de hiperactividad con déficits atencionales, proceso de abandono del tabaco y dolor.

- 5 Más particularmente, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) :



en la que :

n representa un número entero comprendido entre 1 y 6 inclusive,

- 0 R₁ y R₂, idénticos o diferentes, independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado o arilalquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado,

R₃ y R₄, idénticos o diferentes, independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado,

- 5 R₅ y R₆, idénticos o diferentes, independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, halógeno, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆) lineal o ramificado, ciano, nitro, acilo (C₂-C₆) lineal o ramificado, alcóxicarbonilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, trihalógenoalquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, trihalógenoalcoxi (C₁-C₆) lineal o ramificado, o amino sustituido opcionalmente con uno o dos grupos alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado,

- 0 R₇ representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado o arilalquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado,

por grupo arilo, se entiende un grupo fenilo, bifenilo, naftilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, indanilo e indenilo, estando cada uno de estos grupos sustituido opcionalmente con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi (C₁-C₆) lineal o ramificado, acilo (C₂-C₇) lineal o ramificado, alcóxicarbonilo (C₁-C₆) lineal o ramificado,

trihalógenoalquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, trihalógenoalcoxi (C₁-C₆) lineal o ramificado, y amino sustituido opcionalmente con uno o dos grupos alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado.

5 Los compuestos preferidos de la invención son los compuestos para los que n es un número entero que tiene el valor 1.

Los sustituyentes R₁ y R₂ preferidos según la invención son el átomo de hidrógeno y el grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado.

Aún más preferiblemente, los sustituyentes R₁ y R₂ preferidos según la invención son el átomo de hidrógeno y el grupo metilo.

0 Los sustituyentes R₃ y R₄ preferidos según la invención son el átomo de hidrógeno.

Los sustituyentes R₅ y R₆ preferidos según la invención son el átomo de hidrógeno, el grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado y el átomo de halógeno.

5 De una forma ventajosa, los compuestos preferidos de la invención son los compuestos para los que R₅ representa un átomo de hidrógeno y R₆ representa un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado o un átomo de halógeno.

De una forma aún más ventajosa, los compuestos preferidos de la invención son los compuestos para los que R₅ representa un átomo de hidrógeno y R₆ representa un grupo metilo o un átomo de halógeno.

0 El sustituyente R₇ preferido según la invención es el átomo de hidrógeno y el grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado.

De una forma ventajosa, el sustituyente R₇ preferido según la invención es el átomo de hidrógeno y el grupo metilo.

De una forma particularmente ventajosa, los compuestos preferidos de la invención son :

- 5 -

N-{[1-(metilamino)ciclopropil]metil}piridin-3-amina

N-metil-*N*-{[1-(metilamino)ciclopropil]metil}piridin-3-amina

N-[(1-aminociclopropil)metil]piridin-3-amina

N-{[1-(dimetilamino)ciclopropil]metil}piridin-3-amina

;
N-[(1-aminociclopropil)metil]-*N*-metilpiridin-3-amina

N-{[1-(dimetilamino)ciclopropil]metil}-*N*-metilpiridin-3-amina

6-cloro-*N*-{[1-(metilamino)ciclopropil]metil}piridin-3-amina

6-cloro-*N*-metil-*N*-{[1-(metilamino)ciclopropil]metil}piridin-3-amina

6-bromo-*N*-{[1-(metilamino)ciclopropil]metil}piridin-3-amina

) 6-bromo-*N*-metil-*N*-{[1-(metilamino)ciclopropil]metil}piridin-3-amina

6-metil-*N*-{[1-(metilamino)ciclopropil]metil}piridin-3-amina

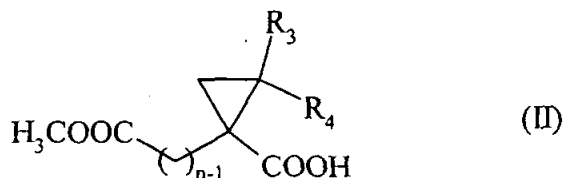
N,6-dimetil-*N*-{[1-(metilamino)ciclopropil]metil}piridin-3-amina

Entre los ácidos aceptables farmacéuticamente, se pueden citar a título no limitativo los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfónico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metano sulfónico, canfórico, etc...

Entre las bases aceptables farmacéuticamente, se pueden citar a título no limitativo el hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietilamina, tercbutilamina, etc...

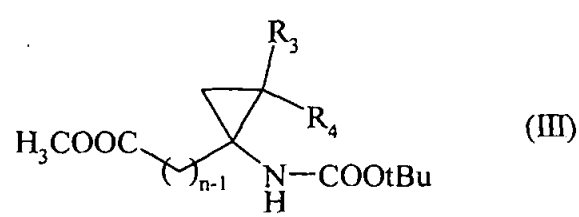
Los enantiómeros, diastereoisómeros así como las sales de adición a un ácido o a una base aceptable farmacéuticamente de los compuestos preferidos forman parte integrante de la invención.

La presente invención se refiere igualmente al procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I), caracterizado porque se utiliza como producto de partida un compuesto de fórmula (II) :



en el que R_3 , R_4 y n son tales como se han definido en la fórmula (I),

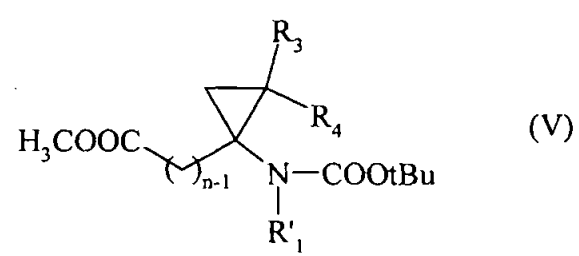
compuestos de fórmula (II) que se hacen reaccionar con difenilfosforilo azida en presencia de trietilamina en tolueno seguido de la adición de terc-butanol para dar lugar a los compuestos de fórmula (III) :



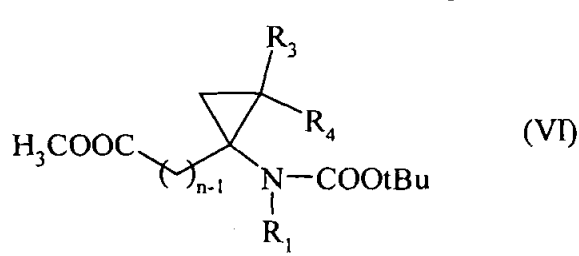
5 en la que R₃, R₄ y n son tales como se han definido anteriormente, compuestos de fórmula (III) que se hacen reaccionar con un compuesto de fórmula (IV) :



en el que Hal representa un átomo de halógeno y R'₁ representa un grupo elegido entre alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado y arilalquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, en presencia de una base en un disolvente anhidro para dar lugar a los compuestos de fórmula (V) :

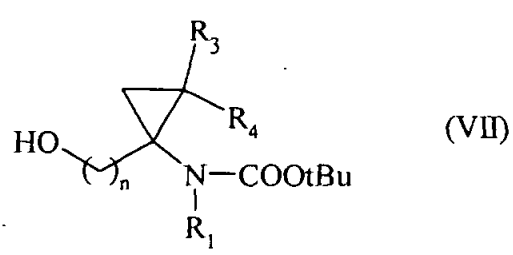


en la que R₃, R₄, n y R'₁ son tales como se han definido anteriormente, formando los compuestos de fórmulas (III) y (V) los compuestos de fórmula (VI) :

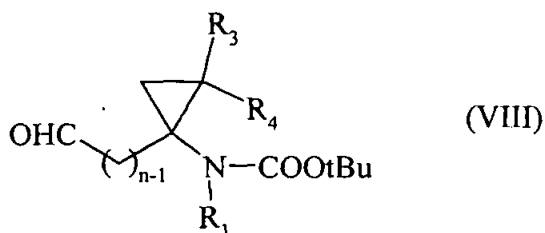


5 en la que R₃, R₄ y n son tales como se han definido anteriormente y R₁ es tal como se ha definido en la fórmula (I),

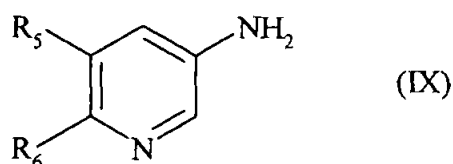
compuestos de fórmula (VI) que se ponen en presencia de un agente reductor para dar lugar a los compuestos de fórmula (VII) :



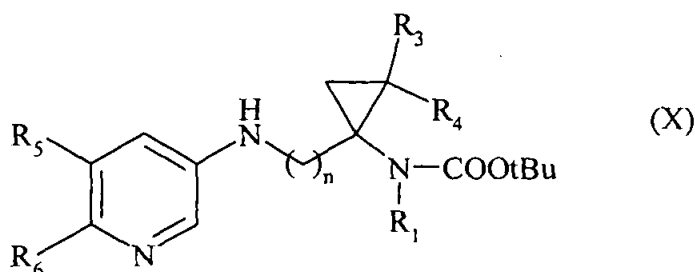
en la que R_3 , R_4 , n y R_1 son tales como se han definido anteriormente, compuestos de fórmula (VII) que se someten a la acción de un agente oxidante clásico de la síntesis orgánica para dar lugar a los compuestos de fórmula (VIII) :



en la que R_3 , R_4 , n y R_1 son tales como se han definido anteriormente, compuestos de fórmula (VIII) que se hacen reaccionar con un compuesto de fórmula (IX) :

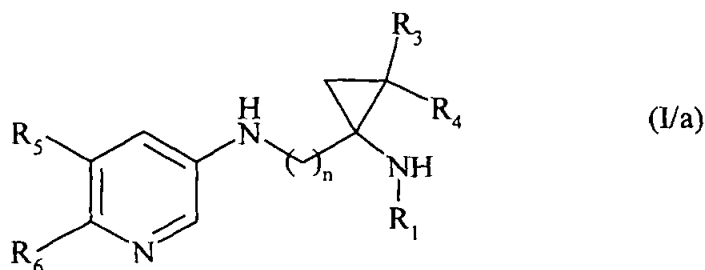


en la que R_5 y R_6 son tales como se han definido en la fórmula (I), en presencia de triacetoxiborohidruro de sodio para dar lugar a los compuestos de fórmula (X) :



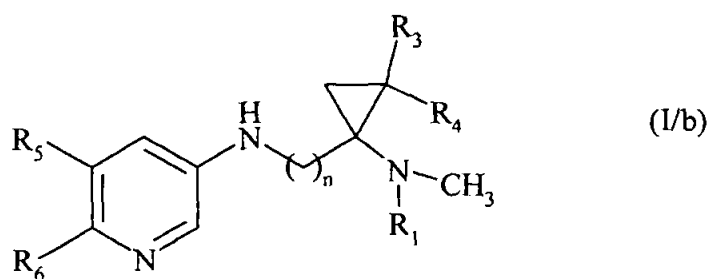
en la que R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , n y R_1 son tales como se han definido anteriormente, compuestos de fórmula (X) que :

- bien se ponen en presencia de un ácido en dioxano para dar lugar a los compuestos de fórmula (I/a), caso particular de los compuestos de fórmula (I) :



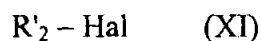
en la que R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y n son tales como se han definido anteriormente, compuestos de fórmula (I/a) que :

- bien se ponen en presencia de formol y de ácido fórmico para dar lugar a los compuestos de fórmula (I/b), caso particular de los compuestos de fórmula (I) :

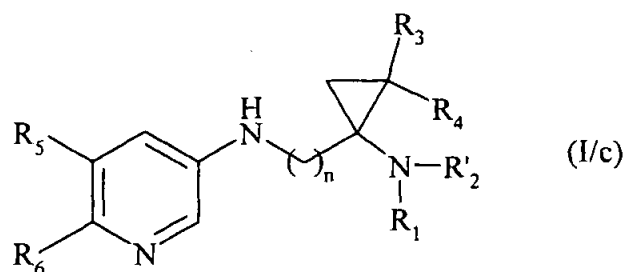


en la que R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y n son tales como se han definido anteriormente,

- bien se hacen reaccionar con un compuesto de fórmula (XI) :

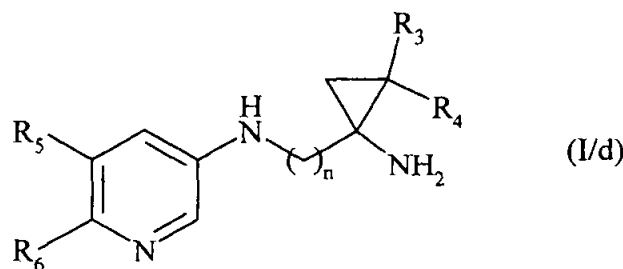


- 5 en la que Hal es tal como se ha definido anteriormente y R'_2 representa un grupo elegido entre alquilo (C_1 - C_6) lineal o ramificado y arilalquilo (C_1 - C_6) lineal o ramificado, en presencia de una base en un disolvente anhidro para dar lugar a los compuestos de fórmula (I/c), caso particular de los compuestos de fórmula (I) :

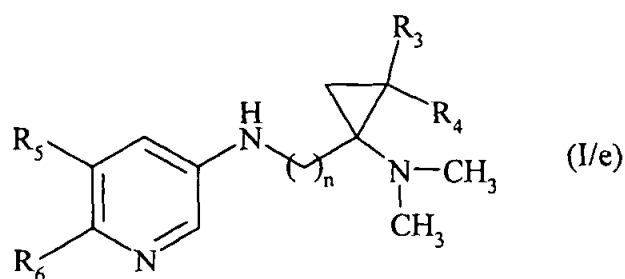


- 0 en la que R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , n y R'_2 son tales como se han definido anteriormente,

- bien, cuando R_1 representa un grupo bencilo, se ponen en presencia de ácido clorhídrico y de paladio sobre carbón, para dar lugar a los compuestos de fórmula (I/d), caso particular de los compuestos de fórmula (I) :

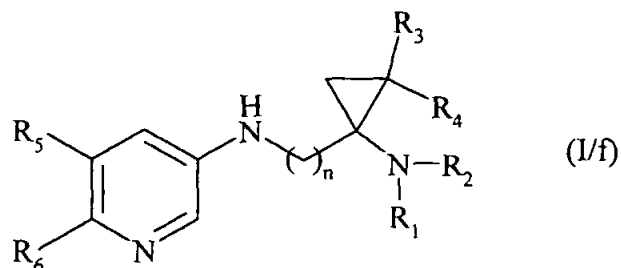


- 5 en la que R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y n son tales como se han definido anteriormente, compuestos de fórmula (I/d) que se tratan con ácido fórmico y una disolución acuosa de formaldehído para dar lugar a los compuestos de fórmula (I/e), caso particular de los compuestos de fórmula (I) :



en la que R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y n son tales como se han definido anteriormente,

formando los compuestos de fórmulas (I/b), (I/c), (I/d) y (I/e) los compuestos de fórmula (I/f), caso particular de los compuestos de fórmula (I) :

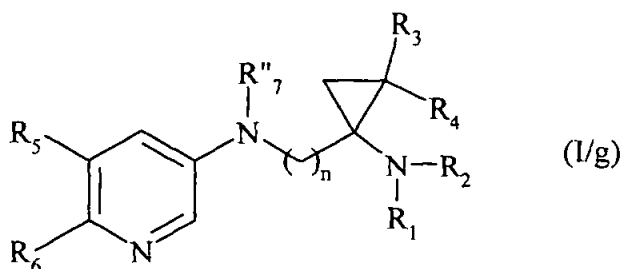


en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y n son tales como se han definido anteriormente,

compuestos de fórmula (I/f) que se hacen reaccionar con un compuesto de fórmula (XII) :



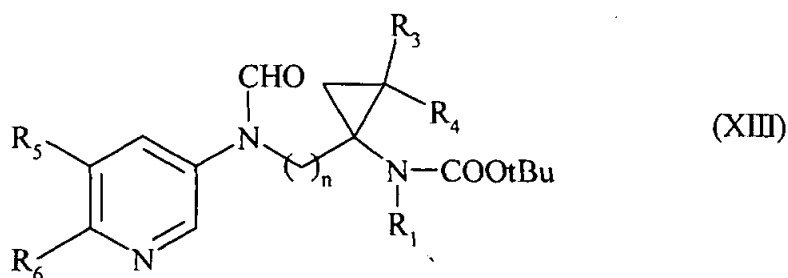
en la que R'_7 representa un grupo elegido entre alquilo (C_1 - C_5) lineal o ramificado y arilalquilo (C_1 - C_5) lineal o ramificado, en presencia de un agente de acoplamiento, seguido de una reducción de la amida, para dar lugar a los compuestos de fórmula (I/g), caso particular de los compuestos de fórmula (I) :



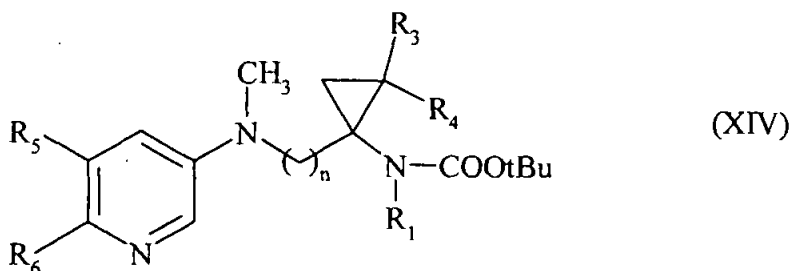
en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y n son tales como se han definido anteriormente, y R''_7 representa un grupo elegido entre alquilo (C_1 - C_6) lineal o ramificado y arilalquilo (C_1 - C_6) lineal o ramificado,

- bien se ponen en presencia de carbonildiimidazol y de ácido fórmico en

dimetilformamida para dar lugar a los compuestos de fórmula (XIII) :

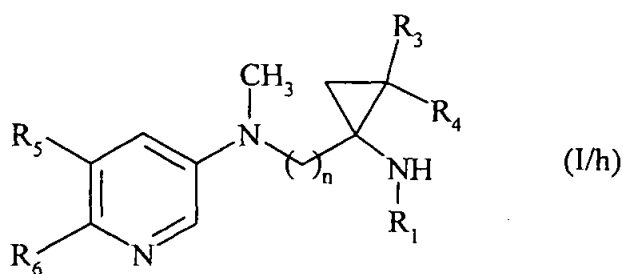


en la que R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y n son tales como se han definido anteriormente, compuestos de fórmula (XIII) que se hacen reaccionar con complejo boranometilsulfuro en tetrahydrofurano para dar lugar a los compuestos de fórmula (XIV) :

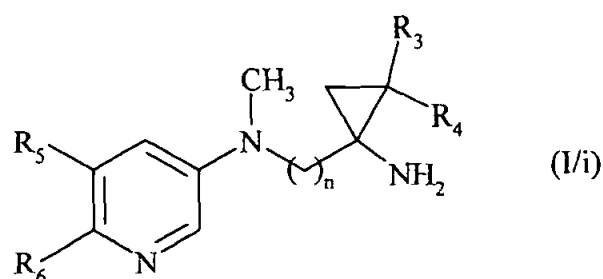


en la que R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y n son tales como se han definido anteriormente,

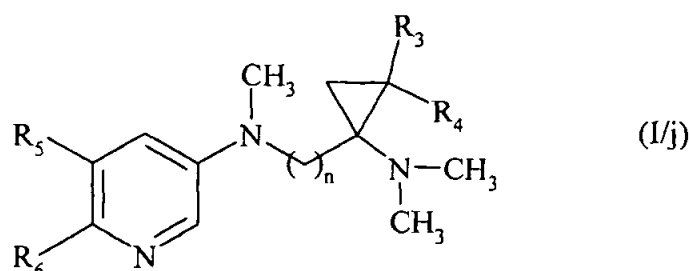
compuestos de fórmula (XIV) que se someten a las mismas condiciones de reacción que los compuestos de fórmula (X), acción del ácido en dioxano para dar lugar a los compuestos de fórmula (I/h), caso particular de los compuestos de fórmula (I) :



en la que R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y n son tales como se han definido anteriormente, compuestos de fórmula (I/h) que se someten a las mismas condiciones de reacción que los compuestos de fórmula (I/a) cuando R_1 representa un grupo bencilo, para dar lugar a los compuestos de fórmula (I/i), caso particular de los compuestos de fórmula (I) :



en la que R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y n son tales como se han definido anteriormente, compuestos de fórmula (I/i) que se someten a las mismas condiciones de reacción que los compuestos de fórmula (I/d), para dar lugar a los compuestos de fórmula (I/j), caso particular de los compuestos de fórmula (I) :



en la que R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y n son tales como se han definido anteriormente,

formando el conjunto de los compuestos de fórmulas (I/a) a (I/j) el conjunto de los compuestos de la invención que se purifican, llegado el caso, según las técnicas clásicas de purificación, que se pueden separar en sus diferentes isómeros, según una técnica clásica de separación y que se transforman, llegado el caso, en sus sales de adición a un ácido o a una base aceptable farmacéuticamente.

Los compuestos de fórmulas (II), (IV), (IX), (XI) y (XII) son productos comerciales o se obtienen según métodos clásicos de la síntesis orgánica, muy conocidos por el experto en la técnica.

De una forma general, se entiende por isómeros de los compuestos de la invención, los isómeros ópticos tales como los enantiómeros y los diastereoisómeros. Más particularmente, las formas enantiómeras puras de los compuestos de la invención pueden separarse a partir de mezclas de enantiómeros que se hacen reaccionar con un agente liberable de desdoblamiento de los racémicos, existiendo dicho agente en la forma de un enantiómero puro, lo que permite obtener los diastereoisómeros correspondientes. Estos

diastereoisómeros se separan a continuación según las técnicas de separación muy conocidas por el experto en la técnica, tales como la cristalización o la cromatografía, y el agente de desdoblamiento se elimina utilizando las técnicas clásicas de la química orgánica, para dar lugar a la obtención de un enantiómero puro.

Los compuestos de la invención, que están presentes en la forma de una mezcla de diastereoisómeros, se aíslan en forma pura mediante la utilización de las técnicas clásicas de separación tales como las cromatografías.

En determinados casos particulares, el procedimiento de preparación de los compuestos de la invención puede dar lugar a la formación predominante de un enantiómero o de un diastereoisómero respecto al otro.

Los compuestos de la presente invención, debido a sus propiedades farmacológicas de ligandos nicotínicos, y selectivamente del sub-tipo de receptores $\alpha 4\beta 2$, son útiles en el tratamiento de los déficits de memoria asociados al envejecimiento cerebral y a las enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, enfermedad de Korsakoff y demencias frontales y sub-corticales, así como para el tratamiento de los trastornos del humor, síndrome de Tourette, síndrome de hiperactividad con déficits atencionales, proceso de abandono del tabaco y dolor.

La presente invención tiene igualmente por objeto las composiciones farmacéuticas que comprenden como principio activo al menos un compuesto de fórmula (I), uno de sus isómeros, o una de sus sales de adición a un ácido o a una base aceptable farmacéuticamente, solo o en combinación con uno o varios excipientes o vehículos inertes, no tóxicos, aceptables farmacéuticamente.

Las composiciones farmacéuticas según la invención para inyecciones parenterales comprenden principalmente disoluciones estériles acuosas y no acuosas, dispersiones, suspensiones o emulsiones así como polvos estériles para la reconstitución de disoluciones o dispersiones inyectables.

Las composiciones farmacéuticas según la invención, para administraciones orales sólidas, comprenden principalmente comprimidos simples o grageados, comprimidos sublinguales, sobres, cápsulas, gránulos, y para administraciones líquidas orales, nasales, bucales u oculares, comprenden principalmente emulsiones, disoluciones, suspensiones, gotas, jarabes y aerosoles.

Las composiciones farmacéuticas para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios, y las destinadas a la administración per o trans-cutánea comprenden principalmente polvos, aerosoles, cremas, pomadas, geles y parches.

Las composiciones farmacéuticas citadas anteriormente ilustran la invención pero no la limitan de ninguna forma.

Entre los excipientes o vehículos inertes, no tóxicos, aceptables farmacéuticamente, se pueden citar a título indicativo y no limitativo los diluyentes, disolventes, conservantes, agentes humectantes, emulsionantes, agentes dispersantes, aglutinantes, agentes hinchables, agentes disgregantes, retardantes, lubricantes, absorbentes, agentes de suspensión, colorantes, aromatizantes, etc...

La posología útil varía según la edad y el peso del paciente, la vía de administración, la composición farmacéutica utilizada, la naturaleza y la gravedad de la afección, y la toma de tratamientos asociados opcionales. La posología se escalona de 1 mg a 500 mg en una o varias tomas al día.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención pero no la limitan de ninguna forma.

Los productos de partida utilizados son productos conocidos o preparados según modos de operación conocidos. Las diferentes preparaciones dan lugar a intermedios de síntesis útiles para la preparación de los compuestos de la invención.

Las estructuras de los compuestos descritos en los ejemplos y en las preparaciones han sido

determinadas según las técnicas espectrofotométricas usuales (infrarrojos, resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, ...).

Los puntos de fusión han sido determinados o bien en la platina caliente de Kofler, o bien en la platina caliente bajo microscopio. Cuando el compuesto existe en forma de sal, el punto de fusión proporcionado así como el microanálisis elemental corresponden al del producto salificado.

PREPARACIÓN I : 1-(Formil)ciclopropil(metil)carbamato de terc-butilo

Etapas 1 : 1-[(terc-Butoxicarbonil)amino]ciclopropanocarboxilato de metilo

Una disolución de 80 g de ácido 1-(metoxycarbonil)ciclopropanocarboxílico, 78 ml de trietilamina en 550 ml de tolueno, a la que se añaden 152 g de difenilfosforilo azida, se calienta a 80 °C. Una vez que termina el desprendimiento gaseoso, se vuelve a llevar la temperatura a 50°C y se añaden 61 g de *terc*-butanol. Después de 7 horas de reacción a 80°C, se concentra el medio. Se recoge el resto con éter, se lava con una disolución saturada de Na₂CO₃, con una disolución de ácido clorhídrico 1 N, y con una disolución de NaHCO₃. Después de secar, y de evaporar la fase orgánica, el resto se recoge con 300 ml de ciclohexano, y se concentra a sequedad. El resto obtenido se tritura en pentano, se filtra y se seca, lo que permite aislar el producto esperado.

Etapas 2 : 1-[(terc-Butoxicarbonil)(metil)amino]ciclopropanocarboxilato de metilo

A una disolución enfriada a 5°C de 99,7 g del compuesto obtenido en la etapa 1 anterior en 1,7 l de dimetilformamida anhidra se añaden por fracciones 24,7 g de hidruro de sodio. Después de 15 minutos a 5°C y 3 horas a temperatura ambiente, se añaden gota a gota 38,2 ml de yoduro de metilo. Después de 20 horas de reacción, el medio se evapora. Se recoge el resto en éter y se trata de la forma clásica. Una cromatografía en gel de sílice (diclorometano) permite aislar el producto esperado.

Etapas 3 : 1-(Hydroximetil)ciclopropil(metil)carbamato de terc-butilo

A una disolución de 23 g del compuesto obtenido en la etapa 2 anterior en 100 ml de tetrahidrofurano se añade una disolución de 100 ml de borohidruro de litio 2M en tetrahidrofurano. Después de 20 horas de agitación a temperatura ambiente, y 8 horas a reflujo, el medio de reacción se enfría a 0°C, se hidroliza, se diluye con éter, se decanta, se seca y se concentra. Una cromatografía en gel de sílice del resto (diclorometano/tetrahidrofurano : 95/5) permite aislar el producto esperado.

Etapa 4 : 1-Formilciclopropil(metil)carbamato de terc-butilo

A una disolución que contiene 25,8 g de cloruro de oxalilo en 430 ml de diclorometano, se añaden, a -60°C, 33,5 g de dimetilsulfóxido en 20 minutos. Después de 20 minutos de agitación a -60°C, se añade una mezcla que contiene 34,3 g del compuesto de la etapa 3 anterior en 100 ml de diclorometano en 1 hora a -60°C. Después de 30 minutos de agitación a -60 °C, se vierten 81 ml de trietilamina en 20 minutos a -60°C y después se deja subir la temperatura a 20°C. Se vierten 60 ml de agua, se decanta y se extrae varias veces la fase acuosa con diclorometano. Las fases de diclorometano juntas se lavan con una disolución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a sequedad. Una cromatografía en gel de sílice (diclorometano/tetrahidrofurano : 97/3) permite obtener 31,2 g del producto esperado.

**PREPARACIÓN 2 : Bencil{1-[(piridin-3-ilamino)metil]ciclopropil}-
carbamato de terc-butilo**

Etapa 1 : 1-[Bencil(terc-butoxicarbonil)amino]ciclopropano carboxilato de metilo

Se introducen 21,5 g del compuesto de la etapa 1 de la preparación 1 y 216 ml de dimetilformamida en un matraz de tres bocas. Se añaden a 20°C, 4,8 g de hidruro de sodio al 60 % en aceite. Se agita 2 horas a temperatura ambiente. Se vierten en 20 minutos 18 ml de bromuro de bencilo y se agita 20 horas a temperatura ambiente. Se lleva 1 hora a 60°C y se concentra a sequedad. Se recoge el resto en éter, se lava con una disolución al 10 % de carbonato de sodio y con una disolución al 10 % de cloruro de litio. Se seca sobre sulfato

de sodio y se concentra a sequedad. Una cromatografía en gel de sílice (diclorometano/ciclohexano : 85/15 y después diclorometano puro) permite obtener 21,3 g del producto esperado en forma de goma.

Etapas 2 : Bencil[1-(hidroximetil)ciclopropil]carbamato de terc-butilo

Se vierten en 20 minutos 70 ml de borohidruro de litio 2M en THF a 20°C en una mezcla de 21,2 g del compuesto obtenido en la etapa 1 anterior con 100 ml de tetrahidrofurano. Se agita 20 horas a 20°C y 1 hora a reflujo. Se enfría a 5°C y se hidroliza con precaución con 24 ml de agua y 20 ml de disolución acuosa al 10 % de carbonato de sodio. Se añaden 500 ml de éter, se decanta y se extrae la fase acuosa con éter. Las fases etéreas juntas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a sequedad. Se obtienen 19,3 g del producto esperado.

Punto de fusión : 68°C

Etapas 3 : Bencil(1-formilciclopropil)carbamato de terc-butilo

Se vierten 10,3 ml de dimetilsulfóxido en 20 minutos a -60°C en una mezcla de 7,94 ml de cloruro de oxalilo y 145 ml de diclorometano. Se agita 20 minutos a -60°C. Se vierten 19,3 g del compuesto obtenido en la etapa 2 anterior en 1 hora y se agita 30 minutos a -60°C. Se vierten 27,3 ml de trietilamina y se agita 20 minutos a -60°C. Se deja que la temperatura vuelva a subir a 20°C y se vierten 50,6 ml de agua. Después de 10 minutos de agitación a 20°C, se decanta y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Las fases orgánicas juntas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a sequedad. Una cromatografía en gel de sílice (diclorometano) permite obtener 16,45 g del producto esperado.

Punto de fusión : 67°C

Etapas 4 : Bencil[1-(piridin-3-ilamino)metil]ciclopropil}carbamato de terc-butilo

En 2,5 l de diclorometano, se añaden 38,8 g del producto obtenido en la etapa 3 anterior, 14,7 g de 3-aminopiridina y 282 ml de tamiz molecular 3Å. Se agita 2 horas a 20°C y se

añaden 149 g de triacetoxiborohidruro de sodio. Se agita 4 días a 20°C. Se filtra y se lava el filtrado con una disolución acuosa al 10 % de carbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad. Una cromatografía en gel de sílice (diclorometano/tetrahidrofurano : 90/10) permite obtener 36,2 g del producto esperado en forma de goma.

EJEMPLO 1 :

Dihidrocloruro de N-{[1-(metilamino)ciclopropil]metil}piridin-3-amina

Etapas 1 : Metil{1-[piridin-3-ilamino]metil}ciclopropil}carbamato de terc-butilo

Se añaden 15,9 g de triacetoxiborohidruro de sodio bajo atmósfera de nitrógeno a 20°C a una mezcla que contiene 3,0 g del producto de la preparación 1, 300 ml de diclorometano, 1,56 g de 3-aminopiridina y 30 ml de tamiz molecular 3 Å. El medio de reacción se agita 2 días a 20°C y se filtra. El filtrado se lava con una disolución acuosa al 10 % de carbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad. Una cromatografía en gel de sílice (tolueno/etanol : 95/5) permite obtener 3,0 g del producto esperado.

Etapas 2 : Dihidrocloruro de N{[1-(metilamino)ciclopropil]metil}piridin-3-amina

Se vierten a 20°C 14 ml de ácido clorhídrico 4N en dioxano en una disolución que contiene 1,0 g del producto obtenido en la etapa 1 anterior en 50 ml de dioxano. Se agita 20 horas a temperatura ambiente. Se añade éter y se filtra con succión el insoluble que se disuelve en etanol. Se concentra a sequedad y se tritura el resto en éter. Se filtran con succión los cristales y se seca en vacío a 30°C. Se obtienen 0,78 g del producto esperado.

Espectrometría de masas (ESI) : $m/z = 178,1$ Th ($[M+H]^+$)

Punto de fusión : 190-195°C

EJEMPLO 2 :

Dihidrocloruro de N-metil-N-{[1-(metilamino)ciclopropil]metil}piridina-3-amina

Etapas 1 : (1-{[Formil(piridin-3-il)amino]metil}ciclopropil(metil)-carbamato de terc-butilo

Se vierte una disolución de 23,8 g de carbonildiimidazol y 30 ml de DMF a 5°C en una disolución que contiene 6,14 g de ácido fórmico y 30 ml de DMF. Se agita 1 hora a 5°C y 3 horas a 20°C. Se enfría a 5°C y se vierte una mezcla que contiene 7,4 g del producto obtenido en la etapa 1, ejemplo 1 y 75 ml de DMF. Se agita 20 horas a 20°C y se concentra a sequedad bajo 1 tor. Se recoge el resto en diclorometano, se lava con una disolución acuosa al 10% de carbonato de sodio y se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad. Una cromatografía en gel de sílice (tolueno/etanol : 95/5) permite obtener 6,2 g del producto esperado.

Etapla 2 : Dihidrocloruro de N-metil-N-[[1-(metilamino)ciclopropil]metil]piridina-3-amina

Se vierten a 0°C 1,6 ml de complejo borano metilsulfuro 10M en una mezcla que contiene 2,0 g del compuesto obtenido en la etapa 1 anterior y 20 ml de tetrahidrofurano. Se deja que la temperatura vuelva a subir a 40°C y se lleva 3 horas a reflujo. Se enfría a 0°C y se vierten 3 ml de metanol. Se agita 1 hora y se vierte lentamente metanol clorhídrico hasta pH < 2. Se observa un desprendimiento gaseoso. Cuando el desprendimiento cesa, se lleva a reflujo 3 horas. Se concentra a sequedad. Se recoge el resto en diclorometano y se lava con sosa 1N. Se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad. Se cromatografía el resto en gel de sílice (diclorometano/metanol/amoniaco 15N : 95/5/0,5). Se obtienen 0,7 g de base que se disuelve en éter. Se añade éter clorhídrico hasta pH ácido. Se observa una precipitación. Se decanta el éter y se tritura la goma con éter puro. Se observa una cristalización. Se filtra con succión y se seca a 40°C bajo 1 tor. Se obtienen 0,8 g del producto esperado.

Espectrometría de masas (ESI) : $m/z = 192,1$ Th ($[M+H]^+$)

Punto de fusión : 180-184°C

EJEMPLO 3 :

N-[[1-bencilamino)ciclopropil]metil]piridin-3-amina

Se añaden 50 ml de ácido clorhídrico 4M en dioxano a 20°C a una mezcla que contiene

7,15 g del compuesto de la preparación 2, 80 ml de dioxano y 80 ml de metanol. Se agita 3 días a 20°C. Se concentra a sequedad, se añade metanol, se concentra de nuevo y se repite 2 veces adicionales la adición y la destilación del metanol. Se recoge el resto en 300 ml de metanol y se añaden 80 ml de gel de sílice. Se concentra a sequedad (formación de pasta).

- 5 Una cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂/Metanol : 80/20) permite obtener 6,6 g del producto esperado en forma de goma.

EJEMPLO 4 :

Dihidrocloruro de N-[(1-aminociclopropil)metil]piridin-3-amina

- Se disuelven 4,0 g del compuesto del ejemplo 3 en 200 ml de etanol y se añade 1,0 ml de ácido clorhídrico 11,8 N. Se concentra a sequedad y se disuelve el resto en 200 ml de etanol a reflujo. Después de enfriar, se añaden 200 ml de ciclohexeno y bajo atmósfera de nitrógeno 1,2 g de paladio sobre carbón al 10 %. Se lleva a reflujo 20 horas. Se filtra y se concentra a sequedad. Se recoge el resto en 200 ml de etanol y 5 ml de agua, y se concentra de nuevo. El resto se disuelve en metanol y se añaden 32 ml de gel de sílice (formación de pasta). Se concentra a sequedad. Se cromatografía en 550 ml de gel de sílice (diclorometano/metanol : 80/20). Se obtiene un compuesto que se recoge en 12 ml de sosa al 35 %. Se extrae varias veces con éter, se secan las fases etéreas juntas sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad. Se disuelve el resto en etanol, se añade etanol clorhídrico hasta pH 1 y se concentra a sequedad. El resto se disuelve en caliente en isopropanol, y se vuelve a enfriar lo que provoca una cristalización. Los cristales se filtran con succión y se secan a 50°C bajo 0,5 tor. Se obtienen 1,6 g del producto esperado.

Espectrometría de masas (EI) : $m/z = 163,1$ Th (M^+)

Punto de fusión : 195-199°C

EJEMPLO 5 :

- 5 **Dihidrocloruro de N-[[1-(dimetilamino)ciclopropil]metil]piridin-3-amina**

Se disuelven 1,26 g de base del compuesto del ejemplo 4 en 25,2 ml de ácido fórmico y 25,2 ml de formol al 37 %. Se lleva a 70°C durante 5 horas. Se concentra a sequedad y se recoge en 20 ml de agua y se concentra de nuevo. Se recoge el resto en 15 ml de sosa al

35 % y se extrae con éter, se secan las fases etéreas juntas sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad. Se cromatografía el resto en 230 ml de gel de sílice (diclorometano/metanol : 95/5) y se obtienen 1,17 g de resto que se disuelve en 25 ml de isopropanol. Se añaden 3 ml de ácido clorhídrico 4M en dioxano y se diluye con 25 ml de éter. Los cristales se filtran con succión y se secan y se obtienen 1,25 g del producto esperado.

Espectrometría de masas (ESI) : $m/z = 192,1$ Th ($[M+H]^+$)

Punto de fusión : 208-210°C

EJEMPLO 6 :

N-{{1-(Bencilamino)ciclopropil}metil}-N-metilpiridin-3-amina

Etapas 1 : Bencil(1-{{formil(piridin-3-il)amino}metil}ciclopropil)carbamato de terc-butilo

El compuesto se obtiene según el procedimiento de la etapa 1 del ejemplo 2 reemplazando el compuesto de la etapa 1 del ejemplo 1 por el compuesto de la preparación 2.

Etapas 2 : N-{{1-(bencilamino)ciclopropil}metil}-N-metilpiridin-3-amina

El compuesto se obtiene según el procedimiento de la etapa 2 del ejemplo 2 utilizando el compuesto de la etapa 1 anterior.

EJEMPLO 7 :

Dihidrocloruro de N-{{(1-aminociclopropil)metil}-N-metilpiridin-3-amina

Se añaden 5,5 ml de ácido clorhídrico 11,8 N a una mezcla que contiene 17,7 g del compuesto del ejemplo 6 con 900 ml de etanol. Se templea con el fin de obtener una disolución. Se añaden 900 ml de ciclohexeno y bajo atmósfera de nitrógeno 6 g de paladio sobre carbón al 10 %. Se lleva a reflujo durante 20 horas. Se filtra el catalizador y se concentra a sequedad el filtrado. Se recoge el resto en 60 ml de sosa al 35 % y se extrae abundantemente con éter. Se secan las fases etéreas juntas sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad. Se cromatografía el resto en gel de sílice (diclorometano/metanol :

93/7). Se obtiene la base del producto deseado que se salifica mediante la adición de ácido clorhídrico en ligero exceso en etanol. Se diluye con éter. Los cristales se filtran con succión y se secan a 40°C bajo 1 tor. Se obtienen 2,48 g del producto esperado.

Espectrometría de masas (ESI) : $m/z = 178,1$ Th ($[M+H]^+$)

5 Punto de fusión : 218-222°C

EJEMPLO 8 :

Dihidrocloruro de N-{{1-(dimetilamino)ciclopropil}metil}-N-metilpiridin-3-amina

El compuesto se obtiene según el procedimiento del ejemplo 5 reemplazando el compuesto del ejemplo 4 por el compuesto del ejemplo 7.

3 Espectrometría de masas (ESI) : $m/z = 206,2$ Th ($[M+H]^+$)

Punto de fusión : 198-201°C

EJEMPLO 9 :

Dihidrocloruro de 6-cloro-N-{{1-(metilaminociclopropil}metil}piridin-3-amina

Etapas 1 : (1-{{(6-Cloropiridin-3-il)amino}metil}ciclopropil)-

5 **metilcarbamato de terc-butilo**

Se añaden 10 ml de ácido acético a una mezcla que contiene 10,8 g del compuesto de la preparación 1, 100 ml de metanol y 6,9 g de 5-amino-2-cloropiridina. Se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se enfría a 5°C y se añaden por fracciones 4,4 g de ciano borohidruro de sodio. Se agita 20 horas a 20°C. Se añaden 10 ml de agua y se concentra a sequedad. Se recoge el resto en diclorometano y una disolución acuosa de carbonato de potasio. Se decanta y se extrae varias veces la fase acuosa con diclorometano. Las fases orgánicas juntas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a sequedad. Una cromatografía en gel de sílice (diclorometano/tetrahidrofurano : 98/2) permite obtener 9,9 g del producto esperado.

5 **Etapas 2 : Dihidrocloruro de 6-cloro-N-{{1-(metilaminociclopropil}metil}-**
piridin-3-amina

El compuesto se obtiene según el procedimiento de la etapa 2 del ejemplo 1 utilizando el compuesto de la etapa 1 anterior.

Espectrometría de masas (ESI) : $m/z = 212,1$ Th ($[M+H]^+$)

Punto de fusión : 196-202°C

EJEMPLO 10 :

Dihidrocloruro de 6-cloro-N-metil-N- $\{[1-(\text{metilamino})\text{ciclopropil}]\text{metilpiridin-3-amina}$

Etapa 1 : (1- $\{[(6\text{-Cloropiridin-3-il})(\text{formil})\text{amino}]\text{metil}\}\text{ciclopropil})\text{metilcarbamato de terc-butilo}$

El compuesto se obtiene según el procedimiento de la etapa 1 del ejemplo 2 utilizando el compuesto de la etapa 1 del ejemplo 9.

Etapa 2 : (1- $\{[(6\text{-Cloropiridin-3-il})(\text{metil})\text{amino}]\text{metil}\}\text{ciclopropil})\text{metilcarbamato de terc-butilo}$

Se vierten a 0°C 2,2 ml de complejo boranometilsulfuro 10M en una mezcla que contiene 3,0 g del producto obtenido en la etapa 1 anterior y 30 ml de tetrahidrofurano. Se deja de enfriar y cuando la temperatura se estabiliza, se lleva a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar, se vierte metanol clorhídrico hasta pH 2. Se agita 1 hora a 20°C y se lleva a reflujo durante 1 hora. Se concentra a sequedad y se recoge el resto con una mezcla de diclorometano y de sosa 4N. Se decanta y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Las fases orgánicas juntas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a sequedad. El resto se cromatografía en 200 g de gel de sílice (diclorometano/tetrahidrofurano : 95/5). Se obtienen 1,6 g del producto esperado.

Etapa 3 : Dihidrocloruro de 6-cloro-N-metil-N- $\{[1-(\text{metilamino})\text{ciclopropil}]\text{metilpiridin-3-amina}$

El producto se obtiene según el procedimiento de la etapa 2 del ejemplo 1 utilizando el

producto obtenido en la etapa 2 anterior.

Espectrometría de masas (ESI) : $m/z = 226,1$ Th ($[M+H]^+$)

Punto de fusión : 133-136°C

EJEMPLO 11 :

5 **Fumarato de 6-bromo-N- $\{[1-(\text{metilaminociclopropil})\text{metil}]\text{piridin-3-amina}$**

Etapa 1 : (1- $\{[(6\text{-Bromopiridin-3-il})\text{amino}]\text{metil}\}\text{ciclopropil})\text{-metilcarbamato de terc-butilo}$

El producto se obtiene según el procedimiento de la etapa 1 del ejemplo 9 utilizando la 5-amino-2-bromopiridina en lugar de la 5-amino-2-cloropiridina.

) *Etapa 2 : Fumarato de 6-bromo-N- $\{[1-(\text{metilamino})\text{ciclopropil}]\text{metil}\}\text{piridin-3-amina}$*

Se añaden 3,5 ml de ácido trifluoroacético en una mezcla que contiene 2 g del producto obtenido en la etapa 1 anterior y 20 ml de diclorometano. Se agita 20 horas a 20°C. Se añade una disolución acuosa al 10 % de carbonato de sodio hasta que el pH sea > 9. Se
5 añade diclorometano. Se decanta, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad. Se recoge el resto en 5 ml de etanol. Se añaden 0,6 g de ácido fumárico disueltos en 10 ml de etanol. Se observa una cristalización. Se filtra con succión, se lava con etanol y con éter y se seca a 50°C bajo 1 tor. Se obtienen 1,6 g del producto esperado.

) Espectrometría de masas (ESI) : $m/z = 256,0$ Th ($[M+H]^+$)

Punto de fusión : 165-169°C

EJEMPLO 12 :

Fumarato de 6-bromo-N-metil-N- $\{[1-(\text{metilamino})\text{ciclopropil}]\text{metil}\}\text{piridin-3-amina}$

5 *Etapa 1 : (1- $\{[(6\text{-Bromopiridin-3-il})(\text{formil})\text{amino}]\text{metil}\}\text{ciclopropil})\text{-metilcarbamato de terc-butilo}$*

El producto se obtiene según el procedimiento de la etapa 1 del ejemplo 2 utilizando el compuesto de la etapa 1 del ejemplo 11.

**Etapa 2 : (1-{{(6-Bromopiridin-3-il)(metil)amino}metil}ciclopropil)-
metilcarbamato de terc-butilo**

El producto se obtiene según el procedimiento de la etapa 2 del ejemplo 10 utilizando el producto de la etapa 1 anterior.

**Etapa 3 : Fumarato de 6-bromo-N-metil-N-{{1-(metilamino)ciclopropil}metil}-
piridina-3-amina**

El producto se obtiene según el procedimiento de la etapa 2 del ejemplo 11 utilizando el producto obtenido en la etapa 2 anterior.

Espectrometría de masas (ESI) : $m/z = 270,1$ Th ($[M+H]^+$)

Punto de fusión : 146-150°C

EJEMPLO 13 :

Dihidrocloruro de 6-metil-N-{{1-(metilamino)ciclopropil}metil}piridin-3-amina

**Etapa 1 : Metil(1-{{(6-metilpiridin-3-il)amino}metil}ciclopropil)-
carbamato de terc-butilo**

El compuesto se obtiene según el procedimiento de la etapa 1 del ejemplo 9 utilizando la 5-amino-2-metilpiridina en lugar de la 5-amino-2-cloropiridina.

**Etapa 2 : Dihidrocloruro de 6-metil-N-{{1-(metilamino)ciclopropil}metil}piridin-
3-amina**

El compuesto se obtiene según el procedimiento de la etapa 2 del ejemplo 9 utilizando el producto de la etapa 1 anterior.

Espectrometría de masas (EI) : m/z 225,1 Th (M⁺)

Punto de fusión : 158-160°C

EJEMPLO 16 :

Dihidrocloruro de 6-cloro-N-{[1-(dimetilamino)ciclopropil]metil}-N-metilpiridin-3-amina

Etapa 1 : (6-cloropiridin-3-il){[1-[formil(metil)amino]ciclopropil]metil}-formamida

Se añaden en 15 minutos 1,85 ml de ácido fórmico a 3,7 ml de anhídrido acético a 5°C, y se calienta esta mezcla 2 horas a 55°C. Después de volver a temperatura ambiente, se añaden 7,4 ml de tetrahydrofurano y la mezcla de reacción se enfría a -20°C. Se vierte en 30 minutos una disolución de 1,57 g de la base del compuesto del ejemplo 9 en 18,5 ml de tetrahydrofurano. Se mantiene una hora a -20°C y 20 horas a 0°C. Se concentra, se recoge el resto con una disolución acuosa al 10% de carbonato de sodio y se extrae con diclorometano. Se seca el diclorometano sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad. Una cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol.: 97,5/2,5) permite obtener 1,73 g del producto esperado.

Etapa 2 : Dihidrocloruro de 6-cloro-N-{[1-(dimetilamino)ciclopropil]metil}-N-metilpiridin-3-amina

Se disuelven 1,73 g del compuesto obtenido en la etapa 1 anterior en 48 ml de tetrahydrofurano y se añaden 3,6 ml de complejo borano-metilsulfuro 10M. Se agita 20 horas a 20°C y se lleva 3 horas a reflujo. Se enfría a 5°C y se vierten 6,5 ml de metanol, se agita una hora y se concentra a sequedad. Se recoge con diclorometano y se lava con una disolución acuosa al 10 % de hidrógenocarbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y una cromatografía del resto en gel de sílice (diclorometano/metanol : 97,5/2,5) permite obtener la base del producto esperado. 0,7 g de esta base se disuelven en 5 ml de isopropanol y se añade una disolución de ácido

clorhídrico en éter para obtener, después de filtrar un precipitado y de secar, 0,85 g del compuesto esperado.

Espectrometría de masas (ESI) : m/z 240,1 Th ($[M+H]^+$)

Punto de Fusión : 163-166 °C

EJEMPLO 17 :

Dihidrocloruro de N-bencil-6-cloro-N-[[1-(metilamino)ciclopropil]metil]-piridin-3-amina

Etapa 1 : (1-[[benzoil(6-cloropiridin-3-il)amino]metil]ciclopropil)-metilcarbamato de terc-butilo

Se disuelven 10,17 g del compuesto obtenido en la etapa 1 del ejemplo 9 en 200 ml de tetrahydrofurano, se añaden 4,88 ml de trietilamina, se enfría a 5°C y se vierten, en 30 minutos, 5,05 g de cloruro de benzoilo. Se agita una hora a 5°C, una hora a temperatura ambiente y se lleva 2 horas a reflujo. Se concentra a sequedad, se recoge el resto con diclorometano y se lava con una disolución acuosa al 50% de carbonato de potasio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y una cromatografía del resto en gel de sílice (diclorometano/tetrahydrofurano : 96/4) permite obtener 13,9g del producto esperado.

Etapa 2 : (1-[[Bencil(6-cloropiridin-3-il)amino]metil]ciclopropil)-metilcarbamato de terc-butilo

Se disuelven 13,8 g del compuesto obtenido en la etapa 1 anterior en 120 ml de tetrahydrofurano, se enfría a 5 °C y se añaden 8,3 ml de complejo borano-metilsulfuro 10M. Después de volver a temperatura ambiente se lleva 3 horas a reflujo. Se enfría a 5°C y se vierten 15,1 ml de metanol, se agita una hora y se acidifica a pH 3 con una disolución de ácido clorhídrico en metanol. Se lleva una hora a reflujo y se concentra a sequedad. Se recoge con diclorometano y se lava con una disolución acuosa al 10 % de carbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y una cromatografía del

resto en gel de sílice (diclorometano a diclorometano/butanona : 90/10) permite obtener 6,7 g del compuesto esperado.

Etapa 3 : Dihidrocloruro de N-bencil-6-cloro-N-[[1-(metilamino)ciclopropil]metil]-piridin-3-amina

- 5 El compuesto se obtiene según el procedimiento de la etapa 2 del ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la etapa 1 del ejemplo 1 por el compuesto de la etapa 2 anterior.

Espectrometría de masas (ESI) : m/z 302,1 Th ([M+H]⁺)

Punto de Fusión : 156-157 °C

EJEMPLO 18 :

- 10 **Hidrocloruro de N-bencil-6-cloro-N-[[1-(dimetilamino)ciclopropil]metil]-piridin-3-amina**

Se disuelven 3,1g de la base del compuesto del ejemplo 17 en 60 ml de ácido fórmico. Se añaden 60 ml de una disolución acuosa al 37% de formaldehído y se lleva 4h a 70°C. Se concentra a sequedad, se recoge el resto con una disolución acuosa al 50% de carbonato de potasio y se extrae con diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se concentra y se cromatografía el resto en gel de sílice (diclorometano/acetona : 96/4). Se aísla una fracción de 0,48 g de base del compuesto esperado que, después de disolución en 5 ml de etanol y de la adición de una disolución de ácido clorhídrico en éter permite obtener, después de filtrar un precipitado y de secar, 0,4 g del compuesto esperado.

20 Espectrometría de masas (ESI) : m/z 316,16 Th ([M+H]⁺)

Punto de Fusión : 190-192°C

ESTUDIOS FARMACOLÓGICOS DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

EJEMPLO A :

- 25 **Desplazamiento de la fijación de la [¹²⁵I]-α-bungarotoxina sobre los receptores nicotínicos del órgano eléctrico de torpedo**

Este estudio, realizado según el método descrito en J. Pharmacol. Exp. Ther., 1994, 271 ; 624-631, tiene como objetivo evaluar la afinidad de los compuestos de la presente invención sobre los receptores nicotínicos de « tipo muscular ».

Se incuban las membranas (1-5 $\mu\text{g/ml}$) del órgano eléctrico de torpedo (1 h, 22°C) en presencia de un intervalo de concentración (0,01-10 μM) de cada compuesto de la invención (dilución a partir de una disolución madre 10 mM en DMSO) en presencia de [^{125}I]- α -bungarotoxina (A.S. : 7,4 TBq/mmol : 0,2 nM) en tampón Krebs (Tris-HCl 50 mM, KCl 5 mM, MgCl_2 1 mM, CaCl_2 2 mM, NaCl 100 mM, pH 7,4) con 0,01 % de BSA, volumen final 500 μl . La unión no específica se determina por incubación de las membranas en presencia de α -bungarotoxina (1 μM).

Los resultados indican que ninguno de los compuestos de la presente invención posee una afinidad significativa frente a los receptores nicotínicos de « tipo muscular », hasta la concentración 10 μM ($K_i > 10^{-5}\text{M}$).

EJEMPLO B :

Desplazamiento de la fijación de [^3H]-epibatidina sobre los receptores nicotínicos de las células IMR32

Este estudio, realizado según la técnica descrita en Molec. Pharmacol., 1995, 48 ; 280-287, tiene por objeto determinar la afinidad de los compuestos de la presente invención sobre los receptores nicotínicos de « tipo ganglionar » (American Soc. Neuroscience, 2000, 26, 138).

Se incuban las membranas (250 $\mu\text{g/ml}$) de células del neuroblastoma IMR-32 (2 h, 20°C) en presencia de un intervalo de concentración (0,01-10 μM) de cada compuesto de la invención (dilución a partir de una disolución madre 10 mM en DMSO) y de (+)-[^3H]-epibatidina (A.S. : 2.464 GBq/mmol : 1,5 nM) en tampón de fosfato (NaH_2PO_4 20 mM, pH 7,4), volumen final 250 μl . La unión no específica se determina por la incubación de las membranas en presencia de 300 μM de (-)-nicotina.

Los resultados muestran que ninguno de los compuestos de la presente invención tiene una afinidad significativa sobre los receptores nicotínicos de « tipo ganglionar », hasta la concentración 10 μM ($K_i > 10^{-5}\text{M}$).

EJEMPLO C :**Desplazamiento de la fijación de [³H]-oxotremorina-M sobre los receptores muscarínicos de cerebro de rata**

Este estudio, realizado según el método descrito en Naumyn-Schmiederberg's Arch. Pharmacol., 2001, 363, 429-438, tiene como objetivo determinar la afinidad de los compuestos de la presente invención sobre los receptores muscarínicos.

Se incuban las membranas (250 µg/ml) de cerebro de rata (2 h, 20°C) en presencia de un intervalo de concentración (0,01-10 µM) de cada compuesto de la invención (dilución a partir de una disolución madre 10 mM en DMSO) y de [³H]-oxotremorina-M (A.S. : 3.174 GBq/mmol : 2 nM) en tampón de fosfato (NaH₂PO₄ 20 mM, pH 7,4), volumen final 250 µl. La unión específica se determina por la incubación de las membranas en presencia de atropina (1 µM). La afinidad de los compuestos de la presente invención frente a los receptores muscarínicos se caracteriza por la determinación de la K_i.

Los resultados demuestran que todos los compuestos de la presente invención, hasta la concentración 10 µM, están desprovistos de afinidad frente a los receptores muscarínicos (K_i > 10⁻⁵M).

EJEMPLO D :**Desplazamiento de la fijación de la [¹²⁵I]-α-bungarotoxina sobre los receptores nicotínicos de « tipo α7 » de cerebro de rata**

Este estudio, realizado según el método descrito en Molec. Pharmacol., 1986, 30 ; 427-436, tiene como objetivo determinar la afinidad de los compuestos de la presente invención frente a los receptores centrales nicotínicos de tipo α7.

Se incuban las membranas (1.000 µg/ml) de cerebro de rata (5 h, 37°C) en presencia de un intervalo de concentración (0,01-10 µM) de cada compuesto de la presente invención (dilución a partir de una disolución madre 10 mM en DMSO) y de [¹²⁵I]-α-bungarotoxina (A.S. : 7,4 TBq/mmol : 1 nM) en tampón Krebs (Tris-HCl 50 mM, KCl 5 mM, MgCl₂ 1 mM, CaCl₂ 2 mM, NaCl 100 mM, pH 7,4) con 0,05 % de BSA, volumen final 500 µl. La unión no específica se determina por incubación de las membranas en presencia de α-bungarotoxina (1 µM).

La afinidad de los compuestos de la presente invención frente a los receptores nicotínicos de tipo $\alpha 7$ se caracteriza por la determinación de la K_i .

Los resultados indican que la mayoría de los compuestos de la presente invención, hasta la concentración 10 μM , están desprovistos de afinidad frente a los receptores nicotínicos centrales de tipo $\alpha 7$. Determinados compuestos de la invención presentan una K_i del orden de 10 μM como el ejemplo 2 que posee una K_i igual a $8,3 \times 10^{-6}\text{M}$.

EJEMPLO E :

Desplazamiento de la fijación de [^3H]-citisina sobre los receptores nicotínicos de « tipo $\alpha 4\beta 2$ » de cerebro de rata

Este estudio, realizado según la técnica descrita en Molec. Pharmacol., 1990, 39; 9-12, tiene como objetivo determinar la afinidad de los compuestos de la presente invención frente a los receptores nicotínicos centrales de tipo $\alpha 4\beta 2$.

Se incuban las membranas (250 $\mu\text{g/ml}$) de cerebro de rata (2 h, 20°C) en presencia de un intervalo de concentración (0,01-10 μM) de cada compuesto de la presente invención (dilución a partir de una disolución madre 10 mM en DMSO) y de [^3H]-citisina (A.S. : 1.184 GBq/mmol : 2 nM) en tampón de fosfato (NaH_2PO_4 20 mM, pH 7,4), volumen final 250 μl . La unión no específica se determina por la incubación de las membranas en presencia de 10 μM de (-)nicotina. La afinidad de los compuestos de la presente invención frente a los receptores nicotínicos centrales de tipo $\alpha 4\beta 2$ se caracteriza por la determinación de la K_i .

Los resultados obtenidos muestran que los compuestos de la presente invención presentan una gran afinidad frente a los receptores nicotínicos centrales de tipo $\alpha 4\beta 2$. Así, los ejemplos 1, 2 y 10 presentan K_i de $3,4 \times 10^{-8}\text{M}$, $1,5 \times 10^{-8}\text{M}$ y $1,6 \times 10^{-8}\text{M}$ respectivamente.

Estos resultados, así como los obtenidos en los ejemplos A a D indican que los compuestos de la presente invención son potentes ligandos nicotínicos centrales específicos de los receptores de tipo $\alpha 4\beta 2$.

EJEMPLO F :**Medida *in vivo* de la liberación de acetilcolina por microdialísis intra-cortical en la rata Wistar vigile**

La administración sistémica de nicotina y de agonistas nicotínicos induce un aumento *in vivo* de acetilcolina en diversas regiones cerebrales (Neurochem. Res., 1996, 21, 1181-1186 ; Eur. J. Pharmacol., 1998, 351, 181-188 ; Br. J. Pharmacol., 1999, 127, 1486-1494). Se implanta una sonda de microdialísis a nivel de la corteza prefrontal mediana de ratas macho Wistar. Seis o siete días después de la implantación de las sondas, se perfunde por ellas suero Ringer (NaCl 147 mM, KCl 2,7 mM, CaCl₂ 1,2 mM, MgCl₂ 1 mM, neostigmina 20 nM) a un caudal de 1 µl/min en el animal libre para moverse. Después de 2 horas de estabulación, se administra el producto estudiado por vía intraperitoneal. Un grupo de animales testigos recibe el disolvente del producto. Después, se recogen los dializados (30 µl) cada 30 minutos durante 4 h con el fin de medir las concentraciones extra-sinápticas corticales de acetilcolina por HPLC con detección amperométrica. Los resultados se expresan en pg de acetilcolina/dializado y se efectúan comparaciones entre-grupos por un análisis de varianza con 2 factores (tratamiento x tiempo) con medidas repetidas en el tiempo.

Los resultados obtenidos muestran que los compuestos de la presente invención aumentan la liberación cortical *in vivo* de acetilcolina de manera dependiente de la dosis para las dosis activas que van de 0,3 a 3 mg/kg IP e indican el carácter agonista $\alpha 4\beta 2$. Así los ejemplos 1 y 2, una hora después de su administración a la dosis 3 mg/kg IP, inducen un aumento de +70 % y + 80 % respectivamente, de la liberación de acetilcolina en la corteza prefrontal en la rata Wistar vigile.

EJEMPLO G :**Torsiones abdominales inducidas por la fenil-p-benzoquinona (PBQ) en el ratón NMRI**

La administración intraperitoneal de una disolución alcohólica de PBQ provoca calambres abdominales en el Ratón (Proc. Soc. Exp. Biol., 1957, 95, 729-731). Estos calambres se

caracterizan por contracciones repetidas de la musculatura abdominal, acompañadas de una extensión de los miembros posteriores. La mayor parte de los analgésicos antagonizan estos calambres abdominales (Brit. J. Pharmacol. Chem., 1968, 32, 295-310). A t=0 minutos, los animales se pesan y el producto estudiado se administra por vía IP. Un grupo de animales testigos recibe el disolvente del producto. A t=30 minutos, se administra una disolución alcohólica de PBQ (0,2 %) por vía IP con un volumen de 0,25 ml/ratón. Inmediatamente después de la administración de la PBQ, se ponen los animales en cilindros de plexiglás (L = 19,5 cm ; D.I. = 5 cm). De t=35 minutos a t=45 minutos, se observa la reacción de los animales y el experimentador anota el número total de calambres abdominales por animal. Los resultados se expresan por el porcentaje de inhibición del número de calambres abdominales medido en los animales testigos a la dosis activa del compuesto estudiado.

Los resultados obtenidos muestran una inhibición del orden de -80 %, para las dosis activas de 10 mg/kg IP. Esto muestra que los compuestos de la invención están provistos de propiedades antálgicas. Así los ejemplos 1, 2, 9 y 10, administrados a la dosis 10 mg/kg IP, disminuyen el número calambres abdominales provocados por la administración de PBQ en el ratón -50 %, -76 %, -52 % y -69 % respectivamente.

EJEMPLO H :

Reconocimiento social en la rata Wistar

Inicialmente descrito en 1982 (J. Comp. Physiol., 1982, 96, 1000-1006), el ensayo de reconocimiento social ha sido propuesto después por diferentes autores (Psychopharmacology, 1987, 91, 363-368 ; Psychopharmacology, 1989, 97, 262-268) para el estudio de los efectos mnemocognitivos de nuevos compuestos. Fundado sobre la expresión natural de la memoria olfativa de la rata y sobre su olvido natural, este ensayo permite apreciar la memorización, por el reconocimiento de un joven congénere, por una rata adulta. Una rata joven (21 días), tomada al azar, se pone en la jaula de estabulación de una rata adulta durante 5 minutos. Por medio de un dispositivo de video, el experimentador observa el comportamiento de reconocimiento social de la rata adulta y mide la duración global. Después se saca la rata joven de la jaula de la rata adulta y se pone en una jaula individual, hasta la segunda presentación. La rata adulta recibe entonces el producto a

ensayar por vía intraperitoneal y, 2 horas más tarde, se vuelve a poner en presencia (5 minutos) de la rata joven. El comportamiento de reconocimiento social se observa entonces de nuevo y se mide la duración del mismo. El criterio de evaluación es la diferencia (T2-T1), expresada en segundos, de los tiempos de « reconocimiento » de los 2 encuentros.

- 5 Los resultados obtenidos muestran una diferencia (T2-T1) comprendida entre -19 y -36 s para las dosis que van de 1 a 3 mg/kg IP. Esto indica que los compuestos de la invención aumentan la memorización de forma muy importante, y con una dosis baja. Así, los ejemplos 1, 2 y 4, a la dosis 3 mg/kg IP, inducen una diferencia (T2-T1) de 36, 29 y 19s, respectivamente.

10 **EJEMPLO I :**

Reconocimiento de objeto en la Rata Wistar

El ensayo del reconocimiento de objeto en la rata Wistar (Behav. Brain Res., 1988, 31, 47-59) se basa en la actividad exploratoria espontánea del animal y posee las características de la memoria episódica en el ser humano. Sensible al envejecimiento (Eur. J. Pharmacol., 15 1997, 325, 173-180), así como a las disfunciones colinérgicas (Pharm. Biochem. Behav., 1996, 53(2), 277-283), este ensayo de memoria se funda en la exploración diferencial de 2 objetos de forma bastante similar, uno familiar y otro nuevo. Previamente al ensayo, los animales se habitúan al entorno (recinto sin objeto). A lo largo de la 1ª sesión, las ratas se ponen (3 minutos) en el recinto en el que se encuentran 2 objetos idénticos. Se mide la 20 duración de la exploración de cada objeto. A lo largo de la 2ª sesión (3 minutos), 24 horas más tarde, 1 de los 2 objetos se reemplaza por un objeto nuevo. Se mide la duración de la exploración de cada objeto. El criterio de juicio es la diferencia Delta, expresada en segundos, de los tiempos de exploración del objeto nuevo y del objeto familiar a lo largo de la 2ª sesión. Los animales testigos, tratados previamente con vehículo por vía oral 60 25 minutos antes de cada sesión, exploran de forma idéntica el objeto familiar y el objeto nuevo, lo que muestra el olvido del objeto ya presente. Los animales tratados con un compuesto facilitador mnemocognitivo, exploran de forma preferente el objeto nuevo, lo que muestra el recuerdo del objeto ya presente.

Los resultados obtenidos muestran una diferencia Delta del orden de 9 s, para las dosis que 30 van de 0,01 a 0,3 mg/kg PO, lo que muestra que los compuestos de la invención aumentan

la memorización de forma importante, y a una dosis muy baja. Así, administrados a la dosis 0,3 mg/kg PO, los ejemplos 1 y 2 provocan una diferencia Delta de 9 y 4 s, respectivamente.

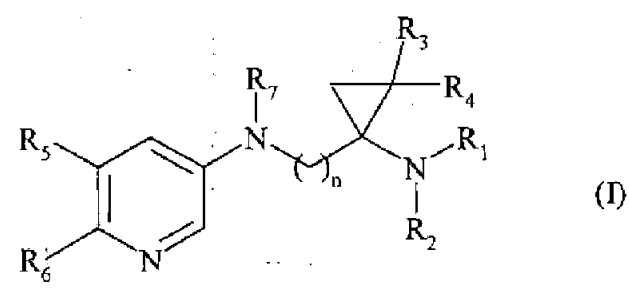
EJEMPLO J :

5 Composiciones farmacéuticas para 1.000 comprimidos con dosis de 10 mg

	Compuesto del ejemplo I	10 g
	Hidroxipropilmetilcelulosa	10 g
	Almidón de trigo	15 g
	Lactosa	90 g
10	Estearato de magnesio	2 g

REIVINDICACIONES

1- Compuesto de fórmula (I) :



en la que :

- 5 n representa un número entero comprendido entre 1 y 6 inclusive,
- R₁ y R₂, idénticos o diferentes, independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado o arilalquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado,
- R₃ y R₄, idénticos o diferentes, independientemente el uno del otro, representan un átomo
- 10 de hidrógeno, o un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado,
- R₅ y R₆, idénticos o diferentes, independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, halógeno, hidroxí, alcoxi (C₁-C₆) lineal o ramificado, ciano, nitro, acilo (C₂-C₆) lineal o ramificado, alcóxicarbonilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, trihalógenoalquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado,
- 15 trihalógenoalcoxi (C₁-C₆) lineal o ramificado, o amino sustituido opcionalmente con uno o dos grupos alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado,
- R₇ representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado o arilalquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado,
- 20 por grupo arilo, se entiende un grupo fenilo, bifenilo, naftilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, indanilo e indenilo, estando cada uno de estos grupos sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, hidroxí, ciano, nitro, alcoxi (C₁-C₆) lineal o ramificado, acilo (C₂-C₇) lineal o ramificado, alcóxicarbonilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, trihalógenoalquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, trihalógenoalcoxi (C₁-C₆) lineal o

ramificado, y amino sustituido opcionalmente con uno o dos grupos alquilo (C_1 - C_6) lineal o ramificado, sus enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus sales de adición a un ácido o a una base aceptable farmacéuticamente.

2- Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque n es un número entero que tiene el valor 1, sus enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus sales de adición a un ácido o a una base aceptable farmacéuticamente.

3- Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R_1 y R_2 , idénticos o diferentes, independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo (C_1 - C_6) lineal o ramificado, sus enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus sales de adición a un ácido o a una base aceptable farmacéuticamente.

4- Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R_3 y R_4 representan un átomo de hidrógeno, sus enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus sales de adición a un ácido o a una base aceptable farmacéuticamente.

5- Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R_5 y R_6 , idénticos o diferentes, independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo (C_1 - C_6) lineal o ramificado, sus enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus sales de adición a un ácido o a una base aceptable farmacéuticamente.

6- Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R_7 representa un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo (C_1 - C_6) lineal o ramificado, sus enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus sales de adición a un ácido o a una base aceptable farmacéuticamente.

7- Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 que son :

N -{[1-(metilamino)ciclopropil]metil}piridin-3-amina

N -metil- N -{[1-(metilamino)ciclopropil]metil}piridin-3-amina

N -[(1-aminociclopropil)metil]piridin-3-amina

N-{[1-(dimetilamino)ciclopropil]metil}piridin-3-amina

N-[(1-aminociclopropil)metil]-*N*-metilpiridin-3-amina

N-{[1-(dimetilamino)ciclopropil]metil}-*N*-metilpiridin-3-amina

6-cloro-*N*-{[1-(metilamino)ciclopropil]metil}piridin-3-amina

5 6-cloro-*N*-metil-*N*-{[1-(metilamino)ciclopropil]metil}piridin-3-amina

6-bromo-*N*-{[1-(metilamino)ciclopropil]metil}piridin-3-amina

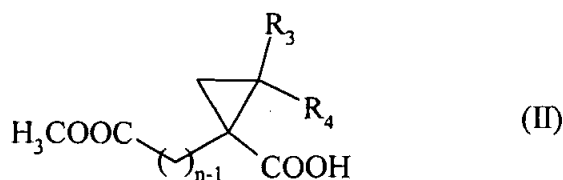
6-bromo-*N*-metil-*N*-{[1-(metilamino)ciclopropil]metil}piridin-3-amina

6-metil-*N*-{[1-(metilamino)ciclopropil]metil}piridin-3-amina

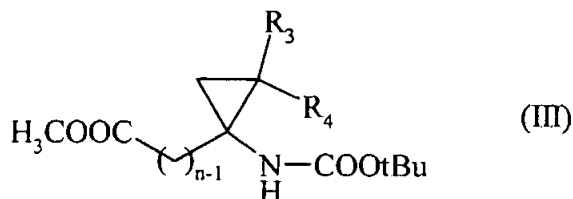
N,6-dimetil-*N*-{[1-(metilamino)ciclopropil]metil}piridin-3-amina,

10 sus enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus sales de adición a un ácido o a una base aceptable farmacéuticamente.

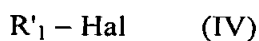
8- Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I), según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza como producto de partida un compuesto de fórmula (II) :



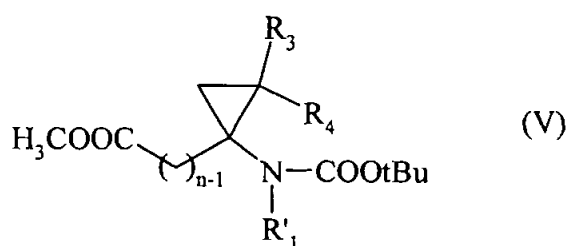
15 en el que R_3 , R_4 y n son tales como se han definido en la fórmula (I), compuestos de fórmula (II) que se hacen reaccionar con difenilfosforilo azida en presencia de trietilamina en tolueno seguido de la adición de terc-butanol para dar lugar a los compuestos de fórmula (III) :



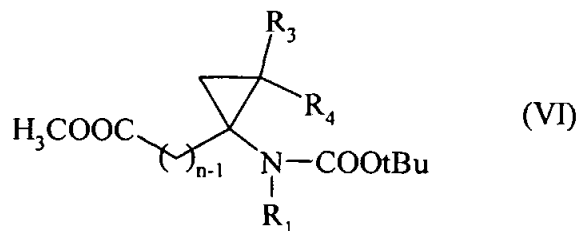
20 en la que R_3 , R_4 y n son tales como se han definido anteriormente, compuestos de fórmula (III) que se hacen reaccionar con un compuesto de fórmula (IV) :



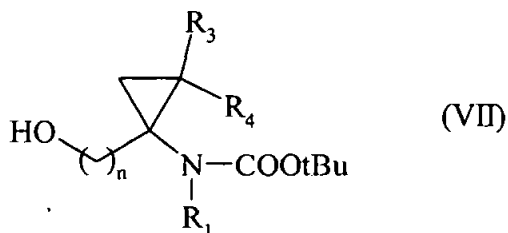
25 en el que Hal representa un átomo de halógeno y R'_1 representa un grupo elegido entre alquilo (C_1 - C_6) lineal o ramificado y arilalquilo (C_1 - C_6) lineal o ramificado, en presencia de una base en un disolvente anhidro para dar lugar a los compuestos de fórmula (V) :



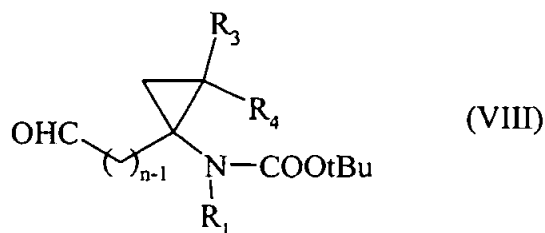
en la que R_3 , R_4 , n y R'_1 son tales como se han definido anteriormente,
formando los compuestos de fórmula (III) y (V) los compuestos de fórmula (VI) :



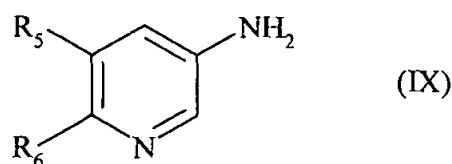
- 5 en la que R_3 , R_4 y n son tales como se han definido anteriormente y R_1 es tal como se ha definido en la fórmula (I),
compuestos de fórmula (VI) que se ponen en presencia de un agente reductor para dar lugar a los compuestos de fórmula (VII) :



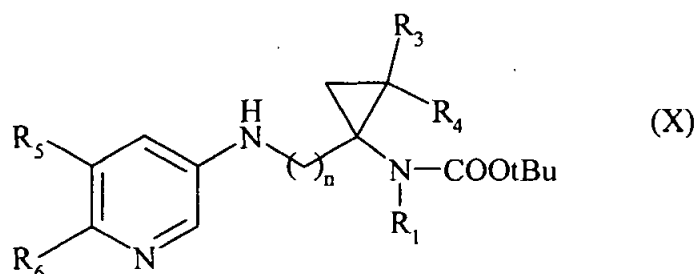
- 10 en la que R_3 , R_4 , n y R_1 son tales como se han definido anteriormente,
compuestos de fórmula (VII) que se someten a la acción de un agente oxidante clásico de la síntesis orgánica para dar lugar a los compuestos de fórmula (VIII) :



- en la que R_3 , R_4 , n y R_1 son tales como se han definido anteriormente,
15 compuestos de fórmula (VIII) que se hacen reaccionar con un compuesto de fórmula (IX) :



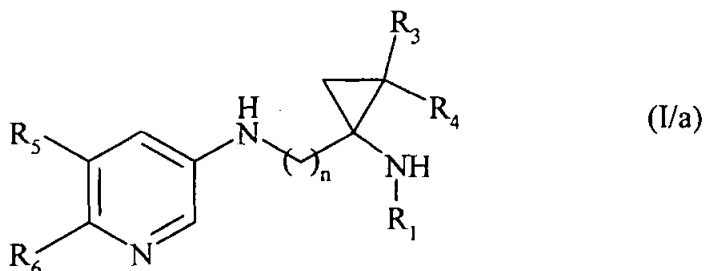
en la que R_5 y R_6 son tales como se han definido en la fórmula (I), en presencia de triacetoxiborohidruro de sodio para dar lugar a los compuestos de fórmula (X) :



en la que R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , n y R_1 son tales como se han definido anteriormente,

5 compuestos de fórmula (X) que :

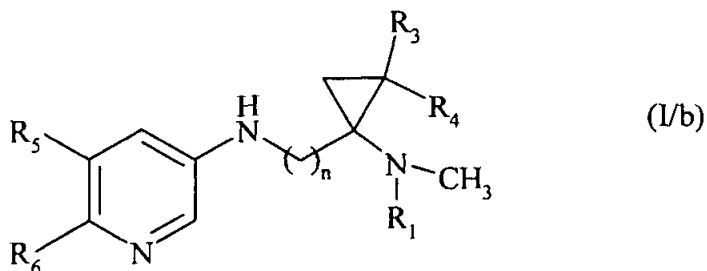
- bien se ponen en presencia de un ácido en dioxano para dar lugar a los compuestos de fórmula (I/a), caso particular de los compuestos de fórmula (I) :



en la que R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y n son tales como se han definido anteriormente,

10 compuestos de fórmula (I/a) que :

- bien se ponen en presencia de formol y de ácido fórmico para dar lugar a los compuestos de fórmula (I/b), caso particular de los compuestos de fórmula (I) :



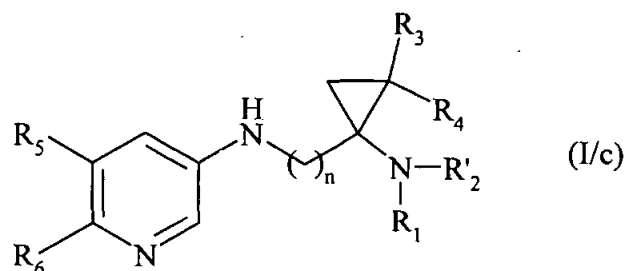
en la que R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y n son tales como se han definido anteriormente,

15 - o bien se hacen reaccionar con un compuesto de fórmula (XI) :



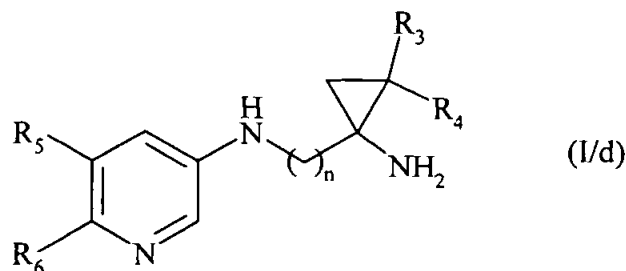
en la que Hal es tal como se ha definido anteriormente y R'_2 representa un grupo elegido entre alquilo (C_1 - C_6) lineal o ramificado y arilalquilo (C_1 - C_6) lineal o ramificado, en presencia de una base en un disolvente anhidro para dar lugar a los compuestos de fórmula

(I/c), caso particular de los compuestos de fórmula (I) :



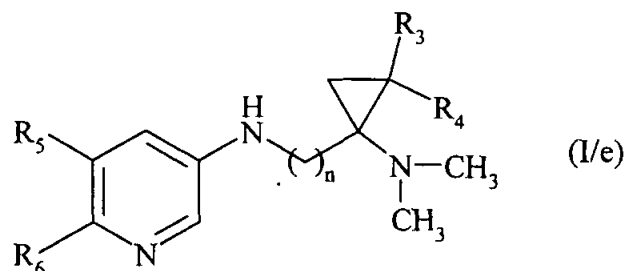
en la que R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , n y R'_2 son tales como se han definido anteriormente,

- bien, cuando R_1 representa un grupo bencilo, se ponen en presencia de ácido clorhídrico y de paladio sobre carbón, para dar lugar a los compuestos de fórmula (I/d), caso particular de los compuestos de fórmula (I) :



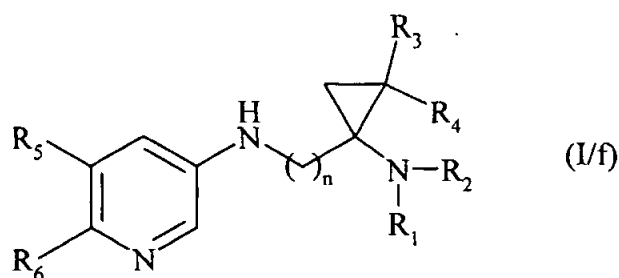
en la que R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y n son tales como se han definido anteriormente,

compuestos de fórmula (I/d) que se tratan con ácido fórmico y una disolución acuosa de formaldehído para dar lugar a los compuestos de fórmula (I/e), caso particular de los compuestos de fórmula (I) :



en la que R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y n son tales como se han definido anteriormente,

formando los compuestos de fórmulas (I/b), (I/c), (I/d) y (I/e) los compuestos de fórmula (I/f), caso particular de los compuestos de fórmula (I) :

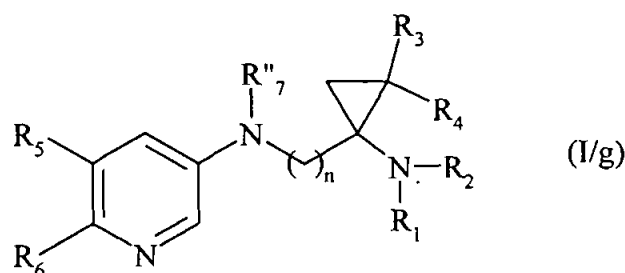


en la que $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ y n son tales como se han definido anteriormente,

compuestos de fórmula (I/f) que se hacen reaccionar con un compuesto de fórmula (XII) :

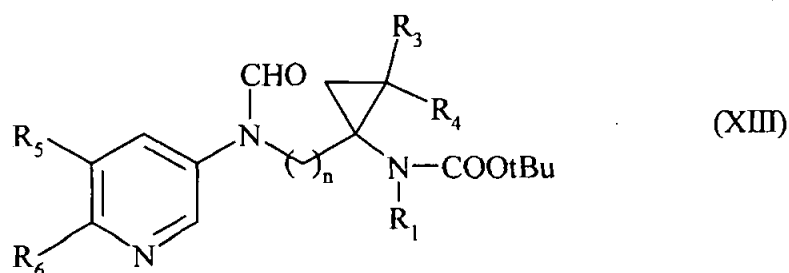


- 5 en la que R'_7 representa un grupo elegido entre alquilo (C_1-C_5) lineal o ramificado y arilalquilo (C_1-C_5) lineal o ramificado, en presencia de un agente de acoplamiento, seguido de una reducción de la amida, para dar lugar a los compuestos de fórmula (I/g), caso particular de los compuestos de fórmula (I) :

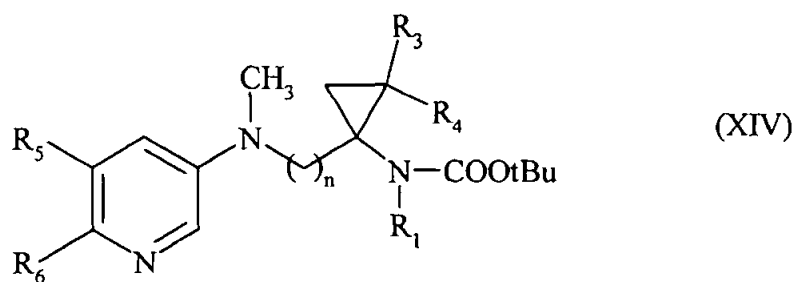


- 10 en la que $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ y n son tales como se han definido anteriormente, y R''_7 representa un grupo elegido entre alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado y arilalquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado,

- bien se ponen en presencia de carbonildiimidazol y de ácido fórmico en dimetilformamida para dar lugar a los compuestos de fórmula (XIII) :

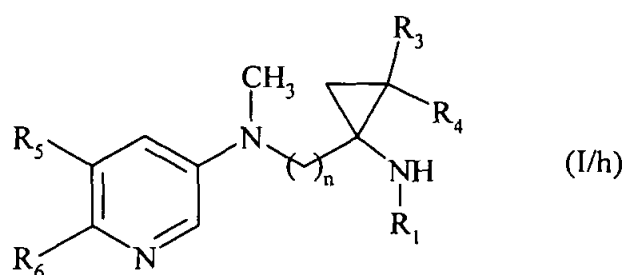


- 15 en la que R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 y n son tales como se han definido anteriormente, compuestos de fórmula (XIII) que se hacen reaccionar con complejo boranometilsulfuro en tetrahydrofurano para dar lugar a los compuestos de fórmula (XIV) :



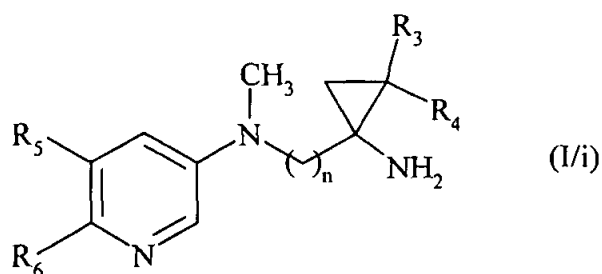
en la que R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y n son tales como se han definido anteriormente,

compuestos de fórmula (XIV) que se someten a las mismas condiciones de reacción que los compuestos de fórmula (X), acción del ácido en dioxano para dar lugar a los compuestos de fórmula (I/h), caso particular de los compuestos de fórmula (I) :

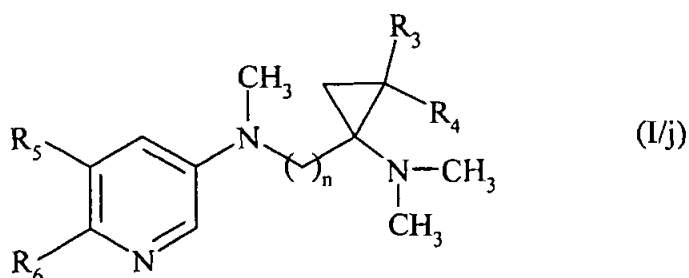


en la que R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y n son tales como se han definido anteriormente,

compuestos de fórmula (I/h) que se someten a las mismas condiciones de reacción que los compuestos de fórmula (I/a) cuando R_1 representa un grupo bencilo, para dar lugar a los compuestos de fórmula (I/i), caso particular de los compuestos de fórmula (I) :



en la que R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y n son tales como se han definido anteriormente, compuestos de fórmula (I/i) que se someten a las mismas condiciones de reacción que los compuestos de fórmula (I/d), para dar lugar a los compuestos de fórmula (I/j), caso particular de los compuestos de fórmula (I) :



en la que R₃, R₄, R₅, R₆ y n son tales como se han definido anteriormente,

formando el conjunto de los compuestos de fórmulas (I/a) a (I/j) el conjunto de los compuestos de la invención que se purifican, llegado el caso, según las técnicas clásicas de purificación, que se pueden separar en sus diferentes isómeros, según una técnica clásica de separación y que se transforman, llegado el caso, en sus sales de adición a un ácido o a una base aceptable farmacéuticamente.

9- Composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo al menos un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, solo o en combinación con uno o varios excipientes o vehículos inertes, no tóxicos, aceptables farmacéuticamente.

10- Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 9 que contienen al menos un principio activo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 útiles como ligando nicotínico específico de los receptores $\alpha 4\beta 2$.

11- Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 9 que contienen al menos un principio activo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 útiles en el tratamiento de los déficits de memoria asociados al envejecimiento cerebral y a las enfermedades neurodegenerativas, así como para el tratamiento de los trastornos del humor, síndrome de Tourette, síndrome de hiperactividad con déficits atencionales, proceso de abandono del tabaco y dolor.

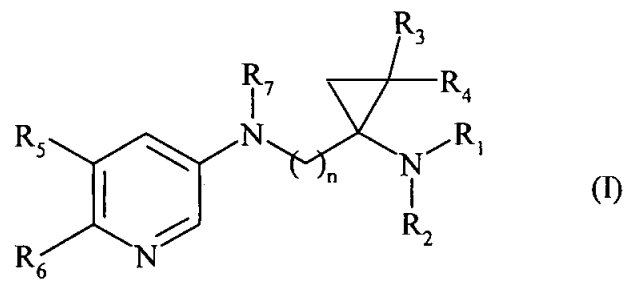
12- Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 9 que contienen al menos un principio activo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, útiles en el tratamiento de los déficits de memoria asociados a la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, enfermedad de Korsakoff o demencias frontales y sub-corticales.

RESUMEN

NUEVOS COMPUESTOS 1,1-PIRIDINILAMINO-
CICLOPROPANAMINAS POLISUSTITUIDOS,
SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN

5 Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

Compuestos de fórmula (I) :



en la que :

n representa un número entero comprendido entre 1 y 6 inclusive,

10 R₁ y R₂ representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆) o arilalquilo (C₁-C₆),

R₃ y R₄ representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆),

R₅ y R₆ representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆), halógeno, hidroxí, alcoxí (C₁-C₆), ciano, nitro, acilo (C₂-C₆), alcoxycarbonilo (C₁-C₆), trihalógenoalquilo (C₁-C₆), trihalógenoalcoxí (C₁-C₆) o amino sustituidos opcionalmente,

15 R₇ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆) o arilalquilo.

Medicamentos.

LES LABORATOIRES SERVIER

SOLICITUD PCT FASE NACIONAL CAPÍTULO I

TITULO: NUEVOS COMPUESTOS 1,1-PIRIDINILAMINO-CICLOPROPANAMINAS POLISUSTITUTOS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

DOCUMENTOS ADICIONALES QUE SE ACOMPAÑAN A LA PRESENTE SOLICITUD:

1. Copia de la primera solicitud internacional, PCT/RO/101 en idioma francés,
2. Copia de la primera solicitud internacional PCT/RO/101, traducida al español
3. Ficha bibliográfica de la solicitud correspondiente a la página de la OMPI en inglés
4. Ficha bibliográfica de la solicitud correspondiente a la página de la OMPI traducida al español
5. Formulario PCT/IB/308 con fecha de radicación del 10 de Diciembre de 2007 en francés
6. Formulario PCT/IB/308 con fecha de radicación del 10 de Diciembre de 2007 traducido al español
7. Formulario PCT/IB/308 con fecha de radicación del 15 de Marzo de 2007 en francés
8. Formulario PCT/IB/308 con fecha de radicación del 15 de Marzo de 2007 traducido al español
9. Formulario PCT/ISA/210 Informe búsqueda Internacional con fecha de radicación del 20 de Noviembre de 2006 en idioma francés
10. Formulario PCT/ISA/210 Informe búsqueda Internacional con fecha de radicación del 20 de Noviembre de 2006 traducido al español
11. Documento de la publicación internacional

PCT

REQUÊTE

Le soussigné requiert que la présente demande internationale soit traitée conformément au Traité de coopération en matière de brevets.

Réservé à l'office récepteur

Demande internationale n°

Date du dépôt international

Nom de l'office récepteur et "Demande internationale PCT"

Référence du dossier du déposant ou du mandataire (facultatif)
(12 caractères au maximum) 38232

Cadre n° I TITRE DE L'INVENTION

Nouveaux composés 1,1-pyridinylaminocyclopropanamines polysubstitués, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Cadre n° II DÉPOSANT

☐ Cette personne est aussi inventeur

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

LES LABORATOIRES SERVIER
12, place de La Défense
F-92415 COURBEVOIE Cedex
FRANCE

n° de téléphone

01.55.72.60.00

n° de télécopieur

01.55.72.72.13

n° de téléimprimeur

n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office

Nationalité (nom de l'État) :

FR

Domicile (nom de l'État) :

FR

Cette personne est déposant pour :

☐ tous les États désignés

☒ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique

☐ les États-Unis d'Amérique seulement

☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire

Cadre n° III AUTRE(S) DÉPOSANT(S) OU (AUTRE(S)) INVENTEUR(S)

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

GOLDSTEIN, Solo
56, rue des Moulineaux
F-92150 SURESNES
FRANCE

Cette personne est :

☐ déposant seulement

☒ déposant et inventeur

☐ inventeur seulement (Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)

n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office

Nationalité (nom de l'État) :

BE

Domicile (nom de l'État) :

FR

Cette personne est déposant pour :

☐ tous les États désignés

☐ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique

☒ les États-Unis d'Amérique seulement

☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire

☒ D'autres déposants ou inventeurs sont indiqués sur une feuille annexe.

Cadre n° IV MANDATAIRE OU REPRÉSENTANT COMMUN; OU ADRESSE POUR LA CORRESPONDANCE

La personne dont l'identité est donnée ci-dessous est/a été désignée pour agir au nom du ou des déposants auprès des autorités internationales compétentes, comme:

☐ mandataire

☒ représentant commun

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)

LES LABORATOIRES SERVIER
12, place de La Défense
F-92415 COURBEVOIE Cedex
FRANCE

n° de téléphone

01.55.72.60.00

n° de télécopieur

01.55.72.72.13

n° de téléimprimeur

n° sous lequel le mandataire est inscrit auprès de l'office

☐ Adresse pour la correspondance : cocher cette case lorsque aucun mandataire ni représentant commun n'est/n'a été désigné et que l'espace ci-dessus est utilisé pour indiquer une adresse spéciale à laquelle la correspondance doit être envoyée.

Suite du cadre n° III AUTRE(S) DÉPOSANT(S) OU (AUTRE(S)) INVENTEUR(S)

Si aucun des sous-cadres suivants n'est utilisé, cette feuille ne doit pas être incluse dans la requête.

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

GUILLONNEAU, Claude
21, rue des Bergères
F-92140 CLAMART
FRANCE

Cette personne est :

- ☐ déposant seulement
☒ déposant et inventeur
☐ inventeur seulement (Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)

n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office

Nationalité (nom de l'État) :

FR

Domicile (nom de l'État) :

FR

Cette personne est déposant pour :

- ☐ tous les États désignés ☐ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique ☒ les États-Unis d'Amérique seulement ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

CHARTON, Yves
9, allée Esterel
F-92330 SCEAUX
FRANCE

Cette personne est :

- ☐ déposant seulement
☒ déposant et inventeur
☐ inventeur seulement (Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)

n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office

Nationalité (nom de l'État) :

FR

Domicile (nom de l'État) :

FR

Cette personne est déposant pour :

- ☐ tous les États désignés ☐ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique ☒ les États-Unis d'Amérique seulement ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

LOCKHART, Brian
1, résidence La Trouée
F-78810 FEUCHEROLLES
FRANCE

Cette personne est :

- ☐ déposant seulement
☒ déposant et inventeur
☐ inventeur seulement (Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)

n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office

Nationalité (nom de l'État) :

IE

Domicile (nom de l'État) :

FR

Cette personne est déposant pour :

- ☐ tous les États désignés ☐ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique ☒ les États-Unis d'Amérique seulement ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

LESTAGE, Pierre
9, allée de la Grande Terre
F-78170 LA CELLE SAINT CLOUD
FRANCE

Cette personne est :

- ☐ déposant seulement
☒ déposant et inventeur
☐ inventeur seulement (Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)

n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office

Nationalité (nom de l'État) :

FR

Domicile (nom de l'État) :

FR

Cette personne est déposant pour :

- ☐ tous les États désignés ☐ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique ☒ les États-Unis d'Amérique seulement ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire

☐ D'autres déposants ou inventeurs sont indiqués sur une feuille annexe.

Cadre n° V DÉSIGNATIONS

Le dépôt de la présente requête vaut, selon la règle 4.9.a), **désignation** de tous les États contractants liés par le PCT à la date du dépôt international, aux fins de la délivrance de tout titre de protection disponible et, le cas échéant, aux fins de la délivrance à la fois de brevets régionaux et nationaux.

Cependant,

- ☐ DE Allemagne n'est désignée pour aucun titre de protection nationale
- ☐ KR République de Corée n'est désignée pour aucun titre de protection nationale
- ☐ RU Fédération de Russie n'est désignée pour aucun titre de protection nationale

(Les cases mentionnées ci-dessus peuvent être utilisées pour exclure (irrévocablement) les désignations concernées afin d'éviter qu'une demande nationale antérieure dont la priorité est revendiquée ne cesse de produire ses effets en vertu de la législation nationale. Voir les notes relatives au cadre n° V en ce qui concerne les conséquences de telles dispositions de la législation nationale dans ces États et dans certains autres.)

Cadre n° VI REVENDICATION DE PRIORITÉ

La priorité de la ou des demandes antérieures suivantes est revendiquée :

Date de dépôt de la demande antérieure (jour/mois/année)	Numéro de la demande antérieure	Lorsque la demande antérieure est une :		
		demande nationale : pays ou membre de l'OMC	demande régionale : * office régional	demande internationale : office récepteur
point 1) 28/07/2005 (28 juillet 2005)	05.08032	FR		
point 2)				
point 3)				

- ☐ D'autres revendications de priorité sont indiquées dans le cadre supplémentaire.

L'office récepteur est prié de préparer et de transmettre au Bureau international une copie certifiée conforme de la ou des demandes antérieures (seulement si la demande antérieure a été déposée auprès de l'office qui, aux fins de la présente demande internationale, est l'office récepteur) indiquées ci-dessus sous :

- ☐ tous les points ☐ le point 1) ☐ le point 2) ☐ le point 3) ☐ autre, voir le cadre supplémentaire

* Si la demande antérieure est une demande ARIPO, indiquer au moins un pays partie à la Convention de Paris pour la protection de la propriété industrielle ou un membre de l'Organisation mondiale du commerce pour lequel cette demande antérieure a été déposée (règle 4.10.b)iii) :

Cadre n° VII ADMINISTRATION CHARGÉE DE LA RECHERCHE INTERNATIONALE

Choix de l'administration chargée de la recherche internationale (ISA) (si plusieurs administrations chargées de la recherche internationale sont compétentes pour procéder à la recherche internationale, indiquer l'administration choisie; le code à deux lettres peut être utilisé) :

ISA /

Demande d'utilisation des résultats d'une recherche antérieure; mention de cette recherche (si une recherche antérieure a été effectuée par l'administration chargée de la recherche internationale ou demandée à cette dernière) :

Date (jour/mois/année) Numéro Pays (ou office régional)

25/04/2006 (25 avril 2006) FR 670 233 FRANCE

Cadre n° VIII DÉCLARATIONS

Les **déclarations** suivantes figurent dans les cadres n° VIII.i) à v) (cocher ci-dessous la ou les cases appropriées et indiquer dans la colonne de droite le nombre de chaque type de déclaration) :

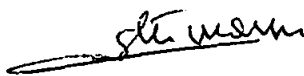
		Nombre de déclarations
☐ cadre n° VIII.i)	déclaration relative à l'identité de l'inventeur :	
☐ cadre n° VIII.ii)	déclaration relative au droit du déposant, à la date du dépôt international, de demander et d'obtenir un brevet :	
☐ cadre n° VIII.iii)	déclaration relative au droit du déposant, à la date du dépôt international, de revendiquer la priorité d'une demande antérieure :	
☐ cadre n° VIII.iv)	déclaration relative à la qualité d'inventeur (seulement aux fins de la désignation des États-Unis d'Amérique) :	
☐ cadre n° VIII.v)	déclaration relative à des divulgations non opposables ou à des exceptions au défaut de nouveauté :	

Cadre n° IX BORDEREAU; LANGUE DE DÉPÔT

La présente demande internationale contient :		Le ou les éléments suivants sont joints à la présente demande internationale (cocher la ou les cases appropriées et indiquer dans la colonne de droite le nombre de chaque élément) :	Nombre d'éléments
a) sur papier le nombre de feuilles suivant :			
requête (y compris la ou les feuilles pour déclaration) :	4	1. ☐ feuille de calcul des taxes :	
description (à l'exception du listage des séquences ou des tableaux y relatifs) :	35	2. ☒ original du pouvoir distinct :	1
revendications :	9	3. ☐ original du pouvoir général :	
abrégé :	1	4. ☐ copie du pouvoir général; le cas échéant, numéro de référence :	
dessins :	0	5. ☐ explication de l'absence d'une signature :	
Sous-total de feuilles :	49	6. ☒ document(s) de priorité indiqué(s) dans le cadre n° VI au(x) point(s) :	1
listage des séquences :		7. ☐ traduction de la demande internationale en (langue) :	
tableaux y relatifs :		8. ☐ indications séparées concernant des micro-organismes ou autre matériel biologique déposés :	
(pour les deux éléments, nombre réel de feuilles s'ils sont déposés sur papier, qu'ils soient ou non également déposés sous forme électronique; voir c) ci-après)		9. ☐ listage des séquences sous forme électronique (indiquer type et nombre de supports) :	
Nombre total de feuilles :	49	i) ☐ copie remise aux fins de la recherche internationale en vertu de la règle 13ter seulement (et non en tant que partie de la demande internationale) :	
b) ☐ seulement sous forme électronique (instruction 801.a.ii))		ii) ☐ (seulement lorsque la case b)i) ou c)i) de la colonne de gauche est cochée) exemplaires supplémentaires, y compris, le cas échéant, copie remise aux fins de la recherche internationale en vertu de la règle 13ter :	
i) ☐ listage des séquences		iii) ☐ avec la déclaration pertinente quant à l'identité entre la copie – ou les exemplaires supplémentaires – et le listage des séquences mentionné dans la colonne de gauche :	
ii) ☐ tableaux y relatifs		10. ☐ tableaux sous forme électronique relatifs au listage des séquences (indiquer type et nombre de supports) :	
c) ☐ également sous forme électronique (instruction 801.a.ii))		i) ☐ copie remise aux fins de la recherche internationale en vertu de l'instruction 802.b-quater) seulement (et non en tant que partie de la demande internationale) :	
i) ☐ listage des séquences		ii) ☐ (seulement lorsque la case b)ii) ou c)ii) de la colonne de gauche est cochée) exemplaires supplémentaires, y compris, le cas échéant, copie remise aux fins de la recherche internationale en vertu de l'instruction 802.b-quater) :	
ii) ☐ tableaux y relatifs		iii) ☐ avec la déclaration pertinente quant à l'identité entre la copie – ou les exemplaires supplémentaires – et les tableaux mentionnés dans la colonne de gauche :	
Type et nombre de supports (disquette, CD-ROM, CD-R ou autre) sur lesquels figurent le ou les		11. ☒ autres éléments (préciser) : Rapport de recherche ... :	1
i) ☐ listage des séquences :			
ii) ☐ tableaux y relatifs :			
(exemplaires supplémentaires à indiquer aux points 9.ii) ou 10.ii), dans la colonne de droite)			
Figure des dessins qui doit accompagner l'abrégé :		Langue de dépôt de la demande internationale : FRANCAIS	

Cadre n° X SIGNATURE DU DÉPOSANT, DU MANDATAIRE OU DU REPRÉSENTANT COMMUN

À côté de chaque signature, indiquer le nom du signataire et à quel titre l'intéressé signe (si cela n'apparaît pas clairement à la lecture de la requête).


Odile OSTERMANN, fondée de pouvoir
LES LABORATOIRES SERVIER

Réservé à l'office récepteur

1. Date effective de réception des pièces supposées constituer la demande internationale :	2. Dessins : ☐ reçus : ☐ non reçus :
3. Date effective de réception, rectifiée en raison de la réception ultérieure, mais dans les délais, de documents ou de dessins complétant ce qui est supposé constituer la demande internationale :	
4. Date de réception, dans les délais, des corrections demandées selon l'article 11.2) du PCT :	
5. Administration chargée de la recherche internationale (si plusieurs sont compétentes) : ISA /	6. ☐ Transmission de la copie de recherche différée jusqu'au paiement de la taxe de recherche

Réservé au Bureau international

Date de réception de l'exemplaire original par le Bureau international :

PCT

Solicitud

El suscrito solicita que la presente solicitud internacional sea tramitada de conformidad con el Tratado de cooperación en materia de patentes

Reservado para uso de la oficina receptora

Solicitud internacional nº

Fecha de radicación internacional

Nombre de la oficina receptora y "Solicitud internacional PCT"

Referencia del expediente del solicitante o mandatario (*facultativo*)
(12 caracteres máximo) 38232

Cuadro nº I TÍTULO DE LA INVENCIÓN

Nuevos compuestos de 1,1-piridinilaminocyclopropanaminas polisustituídas, su procedimiento de preparación y las composiciones farmacéuticas que contienen

Cuadro nº II SOLICITANTE ☐ Esta persona es igualmente el inventor

Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre; si se trata de una persona moral, designación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país. El país de la dirección señalada en este recuadro corresponde al Estado en el cual el solicitante tiene su domicilio, si no se indica ningún domicilio a continuación).

LES LABORATOIRES SERVIER
12, place de La Défense
92415 COURBEVOIE Cedex
FRANCE

Nº de teléfono
01.55.72.60.00

Nº de telefax
04.55.72.72.13

Nº de teleimpresor

Nº bajo el cual el solicitante está inscrito en la oficina

Nacionalidad (nombre del Estado)
FR

Domicilio (nombre del Estado)
FR

Esta persona ☐ todos los Estados designados ☒ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América
es solicitante para: ☐ Solamente los Estados Unidos de América ☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario

Cuadro nº III OTRO(S) SOLICITANTE(S) U OTRO(S) INVENTOR(ES)

Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre; para una persona moral, designación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país. El país de la dirección señalada

Esta persona es:

☐ solicitante solamente

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

125

<i>en este cuadro corresponde al Estado en el cual el solicitante tiene su domicilio, si no se señala ningún domicilio a continuación).</i> GOLDSTEIN, Solo 56, rue des Moulineaux F-92150 SURESNES FRANCE		☒ solicitante e inventor ☐ inventor solamente (si diligencia esta Casilla, no diligencie la siguiente)
		Nº de registro del solicitante en la oficina
Nacionalidad (nombre del Estado) BE	Domicilio (nombre del Estado) BE	
Esta persona ☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América es solicitante para: ☒ solamente los Estados Unidos de América ☐ los Estados indicados en el recuadro complementario		
☒ Otros solicitantes o inventores están reseñados en una hoja anexa.		
Cuadro nº IV MANDATARIO O REPRESENTANTE COMÚN; O DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA		
La persona cuya identidad es señalada a continuación es o fue designada para actuar en nombre del o de los solicitante(s) ante las autoridades internacionales competentes, en calidad de: ☐ mandatario ☒ representante común		
Nombre y dirección: <i>(apellido seguido del nombre; para una persona moral, designación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país).</i> LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	Nº de teléfono 01.55.72.60.00 Nº de telefax 04.55.72.72.13 Nº de teleimpresor Nº de registro del solicitante en la oficina	
☐ Dirección para la correspondencia: márquese esta casilla cuando no se nombre/se haya nombrado ningún mandatario o representante común y el espacio de arriba se utilice en su lugar para indicar una dirección especial a la que deba enviarse la correspondencia.		

Continuación cuadro nº III OTRO(S) SOLICITANTE(S) U OTRO(S) INVENTOR(ES)

Si ninguno de los siguientes recuadros es utilizado, esta hoja no debe ser incluida en la solicitud.

Nombre y dirección: <i>(apellido seguido del nombre; para una persona moral, designación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país. El país de la dirección señalada en este cuadro corresponde al Estado en el cual el solicitante tiene su domicilio, si no se señala ningún domicilio a continuación).</i> GUILLONNEAU, Claude 21, rue des Bergères F-9214 CLAMART FRANCE	Esta persona es: ☐ solicitante solamente ☒ solicitante e inventor ☐ inventor solamente <i>(si diligencia esta Casilla, no diligenciar la que sigue)</i> Nº de registro del solicitante en la oficina
--	---

Nacionalidad (nombre del Estado) FR	Domicilio (nombre del Estado) FR
--	-------------------------------------

Esta persona es solicitante para: ☐ todos los Estados designados ☒ solamente los Estados Unidos de América	☐ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América ☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario
--	---

Nombre y dirección: <i>(apellido seguido del nombre; para una persona moral, designación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país. El país de la dirección señalada en este cuadro corresponde al Estado en el cual el solicitante tiene su domicilio, si no se señala ningún domicilio a continuación).</i> LOCKHART, Brian 1, résidence La Trouée F-78810 FEUCHEROLLES FRANCE	Esta persona es: ☐ solicitante solamente ☒ solicitante e inventor ☐ inventor solamente <i>(si diligencia esta Casilla, no diligenciar la que sigue)</i> Nº de registro del solicitante en la oficina
--	---

Nacionalidad (nombre del Estado) IE	Domicilio (nombre del Estado) FR
--	-------------------------------------

Esta persona es solicitante para: ☐ todos los Estados designados	☐ todos los Estados designados salvo los
---	--

GERMAN FONSECA CHAPARRO

TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL

ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL

RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110

DICIEMBRE 12 DE 2003

☒ solamente los Estados Unidos de América ☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario	
Nombre y dirección: <i>(apellido seguido del nombre; para una persona moral, designación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país. El país de la dirección señalada en este cuadro corresponde al Estado en el cual el solicitante tiene su domicilio, si no se señala ningún domicilio a continuación).</i> LESTAGE, Pierre 9, allée de la Grande Terre F-78170 LA CELLE SAINT CLOUD France	Esta persona es: ☐ solicitante solamente ☒ solicitante e inventor ☐ inventor solamente (si diligencia esta Casilla, no diligenciar la que sigue)
Nº de registro del solicitante en la oficina	
Nacionalidad (nombre del Estado) FR	Domicilio (nombre del Estado) FR
Esta persona es solicitante para: ☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo los los Estados Unidos de América ☒ solamente los Estados Unidos de América ☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario	
☐ Otros solicitantes o inventores están reseñados en una hoja anexa.	

Formulario PCT/RO/101 (hoja anexa) (octubre 2005)

Ver las notas relativas al formulario de solicitud


GERMAN FONSECA CHAPARRO
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
 ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
 RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
 DICIEMBRE 12 DE 2003

128

Cuadro nº V DESIGNACIONES

Según la Regla 4.9.a), la presentación de esta solicitud constituye la designación de todos los Estados contratantes vinculados por el PCT en la fecha de presentación internacional a efectos de todo tipo de protección disponible y, cuando proceda, de la concesión tanto de patentes regionales como de patentes nacionales.

Sin embargo,

- ☐ DE Alemania **no está designada** para ningún título de protección nacional
- ☐ KR República de Corea **no está designada** para ningún título de protección nacional
- ☐ RU federación de Rusia **no está designada** para ningún título de protección nacional

(Las casillas anteriores pueden ser utilizadas para excluir (de manera irrevocable) las designaciones en cuestión, con el fin de evitar que una demanda nacional anterior cuya prioridad es reivindicada no deje de producir sus efectos en virtud de la legislación nacional. Ver las notas relativas al recuadro nº V en lo que se refiere a las consecuencias de dichas disposiciones de la legislación nacional en esos Estados y en algunos otros).

Cuadro nº VI REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

La prioridad de la o las siguientes solicitudes previas es reivindicada:

Fecha del depósito de la solicitud anterior (día/mes/año)	Número de la solicitud anterior	Cuando la demanda anterior es una:		
		Solicitud nacional: país o miembro de la OMC	Solicitud regional: *oficina regional	Solicitud internacional: oficina receptora
Punto 1) 28/07/2005 (28 de julio de 2005)	05.08032	FR		
Punto 2)				
Punto 3)				

- ☐ Otras reivindicaciones de prioridad están indicadas en el recuadro complementario.

Se solicita a la oficina receptora preparar y hacer llegar a la Oficina internacional una copia certificada conforme de la o las solicitudes anteriores (solo si la solicitud anterior fue presentada ante la oficina, la cual, a efectos de la presente demanda internacional, es la oficina receptora) señaladas a continuación:

- ☒ Todos los puntos ☐ el punto 1) ☐ el punto 2) ☐ el punto 3) ☐ otro, ver cuadro complementario

GERMAN FONSECA CHAPARRO

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL

ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL

RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110

DICIEMBRE 12 DE 2003

**Si la demanda anterior es una demanda ARIPO, indicar al menos un país parte en la Convención de París para la protección de la propiedad industrial o un miembro de la Organización Mundial del Comercio para el cual esta demanda anterior fue depositada (regla 4.10.b)ii):.....*

Cuadro n° VII ADMINISTRACIÓN ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Elección de la administración encargada de la búsqueda internacional (ISA) (si varias administraciones encargadas de la búsqueda internacional tienen competencia para proceder a la búsqueda internacional, indique la administración seleccionada; el código de dos letras puede ser utilizado):

ISA/.....

Solicitud para que se utilicen los resultados de la búsqueda anterior; referencia a esa búsqueda (si una búsqueda anterior fue realizada por la administración encargada de la búsqueda internacional o solicitada a ésta última):

Fecha (día/mes/año)

Número

País (u oficina regional)

25/04/2006 (25 de abril de 2006)

FR 670 233

FRANCIA

Cuadro n° VIII DECLARACIONES

Las siguientes **declaraciones** figuran en los recuadros n° VIII.i) a V) (marcar a continuación la o las casillas correspondientes e indicar en la columna de la derecha el número de cada tipo de declaración):

Número de
declaraciones

- ☐ Cuadro n° VIII.i) declaración referente a la identidad del :
inventor
- ☐ Cuadro n° VIII.ii) declaración referente al derecho del :
solicitante, a la fecha de la presentación
internacional, para solicitar y que le sea
concedida una patente internacional
- ☐ Cuadro n° VIII.iii) declaración referente al derecho del :
solicitante, a la fecha del depósito
internacional, a reivindicar la prioridad
de una solicitud anterior
- ☐ Cuadro n° VIII.iv) declaración referente a la calidad del :
inventor (solamente para los fines de la
designación de los estados Unidos de
América)
- ☐ Cuadro VIII.v) declaración referente a las divulgaciones
no perjudiciales o las excepciones en
ausencia de novedad

Cuadro nº IX LISTA DE VERIFICACIÓN; IDIOMA DE PRESENTACIÓN	
La presente solicitud internacional contiene: a) en papel el siguiente número de páginas: solicitud (incluidas la o las páginas de declaración): 4 descripción (excepto el listado de las secuencias o de las tablas conexas): 35 reivindicaciones: 1 resumen: 1 dibujos: 0 Subtotal de páginas: 49 b) ☐ solo en formato electrónico (instrucción 801.a)i)) i) ☐ listado de las secuencias ☐ tablas conexas c) ☐ igualmente en formato electrónico (instrucción 801.a)ii)) i) ☐ listado de las secuencias ii) ☐ tablas conexas Tipo y número de soportes (disquete, CD-ROM, CD-R u otros) bajo el cual o los cuales figuran i) ☐ listado de las secuencias ii) ☐ tablas conexas <i>(las copias adicionales se deben indicar en los puntos 9.ii) o 10.ii), de la columna derecha)</i>	La presente solicitud internacional va acompañada del(los) siguiente(s) número de documento(s) <i>(marcar las casillas apropiadas e indicar en la columna de la derecha el número de cada documento)</i>: 1. ☐ hoja de cálculo de tasas : 2. ☒ poder separado original : 1 3. ☐ poder general original : 4. ☐ copia del poder general; si es del caso, número de referencia : 5. ☐ explicación de la ausencia de una firma : 6. ☒ documento(s) de prioridad identificado(s) en el recuadro No VI en el o los punto: 1 7. ☐ traducción de la solicitud internacional al <i>(idioma)</i> : 8. ☐ indicaciones separadas relativas a microorganismos u otro material biológico depositado : 9. lista de secuencias en formato electrónico <i>(indicar el tipo y el número de soportes)</i> i) ☐ copia presentada para la búsqueda internacional, según la Regla 13ter solamente (y no como parte de la solicitud internacional) : ii) ☐ (sólo cuando se ha marcado la casilla b)i) o c)i) en la columna de la izquierda) copias

	adicionales, incluyendo, cuando proceda, la copia remitida para la búsqueda internacional según la Regla 13ter : iii) ☐ con la declaración que proceda entre la identidad de la copia - o copias suplementarias- y la lista de secuencias mencionada en la columna de la izquierda : 10. ☐ tablas en formato electrónico, conexas a la lista de secuencias (<i>indicar el tipo y el número de soportes</i>) i) ☐ copias presentadas para la búsqueda internacional según la Instrucción 802.b-quater) solamente (y no como parte de la solicitud internacional) : ii) ☐ (sólo cuando se ha marcado la casilla b)ii) o c)ii) en la columna de la izquierda) copias adicionales, incluyendo, cuando proceda, la copia remitida para la búsqueda internacional, según la Instrucción 802.b-quater) : iii) ☐ junto con la declaración que proceda sobre la identidad entre la copia - o copias adicionales - y los cuadros mencionados en la columna de la izquierda : 11. ☒ otros documentos (<i>especifíquese</i>): Informe de Búsqueda: 1
Figura de los dibujos que debe acompañar el resumen:	Idioma de presentación de la solicitud internacional: FRANCÉS


GERMAN FONSECA CHAPARRO
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
 ESPAÑOL - FRANCÉS - ESPAÑOL
 RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
 DICIEMBRE 12 DE 2003

Cuadro No X FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL MANDATARIO O DEL REPRESENTANTE COMÚN

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es clara leer la solicitud).

[Firma ilegible]

Odile OSTERMAN, apoderada
LES LABORATOIRES SERVIER

Para uso de la Oficina receptora únicamente

1. Fecha efectiva de recepción de las piezas que suponen constituir la solicitud internacional:		2. Dibujos: ☐ recibidos: ☐ no recibidos:
3. Fecha efectiva de recepción, rectificada en razón de la recepción ulterior, pero dentro de los plazos, de documentos o dibujos que completan la pretendida solicitud internacional:		
4. Fecha de recepción, dentro de los plazos, de las correcciones requeridas según el Artículo 11.2) del PCT:		
5. Administración encargada de la búsqueda internacional (si varias son competentes): ISA/	6. Transmisión de la copia para la búsqueda diferida hasta que se pague la tasa de búsqueda. ☐	

Para uso de la Oficina Internacional únicamente

Fecha de recepción del ejemplar original por la Oficina Internacional:

WORLD
INTELLECTUAL
PROPERTY
ORGANIZATION



IP SERVICES

Home IP Services PATENTSCOPE®



Search result: 1 of 1

**(WO/2007/012761) NOVEL POLYSUBSTITUTED 1,1-PYRIDINYL
AMINOCYCLOPROPANAMINE DERIVATIVES, METHOD FOR PREPARING SAME
AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME**

Biblio. Data Description Claims National Phase Notices Documents

Latest bibliographic data on file with the International Bureau

Publication Number: WO/2007/012761 International Application No.: PCT/FR2006/001831
Publication Date: 01.02.2007 International Filing Date: 27.07.2006

Int. Class.: C07D 213/74 (2006.01), A61K 31/44 (2006.01)

Applicants: LES LABORATOIRES SERVIER [FR/FR]; 12, place de la Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR)
(All Except US).

GOLDSTEIN, Solo [BE/FR]; 56, rue des Moulineaux, F-92150 Suresnes (FR) (US Only).

GUILLONNEAU, Claude [FR/FR]; 21, rue des Bergères, F-92140 Clamart (FR) (US Only).

CHARTON, Yves [FR/FR]; 9, allée Esterel, F-92330 Sceaux (FR) (US Only).

LOCKHART, Brian [IE/FR]; 1, résidence La Trouée, F-78810 Feucherolles (FR) (US Only).

LESTAGE, Pierre [FR/FR]; 9, allée de la Grande Terre, F-78170 La Celle St Cloud (FR) (US Only).

Inventors: GOLDSTEIN, Solo [BE/FR]; 56, rue des Moulineaux, F-92150 Suresnes (FR).

GUILLONNEAU, Claude [FR/FR]; 21, rue des Bergères, F-92140 Clamart (FR).

CHARTON, Yves [FR/FR]; 9, allée Esterel, F-92330 Sceaux (FR).

LOCKHART, Brian [IE/FR]; 1, résidence La Trouée, F-78810 Feucherolles (FR).

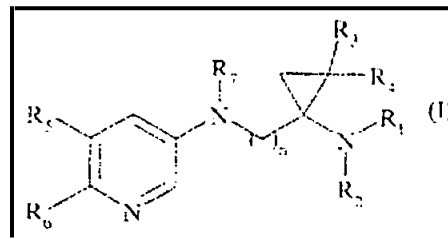
LESTAGE, Pierre [FR/FR]; 9, allée de la Grande Terre, F-78170 La Celle St Cloud (FR).

Agent: LES LABORATOIRES SERVIER; 12, place de la Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

Priority Data: 0508032 28.07.2005 FR

Title: NOVEL POLYSUBSTITUTED 1,1-PYRIDINYL AMINOCYCLOPROPANAMINE DERIVATIVES, METHOD FOR PREPARING SAME AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

Abstract: The invention concerns compounds of formula (I), wherein: n represents an integer between 1 and 6 inclusively; R₁ and R₂ represent a hydrogen atom a (C₁-C₆) alkyl or (C₁-C₆) arylalkyl group; R₃ and R₄ represent a hydrogen atom, a (C₁-C₆) alkyl group; R₅ and R₆ represent a hydrogen atom, a (C₁-C₆) alkyl group, halogen, hydroxy, (C₁-C₆) alkoxy, cyano, nitro, (C₂-C₆) acyl, (C₁-C₆) alkoxycarbonyl, (C₁-C₆) trihalogenoalkyl, (C₁-C₆) trihalogenoalkoxy or amino optionally substituted; R₇ represents a hydrogen atom, a (C₁-C₆) alkyl group or arylalkyl. The invention is useful for preparing medicines.



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

African Regional Intellectual Property Org. (ARIPO) (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, T UG, ZM, ZW)

Eurasian Patent Organization (EAPO) (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)

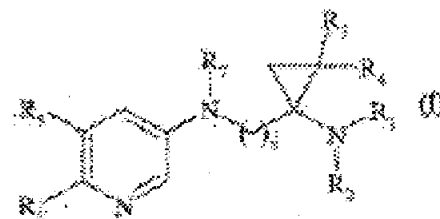
European Patent Office (EPO) (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR)

African Intellectual Property Organization (OAPI) (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(WO/2007/012761) NUEVOS DERIVADOS POLI-SUSTITUIDOS DE 1,1-PIRIDINIL AMINO-CICLO-PROPANAMINA, MÉTODO PARA SU PREPARACIÓN Y COMPUESTOS FARMACÉUTICOS QUE LOS CONTIENEN

Información bibliográfica más reciente registrada en la Oficina Internacional

Número de Publicación: WO/2007/012761 Solicitud Internacional No.: PCT/FR2006/001831
Fecha de Publicación: 01.02.2007 Fecha de Registro Internacional: 27.07.2006
Clas. Int.: C07D 213/74 (2006.01), A61K 31/44 (2006.01)
Solicitantes: LES LABORATOIRES SERVIER [FR/FR]; 12, place de la Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR) (Todos, excepto EE.UU.).
GOLDSTEIN, Solo [BE/FR]; 56, rue des Moulineaux, F-92150 Suresnes (FR) (EE.UU. solamente).
GUILLONNEAU, Claude [FR/FR]; 21, rue des Bergères, F-92140 Clamart (FR) (EE.UU. solamente).
CHARTON, Yves [FR/FR]; 9, allée Esterel, F-92330 Sceaux (FR) (EE.UU. solamente).
LOCKHART, Brian [IE/FR]; 1, résidence La Trouée, F-78810 Feucherolles (FR) (EE.UU. solamente).
LESTAGE, Pierre [FR/FR]; 9, allée de la Grande Terre, F-78170 La Celle St Cloud (FR) (EE.UU. solamente).
Inventores: GOLDSTEIN, Solo [BE/FR]; 56, rue des Moulineaux, F-92150 Suresnes (FR).
GUILLONNEAU, Claude [FR/FR]; 21, rue des Bergères, F-92140 Clamart (FR).
CHARTON, Yves [FR/FR]; 9, allée Esterel, F-92330 Sceaux (FR).
LOCKHART, Brian [IE/FR]; 1, résidence La Trouée, F-78810 Feucherolles (FR).
LESTAGE, Pierre [FR/FR]; 9, allée de la Grande Terre, F-78170 La Celle St Cloud (FR).
Agente: LES LABORATOIRES SERVIER; 12, place de la Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).
Información de prioridad: 0508032 28.07.2005 FR
Título: NOVEDOSOS DERIVADOS POLI-SUSTITUIDOS DE 1,1-PIRIDINIL AMINO-CICLO-PROPANAMINA, MÉTODO PARA SU PREPARACIÓN Y COMPUESTOS FARMACÉUTICOS QUE LOS CONTIENEN.
Abstract: El invento involucra compuestos de fórmula (I), en donde: n representa un entero entre 1 y 6 inclusive; R₁ y R₂ representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆) o (C₁-C₆) aralquilo; R₃ y R₄ representan un átomo de hidrógeno, un (C₁-C₆) grupo alquilo; R₅ y R₆ representan un átomo de hidrógeno, un (C₁-C₆) grupo alquilo, halógeno, hidroxilo, (C₁-C₆) alcoxilo, ciano, nitro, (C₂-C₆) acilo, (C₁-C₆) alcoxycarbonilo, (C₁-C₆) tri-halógeno-alquilo, (C₁-C₆) tri-halógeno-alkoxi o amino opcionalmente sustituido; R₇ representa un átomo de hidrógeno, un (C₁-C₆) grupo alquilo o aralquilo. El invento es útil para la preparación de medicinas.
Países Designados: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
Org. Regional Africana de Propiedad Intelectual. (ARIPO) (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW)
Organización Eurasiática de Patentes (EAPO) (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)
Oficina Europea de Patentes (EPO) (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR)
Org Africana de Propiedad Intelectual (OAPI) (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
Idioma de Publicación: Francés (FR)
Idioma de radicación: Francés (FR)



GERMÁN EDUARDO PÁEZ CHAUSTRE

Traductor e Intérprete Oficial

Resolución 0632 de 1997
Ministerio de Justicia

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

135

PCT

DEUXIÈME AVIS SUPPLÉMENTAIRE INFORMANT
LE DÉPOSANT DE LA COMMUNICATION DE LA
DEMANDE INTERNATIONALE (AUX OFFICES
DÉSIGNÉS QUI APPLIQUENT LE DÉLAI DE
30 MOIS SELON L'ARTICLE 22.1))

(règle 47.1.c) du PCT)

date d'expédition (jour/mois/année)

29 novembre 2007 (29.11.2007)

référence du dossier du déposant ou du mandataire

38232

Destinataire :

LES LABORATOIRES SERVIER
12, place de la Défense
F-92415 Courbevoie Cedex
FRANCE



AVIS IMPORTANT

demande internationale n°

PCT/FR2006/001831

Date du dépôt international (jour/mois/année)

27 juillet 2006 (27.07.2006)

Date de priorité (jour/mois/année)

28 juillet 2005 (28.07.2005)

déposant

LES LABORATOIRES SERVIER etc

ATTENTION : Pour tout office désigné auquel le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1er avril 2002 (30 mois à compter de la date de priorité) **ne s'applique pas**, se reporter au formulaire PCT/IB/308(Premier avis) émis antérieurement.

Il est notifié par la présente que l'office ou les offices désignés suivants – auxquels le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1er avril 2002 **s'applique** – ont demandé que la communication de la demande internationale, prévue à l'article 20, soit effectuée conformément à la règle 93bis.1. Le Bureau international a adressé cette communication à la date indiquée ci-dessous :
01 février 2007 (01.02.2007)

AU, AZ, BY, CN, CO, DZ, EP, HU, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, NA, NG, PG, RU, SY, TM, US

Conformément à la règle 47.1.c-bis)i), ces offices accepteront le présent avis comme preuve déterminante du fait que la communication de la demande internationale a bien été effectuée à la date d'expédition indiquée ci-dessus et il ne sera pas exigé du déposant qu'il fournisse une copie de la demande internationale à l'office ou aux offices désignés.

Les offices désignés suivants, auxquels le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1er avril 2002 **s'applique**, n'ont pas demandé, à la date d'expédition du présent avis, que la communication de la demande internationale soit effectuée conformément à la règle 93bis.1 :

AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BW, BZ, CA, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KM, KN, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LV, LY, MA, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, RS, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, TJ, TN, TR, TT, UA, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

Conformément à la règle 47.1.c-bis)ii), ces offices accepteront le présent avis comme preuve déterminante du fait que l'État contractant pour lequel cet office agit en tant qu'office désigné n'exige pas du déposant qu'il fournisse en vertu de l'article 22 une copie de la demande internationale.

DÉLAIS pour l'ouverture de la phase nationale

Pour le ou les offices désignés ou élus mentionnés ci-dessus, le délai applicable pour l'ouverture de la phase nationale sera, **sous réserve de ce qui est dit au paragraphe suivant, de 30 MOIS** à compter de la date de priorité.

En pratique, **des délais autres que celui de 30 mois** continueront de s'appliquer, pour des durées diverses, en ce qui concerne certains offices désignés ou élus mentionnés ci-dessus. Pour obtenir les **misés à jour régulières relatives aux délais applicables** (30 ou 31 mois, ou autre délai), office par office, on se reportera à la *Gazette du PCT*, au bulletin *PCT Newsletter* ainsi qu'aux chapitres nationaux pertinents dans le volume II du *Guide du déposant du PCT*, accessibles sur le site Internet de l'OMPI à l'adresse suivante : <http://www.wipo.int/pct/fr/index.html>.

Le déposant est **seul responsable** du respect de tous les délais visés ci-dessus.

Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse

Fonctionnaire autorisé

Beate Giffo-Schmitt

le télécopieur +41 22 338 82 70

courriel : pt03.pct@wipo.int

formulaire PCT/IB/308(Deuxième avis supplémentaire) (janvier 2004)

136

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

WO 2007/012761

PCT/FR2006/001831

[Sello de recibido el 10 de diciembre de 2007]

Remitente: la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

SEGUNDO AVISO
COMPLEMENTARIO
INFORMANDO AL SOLICITANTE
DE LA COMUNICACIÓN DE LA
SOLICITUD INTERNACIONAL (A
LAS OFICINAS DESIGNADAS
QUE APLICAN EL PLAZO DE 30
MESES SEGÚN EL ARTÍCULO
22.1)
(regla 47.1.c) del PCT)

Destinatario:

LES LABORATOIRES SERVIER
12, place de La Défense
F-92415 Courbevoie Cedex
FRANCE

Fecha de expedición (día/mes/año) 29 de Noviembre de 2007 (29.11.2007)		
Referencia del expediente del solicitante o del mandatario 38232		AVISO IMPORTANTE
Solicitud internacional nº PCT/FR2006/001831	Fecha de la radicación internacional (día/mes/año) 27 de julio de 2006 (27.07.2006)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 28 de julio de 2005 (28.07.2005)
Solicitante LES LABORATOIRES SERVIER etc		

- Atención:** todas las oficinas designadas, para las cuales **no se aplica** el plazo según el artículo 22.1) vigente desde el 1º de abril de 2002 (30 meses contados a partir de la fecha de prioridad), deben remitirse al formulario PCT/IB/308 (primer aviso) expedido con anterioridad.
- Se notifica por medio de la presente que la(s) siguiente(s) oficina(s) designada(s) —para las cuales **aplica** el plazo según el artículo 22.1) vigente desde el 1º de abril de 2002, solicitaron que la comunicación de la solicitud internacional, prevista en el artículo 20, se realice de conformidad con la regla 93bis.1. La oficina internacional remitió esta comunicación en la fecha indicada a continuación: febrero 1º de 2007 (01-02-2007)

AU, AZ, BY, CN, CO, DZ, EP, HU, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, NA, NG,
PG, RU, SY, TM, US


GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

3. La(s) siguiente(s) oficina(s) designada(s) –para las cuales **aplica** el plazo según el artículo 22.1) vigente desde el 1º de abril de 2002, no solicitaron a la fecha de expedición del presente aviso que la comunicación de la solicitud internacional se realice de conformidad con la regla 93bis.1:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BW, BZ, CA, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KM, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LV, LY, MA, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, RS, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, TJ, TN, TR, TT, UA, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

De conformidad con la regla 47.1.c-bis)ii), esas oficinas aceptan el presente aviso como prueba determinante considerando que el Estado contratante para el cual esta oficina actúa en calidad de oficina designada, no exige al solicitante que provea una copia de la solicitud internacional, en virtud del artículo 22.

4. PLAZO para la apertura de la fase nacional

Para la(s) oficina(s) designada(s) o elegida(s) mencionadas anteriormente, el plazo aplicable para la apertura de la fase nacional será, **bajo reserva de lo estipulado en el parágrafo a continuación, de 30 meses** contando a partir de la fecha de prioridad.

En la práctica, en lo que concierne algunas oficinas designadas o elegidas mencionadas anteriormente, continuarán a aplicarse otros **plazos diferentes al de 30 meses**, por duraciones diferentes. Para obtener las actualizaciones regulares relacionadas con los plazos aplicables (30 o 31 meses u otro plazo), cada una de las oficinas, se debe remitir a la *Gaceta del PCT*, al boletín *PCT Newsletter* así como a los capítulos nacionales relevantes en el volumen II de la *Guía del Solicitante PCT*, accesibles en la página Web de la OMPI en la siguiente dirección: <http://www.wipo.int/pct/fr/index.html>.

El solicitante es el **único responsable** del respeto de todos los plazos relacionados anteriormente.

Oficina internacional de la OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Ginebra 20, Suiza	Funcionario autorizado Beate Giffo-Schmitt
Nº de telefax +41 22 338 82 70	Correo electrónico: pt03.pct@wipo.int

Formulario PCT/IB/338 (segundo aviso complementario) (enero de 2004)


GERMAN FONSECA CHABARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

138

PCT

PREMIER AVIS INFORMANT LE DÉPOSANT
DE LA COMMUNICATION DE LA DEMANDE
INTERNATIONALE (AUX OFFICES DÉSIGNÉS
QUI N'APPLIQUENT PAS LE DÉLAI DE
30 MOIS SELON L'ARTICLE 22.1))

(règle 47.1.c) du PCT)

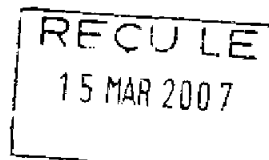
Date d'expédition (jour/mois/année)

01 mars 2007 (01.03.2007)

Numéro du dossier du déposant ou du mandataire
38232

Destinataire :

LES LABORATOIRES SERVIER
12, place de la Défense
F-92415 Courbevoie Cedex
FRANCE



AVIS IMPORTANT

Numéro de la demande internationale n°
PCT/FR2006/001831

Date du dépôt international (jour/mois/année)
27 juillet 2006 (27.07.2006)

Date de priorité (jour/mois/année)
28 juillet 2005 (28.07.2005)

Déposant

LES LABORATOIRES SERVIER etc

ATTENTION : Pour tout office désigné auquel le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1^{er} avril 2002 (30 mois à compter de la date de priorité) s'applique, se reporter au formulaire PCT/IB/308(Deuxième avis supplémentaire) (qui sera émis à bref délai après l'expiration du délai de 28 mois à compter de la date de priorité).

Il est notifié par la présente que l'office ou les offices désignés suivants – auxquels le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1^{er} avril 2002 ne s'applique pas – ont demandé que la communication de la demande internationale, prévue à l'article 20, soit effectuée conformément à la règle 93bis.1. Le Bureau international a adressé cette communication à la date indiquée ci-dessous :
01 février 2007 (01.02.2007)

CH

Conformément à la règle 47.1.c-bis)i), ces offices accepteront le présent avis comme preuve déterminante du fait que la communication de la demande internationale a bien été effectuée à la date d'expédition indiquée ci-dessus et il ne sera pas exigé du déposant qu'il fournisse une copie de la demande internationale à l'office ou aux offices désignés.

Les offices désignés suivants, auxquels le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1^{er} avril 2002 ne s'applique pas, n'ont pas demandé, à la date d'expédition du présent avis, que la communication de la demande internationale soit effectuée conformément à la règle 93bis.1 :

LU, SE, TZ, UG

Conformément à la règle 47.1.c-bis)ii), ces offices accepteront le présent avis comme preuve déterminante du fait que l'État contractant pour lequel cet office agit en tant qu'office désigné n'exige pas du déposant qu'il fournisse en vertu de l'article 22 une copie de la demande internationale.

DÉLAIS pour l'ouverture de la phase nationale

Pour le ou les offices désignés mentionnés ci-dessus et à moins qu'une demande d'examen préliminaire international ait été présentée avant l'expiration du délai de 19 mois à compter de la date de priorité (voir l'article 39.1)), le délai applicable pour l'ouverture de la phase nationale sera, sous réserve de ce qui est dit au paragraphe suivant, de 20 MOIS à compter de la date de priorité.

En pratique, des délais autres que celui de 20 mois continueront de s'appliquer, pour des durées diverses, en ce qui concerne certains offices désignés mentionnés ci-dessus. Pour obtenir les mises à jour régulières relatives aux délais applicables (20 ou 21 mois, ou autre délai), office par office, on se reportera à la Gazette du PCT, au bulletin PCT Newsletter ainsi qu'aux chapitres nationaux pertinents dans le volume II du Guide du déposant du PCT, accessibles sur le site Internet de l'OMPI à l'adresse suivante : <http://www.wipo.int/pct/fr/index.html>.

Le déposant est seul responsable du respect de tous les délais visés ci-dessus.

Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse

Fonctionnaire autorisé

Beate Giffo-Schmitt

Télécopieur +41 22 338 82 70

courriel : pt03.pct@wipo.int

Formule PCT/IB/308(Premier avis) (janvier 2004)

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

WO 2007/012761

PCT/FR2006/001831

[Sello de recibido el 15 de marzo de 2007]

Remitente: la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

PRIMER AVISO INFORMANDO
AL SOLICITANTE DE LA
COMUNICACIÓN DE LA
SOLICITUD INTERNACIONAL (A
LAS OFICINAS DESIGNADAS
QUE NO APLICAN EL PLAZO DE
30 MESES SEGÚN EL
ARTÍCULO 22.1)
(regla 47.1.c) del PCT)

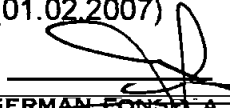
Destinatario:

LES LABORATOIRES SERVIER
12, place de La Défense
F-92415 Courbevoie Cedex
FRANCE

Fecha de expedición (día/mes/año) 01 de marzo de 2007 (01.03.2007)		
Referencia del expediente del solicitante o del mandatario 38232		AVISO IMPORTANTE
Solicitud internacional n° PCT/FR2006/001831	Fecha de la radicación internacional (día/mes/año) 27 de julio de 2006 (27.07.2006)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 28 de julio de 2005 (28.07.2005)
Solicitante LES LABORATOIRES SERVIER etc		

- Atención:** todas las oficinas designadas deben, para las cuales **aplica** el plazo según el artículo 22.1) vigente desde el 1° de abril de 2002 (30 meses contados a partir de la fecha de prioridad), remitirse al formulario PCT/IB/308 (segundo aviso complementario) (el cual será expedido con la mayor brevedad).
- Se notifica por medio de la presente que la(s) siguiente(s) oficina(s) designada(s) –para las cuales **no aplica** el plazo según el artículo 22.1) vigente desde el 1° de abril de 2002, solicitaron que la comunicación de la solicitud internacional, prevista en el artículo 20, se realice de conformidad con la regla 93bis.1. La oficina internacional remitió esta comunicación en la fecha indicada a continuación: febrero 1° de 2007 (01.02.2007)

CH


GERMAN FONSECA CHAPARRO

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL

ESPAÑOL - FRANCÉS - ESPAÑOL

RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110

DICIEMBRE 12 DE 2003

De conformidad con la regla 47.1.c-*bis*i), esas oficinas aceptan el presente aviso como prueba determinante considerando que la comunicación de la solicitud internacional fue realizada efectivamente en la fecha de expedición indicada anteriormente, y no se exigirá del solicitante que provea una copia de la solicitud internacional a la(s) oficina(s) designada(s).

3. La(s) siguiente(s) oficina(s) designada(s) –para las cuales **no aplica** el plazo según el artículo 22.1) vigente desde el 1º de abril de 2002, no solicitaron a la fecha de expedición del presente aviso que la comunicación de la solicitud internacional se realice de conformidad con la regla 93*bis*.1:

LU, SE, TZ, UG

De conformidad con la regla 47.1.c-*bis*ii), esas oficinas aceptan el presente aviso como prueba determinante considerando que el Estado contratante para el cual esta oficina actúa en calidad de oficina designada, no exige al solicitante que provea una copia de la solicitud internacional, en virtud del artículo 22.

4. PLAZO para la apertura de la fase nacional

Para la(s) oficina(s) designada(s) o elegida(s) mencionadas anteriormente, y a menos que una demanda de examen internacional preliminar haya sido presentada antes de la expiración del plazo de 19 meses contados a partir de la fecha de prioridad (ver el artículo 39.1)), el plazo aplicable para la apertura de la fase nacional será, **bajo reserva de lo estipulado en el parágrafo a continuación, de 20 meses** contando a partir de la fecha de prioridad.

En la práctica, en lo que concierne algunas oficinas designadas mencionadas anteriormente, continuarán a aplicarse otros **plazos diferentes al de 20 meses**, por duraciones diferentes. Para obtener las actualizaciones regulares relacionadas con los plazos aplicables (20 o 21 meses u otro plazo), cada una de las oficinas se debe remitir a la *Gaceta del PCT*, al boletín *PCT Newsletter* así como a los capítulos nacionales relevantes en el volumen II de la *Guía del Solicitante PCT*, accesibles en la página Web de la OMPI en la siguiente dirección: <http://www.wipo.int/pct/fr/index.html>.

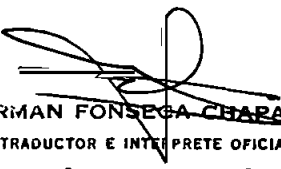
El solicitante es el **único responsable** del respeto de todos los plazos relacionados anteriormente.

Oficina internacional de la OMPI
34, chemin des Colombettes

Funcionario autorizado

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

1211 Ginebra 20, Suiza	Beate Giffo-Schmitt
Nº de telefax +41 22 338 82 70	Correo electrónico: pt03.pct@wipo.int


GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

REÇU LE
20 NOV 2006

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 38232	POUR SUITE À DONNER voir le formulaire PCT/ISA/220 et, le cas échéant, le point 5 ci-après.	
Demande internationale n° PCT/FR2006/001831	Date du dépôt international (jour/mois/année) 27/07/2006	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 28/07/2005
Déposant LES LABORATOIRES SERVIER		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 5 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. **Base du rapport**

a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base

- ☒ de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée
☐ d'une traduction de la demande internationale dans la langue suivante _____, qui est la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (règles 12.3.a) et 23.1.b))

b. ☐ En ce qui concerne la ou les **séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale, (le cas échéant), voir le cadre n° I.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre n° II).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre n° III).

4. En ce qui concerne le **titre**,

- ☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant
☐ le texte a été établi par l'administration chargée de la recherche internationale et a la teneur suivante:

5. En ce qui concerne l'**abrégé**,

- ☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant
☐ le texte, reproduit dans le cadre n° IV, a été établi par l'administration chargée de la recherche internationale conformément à la règle 38.2(b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration chargée de la recherche internationale dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

6. En ce qui concerne les **dessins**,

- a. La figure **des dessins** à publier avec l'abrégé est la figure n° _____
☐ proposée par le déposant
☐ proposée par l'administration chargée de la recherche internationale, parce que le déposant n'a pas proposé de figure
☐ proposée par l'administration chargée de la recherche internationale, parce que cette figure caractérise mieux l'invention
- b. ☐ Aucune des figures n'est publiée avec l'abrégé

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. C07D213/74 A61K31/44

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 1 170 281 A (LES LABORATOIRES SERVIER) 9 janvier 2002 (2002-01-09) page 1, alinéa 2 revendication 1	1, 10
A	WO 01/70733 A (SUNTORY LIMITED; IMOTO, MASAHIRO; IWANAMI, TATSUYA; AKABANE, MINAKO; T) 27 septembre 2001 (2001-09-27) page 1, alinéa 1 revendication 1	1, 10
A	WO 00/75110 A (TARGACEPT, INC; DULL, MAURICE, DULL; MILLER, CRAIG, HARRISON; CALDWELL) 14 décembre 2000 (2000-12-14) page 1, alinéa 1 revendication 1	1, 10
	----- -/--	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

13 novembre 2006

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

20/11/2006

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Fanni, Stefano

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 01/87288 A (INSPIRE PHARMACEUTICALS, INC; YERXA, BENJAMIN, R) 22 novembre 2001 (2001-11-22) page 1, alinéa 1 revendication 1 -----	1,10
A	WO 99/21834 A (NEUROSEARCH A/S; PETERS, DAN; OLSEN, GUNNAR, M; NIELSEN, SIMON, FELDBA) 6 mai 1999 (1999-05-06) page 1, alinéa 1 revendication 1 -----	1,10

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

145
Demande internationale n°

PCT/FR2006/001831

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 1170281	A	09-01-2002	AT 313524 T	15-01-2006
			AU 777733 B2	28-10-2004
			AU 5407501 A	14-02-2002
			BR 0102587 A	28-05-2002
			CA 2351833 A1	27-12-2001
			CN 1330067 A	09-01-2002
			DE 60115997 T2	26-10-2006
			DK 1170281 T3	01-05-2006
			EA 5185 B1	30-12-2004
			ES 2254344 T3	16-06-2006
			FR 2810664 A1	28-12-2001
			HK 1041605 A1	03-06-2005
			HU 0102631 A2	29-05-2002
			JP 3720735 B2	30-11-2005
			JP 2002069046 A	08-03-2002
			JP 2005314431 A	10-11-2005
			MX PA01006586 A	20-03-2002
			NO 20013206 A	28-12-2001
			NZ 512605 A	28-09-2001
			PL 348325 A1	02-01-2002
			US 2002022643 A1	21-02-2002
			ZA 200105300 A	11-01-2002
WO 0170733	A	27-09-2001	AU 781064 B2	05-05-2005
			AU 3954501 A	03-10-2001
			CA 2364268 A1	27-09-2001
			CN 1636154 A	06-07-2005
			EP 1218371 A2	03-07-2002
			JP 2001261652 A	26-09-2001
			US 2003078259 A1	24-04-2003
WO 0075110	A	14-12-2000	AU 5326100 A	28-12-2000
			CA 2376061 A1	14-12-2000
			EP 1185514 A1	13-03-2002
			JP 2003501416 T	14-01-2003
WO 0187288	A	22-11-2001	AU 6183501 A	26-11-2001
			EP 1253916 A1	06-11-2002
			JP 2003533475 T	11-11-2003
			US 6448276 B1	10-09-2002
WO 9921834	A	06-05-1999	AT 278670 T	15-10-2004
			AU 744539 B2	28-02-2002
			AU 9736898 A	17-05-1999
			BR 9813279 A	22-08-2000
			CA 2306093 A1	06-05-1999
			CN 1131211 C	17-12-2003
			DE 69826883 D1	11-11-2004
			DE 69826883 T2	03-02-2005
			EE 200000178 A	16-04-2001
			EP 1027336 A1	16-08-2000
			ES 2230723 T3	01-05-2005
			HK 1031378 A1	23-04-2004
			HU 0100426 A2	28-02-2002
			IS 5420 A	28-03-2000
			JP 2001521025 T	06-11-2001
			NO 20002132 A	26-04-2000
			NZ 503520 A	28-08-2002

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

146
Demande internationale n°

PCT/FR2006/001831

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9921834	A	PL 340224 A1	15-01-2001
		PT 1027336 T	31-01-2005
		RU 2205179 C2	27-05-2003
		SK 6142000 A3	12-09-2000
		TR 200001171 T2	23-10-2000

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo 18 y Reglas 43 y 44 del PCT)

[Sello: Recibido el 20 de noviembre de 2006]

Referencia del expediente del solicitante o del mandatario	TRAMITE A SEGUIR ver el Formulario PCT/ISA/220 y, el caso dado, el punto 5 a continuación.	
Solicitud internacional nº PCT/FR2006/001831	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 27/07/2006	Fecha de prioridad (la más antigua) (día/mes/año) 28/07/2005
Solicitante LES LABORATOIRES SERVIER		

El presente informe de búsqueda internacional, elaborado por la Administración encargada de la búsqueda internacional, se transmite al solicitante, de conformidad con el Artículo 18. Se remite una copia del mismo a la Oficina Internacional.

Este informe de búsqueda internacional comprende un total de 5 hojas.

- ☐ Se acompaña de una copia de cada uno de los documentos relacionados con el estado de la técnica citada en el informe.

1. Base del informe

- a. En lo que se refiere al **idioma**, la búsqueda internacional se ha realizado sobre la base de :
- ☒ la solicitud internacional en el idioma en la que se presentó
- ☐ una traducción de la solicitud internacional en el siguiente idioma _____ que es el idioma de una traducción proporcionada para los fines de la búsqueda internacional (Reglas 12.3.a) y 23.1.b))


GERMAN FONSECA CHABARRO
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
 ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
 RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
 DICIEMBRE 12 DE 2003

- b. ☐ En lo que se refiere a la o las **secuencias de nucleótidos o de aminoácidos** divulgadas en la solicitud internacional (si aplica), ver el recuadro nºI.
2. ☐ **Se estima que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de una búsqueda** (ver el recuadro nºII).
3. ☐ **Hay ausencia de unidad de invención** (ver el recuadro nºIII).
4. Con respecto al **título**,
- ☒ el texto se aprueba tal como fue remitido por el solicitante.
 - ☐ el texto fue establecido por la Administración encargada de la búsqueda internacional con la siguiente redacción:

[ESPACIO EN BLANCO]

5. Con respecto al **resumen**,
- ☒ el texto se aprueba tal como fue remitido por el solicitante.
 - ☐ el texto reproducido en el recuadro nºIV) ha sido establecido por la Administración encargada de la búsqueda internacional de conformidad con la regla 38.2(b). El solicitante puede presentar observaciones a la Administración encargada de la búsqueda internacional en un plazo de un mes contado a partir de la fecha de expedición del presente informe de búsqueda internacional.
6. Con respecto a los **dibujos**,
- a. La figura de los **dibujos** a publicar junto con el resumen es la Figura nº__
- ☐ propuesta por el solicitante.
 - ☐ propuesta por la Administración encargada de la búsqueda internacional, por no haber propuesto el solicitante ninguna figura.
 - ☐ propuesta por la Administración encargada de la búsqueda internacional, por caracterizar mejor esta figura, la invención.
- b. ☐ No se publica ninguna de las figuras con el resumen.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/FR2006/001831

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

INV. C07D213/74 A61K31/44

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D

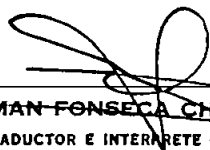
Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que dichos documentos forman parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Identificación de los documentos señalados, con la indicación de pasajes relevantes, si aplica.	Nº de las reivindicaciones relacionadas
A	EP 1 170 281 ^a (LES LABORATOIRES SERVIER) 9 de enero de 2002 (2002-01-09) Página 1, párrafo2 Reivindicación 1	1,10
A	WO 01/70733 A (SUNTORY LIMITED; IMOTO, MASAHIRO; IWANAMI, TATSUYA; AKABANE, MINAKO;T) 27 de septiembre de 2001 (2001-09-27) Página 1, párrafo 1 Reivindicación 1	1,10


GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

A	WO 00/75110 A (TARGACEPT, INC; DULL, MAURICE, DULL; MILLER, CRAIG, HARRISON; CALDWELL) 14 de diciembre de 2000 (2000-12-14) página 1, párrafo 1 reivindicación 1 ----- - /--	1,10
☒ Ver la continuación del recuadro C para la totalidad de la lista de los documentos ☐ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo		
* Categorías especiales de documentos citados: "A" documento que define el estado general de la técnica, no considerado como particularmente relevante. "E" documento anterior, pero publicado en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. "L" documento que puede arrojar una duda sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada). "O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio. "P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. "T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad y que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención. "X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento considerado aisladamente.		

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto de la profesión.	
"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.	
Fecha en la que concluyó efectivamente la búsqueda internacional. 13 de noviembre de 2006	Fecha de expedición del presente informe de búsqueda internacional 20/11/2006
Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional Oficina Europea de Patentes, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70)340-2040, Tx 31 651 epo nl, Fax: (+31-70)340-3016	Funcionario autorizado Fanni, Stefano

152

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/FR2006/001831

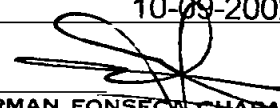
C (continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Identificación de los documentos señalados, con la indicación de pasajes relevantes, si aplica.	Nº de las reivindicaciones relacionadas
A	WO 01/87288 A (INSPIRE PHARMACEUTICALS, INC ; YERXA, BENJAMIN, R) 22 de noviembre de 2001 (2001-11-22) Página 1, párrafo 1 Reivindicación 1	1,10
A	----- WO 99/21834 A (NEUROSEARCH A/S; PETERS, DAN; OLSEN, GUNNAR, M; NIELSEN, SIMON, FELDBA) 6 de mayo de 1999 (1999-05- 06) página 1, párrafo 1 reivindicación 1	1,10
A	-----	1,10

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
 Información relacionada con los miembros de
 Familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/FR2006/001831

Documento de patente señalado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patente(s)		Fecha de publicación
EP 1170281 A	09-01-2002	AT	313524 T	15-01-2006
		AU	777733 B2	28-10-2004
		AU	5407501 A	14-02-2002
		BR	0102587 A	28-05-2002
		CA	2351833 A1	27-12-2001
		CN	1330067 A	09-01-2002
		DE	60115997 T2	26-10-2006
		DK	1170281 T3	01-05-2006
		EA	5185 B1	30-12-2004
		ES	2254344 T3	16-06-2006
		FR	2810664 A1	28-12-2001
		HK	1041605 A1	03-06-2005
		HU	0102631 A2	29-05-2005
		JP	3720735 B2	30-11-2005
		JP	2002069046 A	08-03-2002
		JP	2005314431 A	10-11-2005
		MX	PA01006586 A	20-03-2002
		NO	20013206 A	28-12-2001
		NZ	512605 A	28-09-2001
		PL	348325 A1	02-01-2002
		US	2002022643 A1	21-02-2002
		ZA	200105300 A	11-01-2002
WO 0170733 A	27-09-2001	AU	781064 B2	05-05-2005
		AU	3954501 A	03-10-2001
		CA	2364268 A1	27-09-2001
		CN	1636154 A	06-07-2005
		EP	1218371 A2	03-07-2002
		JP	2001261652 A	26-09-2001
		US	2003078259 A1	24-04-2003
WO 0075110 A	14-12-2000	AU	5326100 A	28-12-2000
		CA	2376061 A1	14-12-2000
		EP	1185514 A1	13-03-2002
		JP	2003501416 T	14-01-2003
WO 0187288 A	22-11-2001	AU	6183501 A	26-11-2001
		EP	1253916 A1	06-11-2002
		JP	2003533475 T	11-11-2003
		US	6448276 B1	10-09-2002


 ERMAN FONSECA CHAPARRO

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL

ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL

RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110

DICIEMBRE 12 DE 2003

WO 9921834 A	06-05-1999	AT	278670	T	15-10-2004
		AU	744539	B2	28-02-2002
		AU	9736898	A	17-05-1999
		BR	9813279	A	22-08-2000
		CA	2306093	A1	06-05-1999
		CN	1131211	C	17-12-2003
		DE	69826883	D1	11-11-2004
		DE	69826883	T2	03-02-2005
		EE	200000178	A	16-04-2001
		EP	1027336	A1	16-08-2000
		ES	2230723	T3	01-05-2005
		HK	1031378	A1	23-04-2004
		HU	0100426	A2	28-02-2002
		IS	5420	A	28-03-2000
		JP	2001521025	T	06-11-2001
		NO	20002132	A	26-04-2000
		NZ	503520	A	28-08-2002


GERMAN FONSECA CHAPARRO
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
 ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
 RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
 DICIEMBRE 12 DE 2003

155

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
 Información relacionada con los miembros de
 Familias de patentes

Solicitud internacional nº
 PCT/FR2006/001831

Documento de patente señalado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patente(s)	Fecha de publicación
WO 9921834 A		PL 340224 A1	15-01-2001
		PT 1027336 T	31-01-2005
		RU 2205179 C2	27-05-2003
		SK 6142000 A3	12-09-2000
		TR 200001171 T2	23-10-2000

GERMAN FONSECA CHAPARRO

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL

ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL

RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110

DICIEMBRE 12 DE 2003

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

VERSION CORRIGÉE

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
1 février 2007 (01.02.2007)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2007/012761 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 213/74 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2006/001831

(22) Date de dépôt international : 27 juillet 2006 (27.07.2006)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0508032 28 juillet 2005 (28.07.2005) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : LES
LABORATOIRES SERVIER [FR/FR]; 12, place de la
Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : GOLD-
STEIN, Solo [BE/FR]; 56, rue des Moulineaux, F-92150
Suresnes (FR). GUILLONNEAU, Claude [FR/FR]; 21,
rue des Bergères, F-92140 Clamart (FR). CHARTON,

Yves [FR/FR]; 9, allée Esterel, F-92330 Sceaux (FR).
LOCKHART, Brian [IE/FR]; 1, résidence La Trouée,
F-78810 Feucherolles (FR). LESTAGE, Pierre [FR/FR];
9, allée de la Grande Terre, F-78170 La Celle St Cloud
(FR).

(74) Mandataire : LES LABORATOIRES SERVIER; 12,
place de la Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

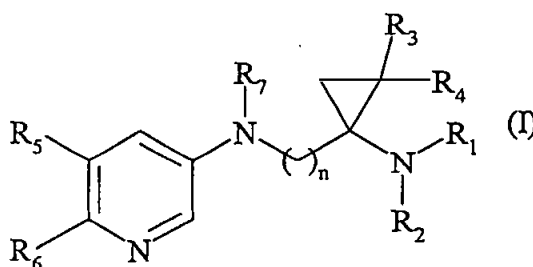
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ,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

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: NOVEL POLYSUBSTITUTED 1,1-PYRIDINYL AMINOCYCLOPROPANAMINE DERIVATIVES, METHOD FOR
PREPARING SAME AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre : NOUVEAUX COMPOSES 1,1-PYRIDINYL AMINOCYCLOPROPANAMINES POLYSUBSTITUEES, LEUR PRO-
CEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT



(57) Abstract: The invention concerns compounds of formula (I), wherein: n represents an integer between 1 and 6 inclusively; R₁ and R₂ represent a hydrogen atom a (C₁-C₆) alkyl or (C₁-C₆) arylalkyl group; R₃ and R₄ represent a hydrogen atom, a (C₁-C₆) alkyl group; R₅ and R₆ represent a hydrogen atom, a (C₁-C₆) alkyl group, halogen, hydroxy, (C₁-C₆) alkoxy, cyano, nitro, (C₂-C₆) acyl, (C₁-C₆) alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆) trihalogenoalkyl, (C₁-C₆) trihalogenoalkoxy or amino optionally substituted; R₇ represents a hydrogen atom, a (C₁-C₆) alkyl group or arylalkyl. The invention is useful for preparing medicines.

(57) Abrégé : Composés de formule (I) : dans laquelle : n représente un nombre entier compris entre 1 et 6 inclus, R₁ et R₂ représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) ou arylalkyle (C₁-C₆), R₃ et R₄ représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆), R₅ et R₆ représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆), halogène, hydroxy, alkoxy (C₁-C₆), cyano, nitro, acyle (C₂-C₆), alkoxy-carbonyle (C₁-C₆), trihalogénoalkyle (C₁-C₆), trihalogénoalkoxy (C₁-C₆) ou amino éventuellement substitués, R₇ représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) ou arylalkyle. Médicaments.

**NOUVEAUX COMPOSES 1,1-PYRIDINYLAMINO-
CYCLOPROPANAMINES POLYSUBSTITUES,
LEUR PROCEDE DE PREPARATION
ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT**

La présente invention concerne de nouveaux composés 1,1-pyridinylamino-cyclopropanamines polysubstitués, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Les composés de la présente invention sont particulièrement intéressants d'un point de vue pharmacologique pour leur interaction spécifique avec les récepteurs nicotiniques centraux de type $\alpha 4\beta 2$, trouvant leur application dans le traitement des neuropathologies associées au vieillissement cérébral, des troubles de l'humeur, de la douleur et du sevrage tabagique.

Le vieillissement de la population par augmentation de l'espérance de vie à la naissance a entraîné parallèlement un large accroissement de l'incidence des neuropathologies liées à l'âge et notamment de la maladie d'Alzheimer. Les principales manifestations cliniques du vieillissement cérébral et surtout des neuropathologies liées à l'âge, sont les déficits des fonctions mnésiques et cognitives qui peuvent conduire à la démence. Il est largement démontré que parmi les différents neurotransmetteurs, l'acétylcholine tient une place prépondérante dans les fonctions de mémoire et que les voies neuronales cholinergiques sont dramatiquement détruites lors de certaines maladies neurodégénératives ou en déficit d'activation lors du vieillissement cérébral. C'est pourquoi, de nombreuses approches thérapeutiques ont visé à empêcher la destruction du neuromédiateur *via* l'inhibition de l'acétylcholine-estérase ou ont cherché à se substituer au neuromédiateur déficitaire. Dans ce dernier cas, les agonistes cholinergiques proposés ont été de type muscarinique, spécifiques pour les récepteurs post-synaptiques M1.

Récemment, il a été montré que l'atteinte cholinergique liée à la maladie d'Alzheimer touchait davantage les neurones portant les récepteurs nicotiniques que ceux portant les récepteurs muscariniques (Schroder et Coll., « Alzheimer disease : therapeutic strategies », Birkhauser Boston, 1994, 181-185). De plus, de nombreuses études ont démontré que la

nicotine possède des propriétés facilitatrices de la mémoire (Prog. Neuropsychopharmacol., 1992, 16, 181-191) et que ces propriétés s'exercent tout autant sur les fonctions mnésiques (Psychopharmacol., 1996, 123, 88-97) que sur les facultés d'attention et de vigilance (Psychopharmacol., 1995, 118, 195-205). Par ailleurs, la nicotine exerce des effets neuroprotecteurs vis-à-vis d'agents excitotoxiques tel que le glutamate (Brain Res., 1994, 644, 181-187).

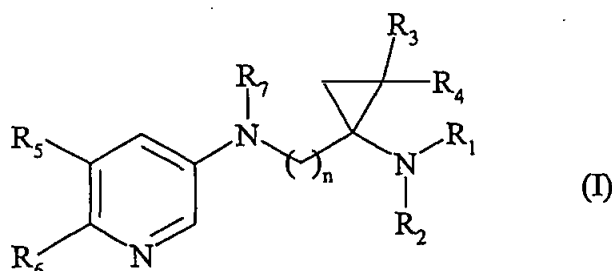
L'ensemble de ces données est très probablement à relier avec les études épidémiologiques qui ont montré une moindre incidence de maladie d'Alzheimer ou de Parkinson chez les sujets fumeurs. De plus, plusieurs études ont montré l'intérêt de la nicotine dans le traitement des troubles de l'humeur tels que les états dépressifs, anxieux ou schizophréniques. Enfin, il a été montré que la nicotine possède des propriétés antalgiques. L'ensemble des propriétés thérapeutiques de la nicotine, ainsi que celles décrites pour d'autres agents nicotiniques, est sous tendu par une activité vis-à-vis de récepteurs centraux qui diffèrent structurellement et pharmacologiquement des récepteurs périphériques (muscle et ganglion). Les récepteurs centraux de type $\alpha 4 \beta 2$ sont les plus représentés dans le système nerveux central et ont été impliqués dans la plupart des effets thérapeutiques de la nicotine (Life Sci., 1995, 56, 545-570).

Plusieurs documents tels que Synlett., 1999, 7, 1053-1054 ; J. Med. Chem, 1985, 28(12), 1953-1957 et 1980, 23(3), 339-341 ; 1970, 13(5), 820-826 ; 1972, 15(10), 1003-1006 ; J. Am. Chem. Soc., 1987, 109(13), 4036-4046, ou quelques brevets ou demandes de brevets comme DE 36 08 727, EP 124 208 ou WO 94/10158 décrivent et revendiquent des composés comportant un motif cyclopropanique 1,1 ou 1,2-disubstitué. Aucune de ces références ne décrivent ou ne suggèrent pour ces composés une activité pharmacologique spécifique vis-à-vis des récepteurs nicotiniques et plus particulièrement vis-à-vis des récepteurs nicotiniques centraux de type $\alpha 4 \beta 2$, propriété originale des composés décrits par la Demanderesse. La demande de brevet EP 1 170 281 décrit des composés cyclopropaniques 1,1 et 1,2-disubstitués qui sont des ligands nicotiniques.

Les composés de la présente invention sont donc nouveaux et constituent de puissants ligands nicotiniques sélectifs du sous-type réceptoriel $\alpha 4 \beta 2$ central. De ce fait, ils sont

utiles dans le traitement des déficits de mémoire associés au vieillissement cérébral et aux maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Pick, la maladie de Korsakoff et les démences frontales et sous-corticales, ainsi que pour le traitement des troubles de l'humeur, du syndrome de Tourette, du syndrome d'hyperactivité avec déficits attentionnels, du sevrage tabagique et de la douleur.

Plus particulièrement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

n représente un nombre entier compris entre 1 et 6 inclus,

R₁ et R₂, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

R₃ et R₄, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

R₅ et R₆, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, halogène, hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cyano, nitro, acyle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxycarbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou amino éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

R₇ représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

par groupement aryle, on comprend un groupement phényle, biphényle, naphthyle, dihydronaphthyle, tétrahydronaphthyle, indanyle et indényle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy, cyano, nitro, alkoxy

(C₁-C₆) linéaire ou ramifié, acyle (C₂-C₇) linéaire ou ramifié, alkoxy-carbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, et amino éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié.

Des composés préférés de l'invention sont les composés pour lesquels n est un entier prenant la valeur 1.

Les substituants R₁ et R₂ préférés selon l'invention sont l'atome d'hydrogène et le groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié.

Encore plus préférentiellement, les substituants R₁ et R₂ préférés selon l'invention sont l'atome d'hydrogène et le groupement méthyle.

Les substituants R₃ et R₄ préférés selon l'invention sont l'atome d'hydrogène.

Les substituants R₅ et R₆ préférés selon l'invention sont l'atome d'hydrogène, le groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié et l'atome d'halogène.

D'une façon avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés pour lesquels R₅ représente un atome d'hydrogène et R₆ représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou un atome d'halogène.

D'une façon encore plus avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés pour lesquels R₅ représente un atome d'hydrogène et R₆ représente un groupement méthyle ou un atome d'halogène.

Le substituant R₇ préféré selon l'invention est l'atome d'hydrogène et le groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié.

D'une façon avantageuse, le substituant R₇ préféré selon l'invention est l'atome d'hydrogène et le groupement méthyle.

D'une façon particulièrement avantageuse, les composés préférés de l'invention sont le :

N-{[1-(méthylamino)cyclopropyl]méthyl}pyridin-3-amine

N-méthyl-*N*-{[1-(méthylamino)cyclopropyl]méthyl}pyridin-3-amine

N-[(1-aminocyclopropyl)méthyl]pyridin-3-amine

N-{[1-(diméthylamino)cyclopropyl]méthyl}pyridin-3-amine

N-[(1-aminocyclopropyl)méthyl]-*N*-méthylpyridin-3-amine

N-{[1-(diméthylamino)cyclopropyl]méthyl}-*N*-méthylpyridin-3-amine

6-chloro-*N*-{[1-(méthylamino)cyclopropyl]méthyl}pyridin-3-amine

6-chloro-*N*-méthyl-*N*-{[1-(méthylamino)cyclopropyl]méthyl}pyridin-3-amine

6-bromo-*N*-{[1-(méthylamino)cyclopropyl]méthyl}pyridin-3-amine

6-bromo-*N*-méthyl-*N*-{[1-(méthylamino)cyclopropyl]méthyl}pyridin-3-amine

6-méthyl-*N*-{[1-(méthylamino)cyclopropyl]méthyl}pyridin-3-amine

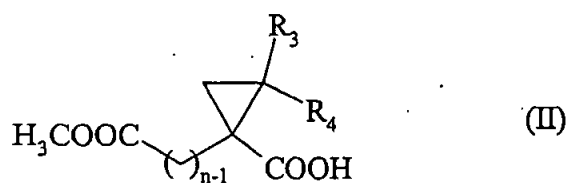
N,6-diméthyl-*N*-{[1-(méthylamino)cyclopropyl]méthyl}pyridin-3-amine

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, oxalique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

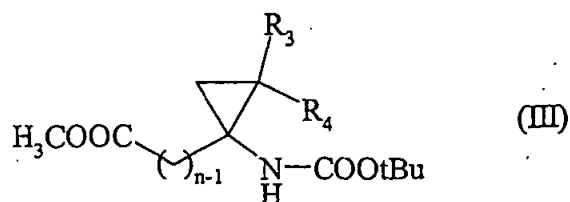
Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tertbutylamine, etc...

Les énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable des composés préférés font partie intégrante de l'invention.

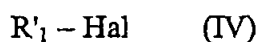
La présente invention concerne également le procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce qu'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



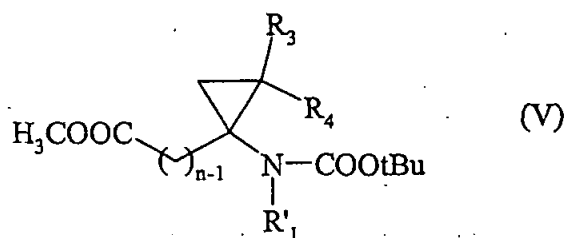
dans lequel R_3 , R_4 et n sont tels que définis dans la formule (I),
composés de formule (II) qui sont mis à réagir avec du diphénylphosphoryle azide en présence de triéthylamine dans du toluène suivi d'addition de tert-butanol pour conduire aux composés de formule (III) :



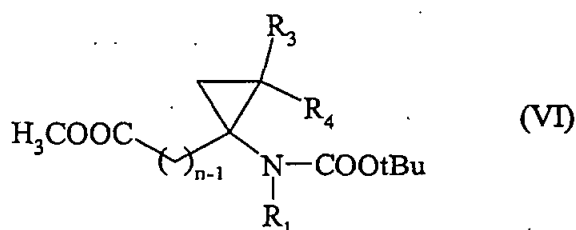
dans laquelle R_3 , R_4 et n sont tels que définis précédemment, composés de formule (III) qui sont mis à réagir avec un composé de formule (IV) :



dans lequel Hal représente un atome d'halogène et R'_1 représente un groupement choisi parmi alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié et arylalkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, en présence d'une base dans un solvant anhydre pour conduire aux composés de formule (V) :

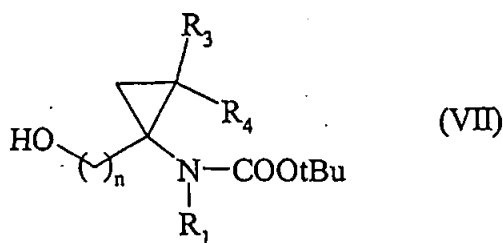


dans laquelle R_3 , R_4 , n et R'_1 sont tels que définis précédemment,
les composés de formules (III) et (V) formant les composés de formule (VI) :

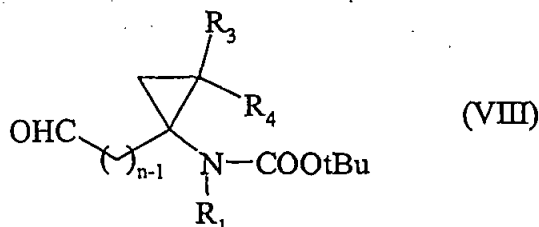


dans laquelle R_3 , R_4 et n sont tels que définis précédemment et R_1 est tel que défini dans la formule (I),
composés de formule (VI) qui sont mis en présence d'un agent réducteur pour conduire aux composés de formule (VII) :

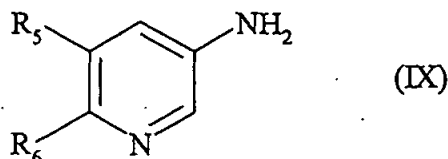
- 7 -



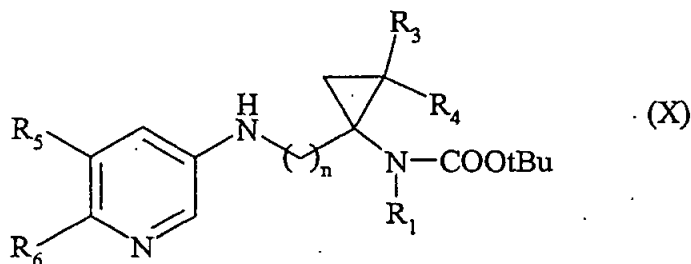
dans laquelle R_3 , R_4 , n et R_1 sont tels que définis précédemment,
composés de formule (VII) qui sont soumis à l'action d'un agent oxydant classique de la
synthèse organique pour conduire aux composés de formule (VIII) :



dans laquelle R_3 , R_4 , n et R_1 sont tels que définis précédemment,
composés de formule (VIII) qui sont mis à réagir avec un composé de formule (IX) :



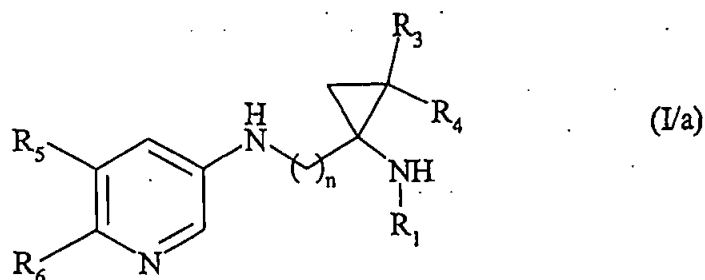
dans laquelle R_5 et R_6 sont tels que définis dans la formule (I), en présence de
triacétoxyborohydrure de sodium pour conduire aux composés de formule (X) :



dans laquelle R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , n et R_1 sont tels que définis précédemment,
composés de formule (X) qui sont :

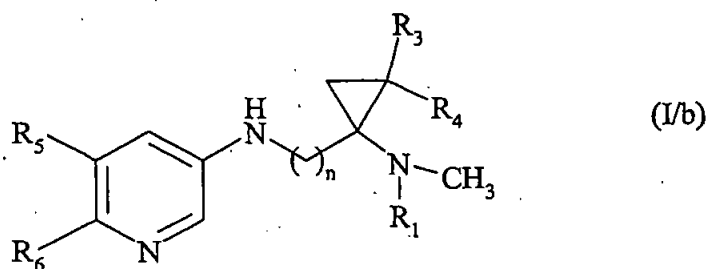
- soit mis en présence d'un acide dans le dioxane pour conduire aux composés de
formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :

- 8 -



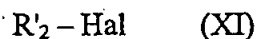
dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et n sont tels que définis précédemment, composés de formule (I/a) qui sont :

- soit mis en présence de formol et d'acide formique pour conduire aux composés de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :

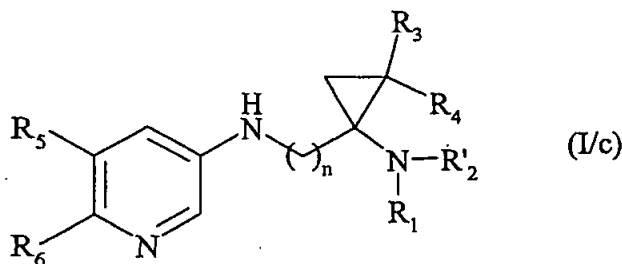


dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et n sont tels que définis précédemment,

- soit mis à réagir avec un composé de formule (XI) :



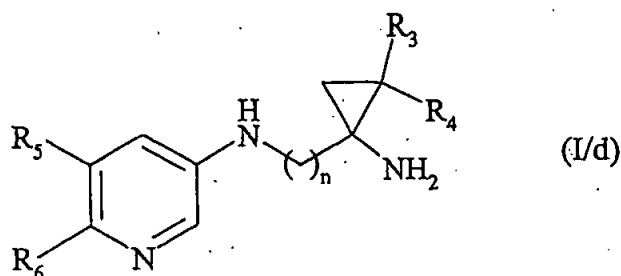
dans laquelle Hal est tel que défini précédemment et R'_2 représente un groupement choisi parmi alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié et arylalkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, en présence d'une base dans un solvant anhydre pour conduire aux composés de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :



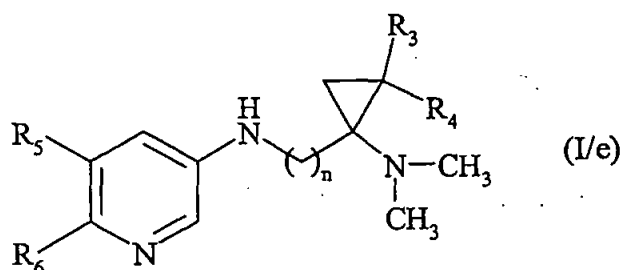
dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , n et R'_2 sont tels que définis précédemment,

- soit, lorsque R_1 représente un groupement benzyl, mis en présence d'acide chlorhydrique et de palladium sur charbon, pour conduire aux composés de formule (I/d), cas particulier des composés de formule (I) :

- 9 -

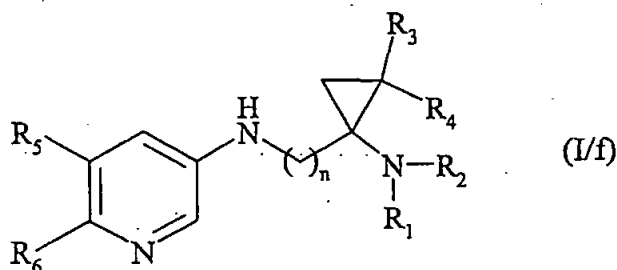


dans laquelle R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et n sont tels que définis précédemment,
composés de formule (I/d) qui sont traités par de l'acide formique et une solution aqueuse
de formaldéhyde pour conduire aux composés de formule (I/e), cas particulier des
composés de formule (I) :



dans laquelle R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et n sont tels que définis précédemment,

composés de formules (I/b), (I/c), (I/d) et (I/e) formant les composés de formule (I/f), cas
particulier des composés de formule (I) :

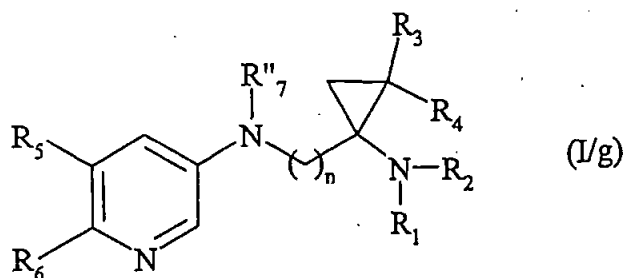


dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et n sont tels que définis précédemment,

composés de formule (I/f) qui sont mis à réagir avec un composé de formule (XII) :

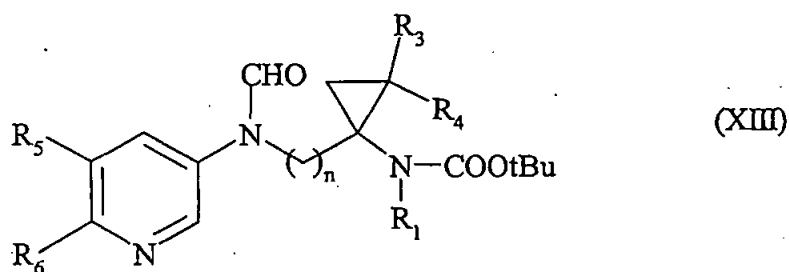


dans laquelle R'_7 représente un groupement choisi parmi alkyle (C_1 - C_5) linéaire ou ramifié
et arylalkyle (C_1 - C_5) linéaire ou ramifié, en présence d'un agent de couplage, suivi d'une
réduction de l'amide, pour conduire aux composés de formule (I/g), cas particulier des
composés de formule (I) :

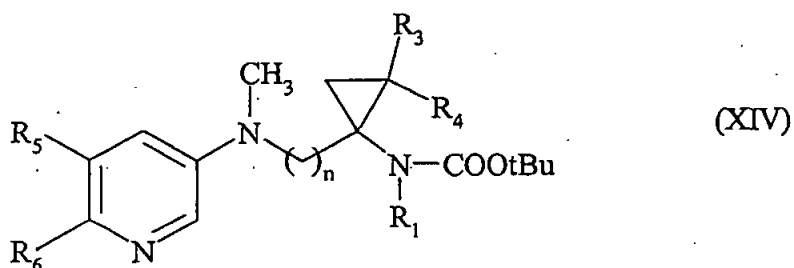


dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et n sont tels que définis précédemment, et R''_7 représente un groupement choisi parmi alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié et arylalkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,

- soit mis en présence de carbonyldiimidazole et d'acide formique dans la diméthylformamide pour conduire aux composés de formule (XIII) :

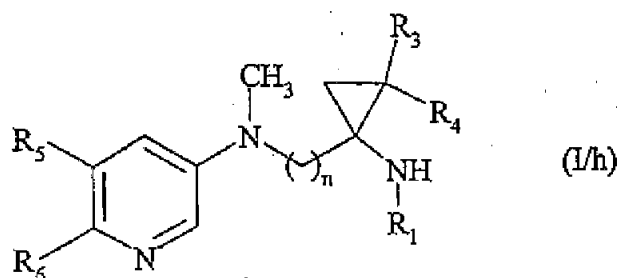


dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et n sont tels que définis précédemment, composés de formule (XIII) qui sont mis à réagir avec du boraneméthylsulfure complexe dans du tétrahydrofurane pour conduire aux composés de formule (XIV) :

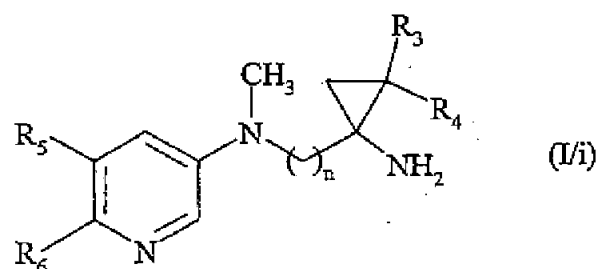


dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et n sont tels que définis précédemment,

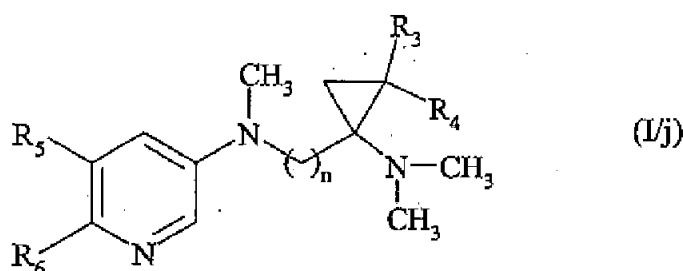
composés de formule (XIV) qui sont soumis aux mêmes conditions de réaction que les composés de formule (X), action de l'acide dans le dioxane pour conduire aux composés de formule (I/h), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et n sont tels que définis précédemment, composés de formule (I/h) qui sont soumis aux mêmes conditions de réaction que les composés de formule (I/a) lorsque R_1 représente un groupement benzyl, pour conduire aux composés de formule (I/i), cas particuliers des composés de formule (I) :



dans laquelle R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et n sont tels que définis précédemment, composés de formule (I/i) qui sont soumis aux mêmes conditions de réaction que les composés de formule (I/d), pour conduire aux composés de formule (I/j), cas particuliers des composés de formule (I) :



dans laquelle R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et n sont tels que définis précédemment,

l'ensemble des composés de formules (I/a) à (I/j) formant l'ensemble des composés de l'invention qui sont purifiés, le cas échéant, selon des techniques classiques de purification, qui peuvent être séparés en leurs différents isomères, selon une technique classique de séparation et qui sont transformés, le cas échéant, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de formules (II), (IV), (IX), (XI) et (XII) sont soit des produits commerciaux, soit obtenus selon des méthodes classiques de la synthèse organique, bien

connus de l'homme de l'art.

D'une façon générale, on comprend par isomères des composés de l'invention, les isomères optiques tels que les énantiomères et les diastéréoisomères. Plus particulièrement, les formes énantiomères pures des composés de l'invention peuvent être séparées à partir des mélanges d'énantiomères qui sont mis à réagir avec un agent libérable de dédoublement des racémiques, ledit agent existant quant à lui sous la forme d'un énantiomère pur, permettant d'obtenir les diastéréoisomères correspondants. Ces diastéréoisomères sont ensuite séparés selon des techniques de séparation bien connues de l'homme de l'art, telles que la cristallisation ou la chromatographie, puis l'agent de dédoublement est éliminé en utilisant les techniques classiques de la chimie organique, pour conduire à l'obtention d'un énantiomère pur.

Les composés de l'invention, qui sont présents sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères, sont isolés sous forme pure par l'utilisation des techniques classiques de séparation telles que les chromatographies.

Dans certains cas particuliers, le procédé de préparation des composés de l'invention peut conduire à la formation prédominante d'un énantiomère ou d'un diastéréoisomère par rapport à l'autre.

Les composés de la présente invention, de part leurs propriétés pharmacologiques de ligands nicotiniques, et sélectivement du sous-type réceptoriel $\alpha 4\beta 2$, sont utiles dans le traitement des déficits de mémoire associés au vieillissement cérébral et aux maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Pick, la maladie de Korsakoff et les démences frontales et sous-corticales, ainsi que pour le traitement des troubles de l'humeur, du syndrome de Tourette, du syndrome d'hyperactivité avec déficits attentionnels, du sevrage tabagique et de la douleur.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I), un de ses isomères, ou un de ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, seul

ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention pour les injections parentérales comprennent notamment les solutions stériles aqueuses et non aqueuses, les dispersions, les suspensions ou émulsions ainsi que les poudres stériles pour la reconstitution des solutions ou des dispersions injectables.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention, pour les administrations orales solides, comprennent notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les gélules, les granules, et pour les administrations liquides orales, nasales, buccales ou oculaires, comprennent notamment les émulsions, les solutions, les suspensions, les gouttes, les sirops et les aérosols.

Les compositions pharmaceutiques pour l'administration rectale ou vaginale sont préférentiellement des suppositoires, et celles pour l'administration per ou trans-cutanée comprennent notamment les poudres, les aérosols, les crèmes, les pommades, les gels et les patches.

Les compositions pharmaceutiques citées précédemment illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

Parmi les excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre indicatif et non limitatif les diluants, les solvants, les conservateurs, les agents mouillants, les émulsifiants, les agents dispersants, les liants, les agents gonflants, les agents désintégrant, les retardants, les lubrifiants, les absorbants, les agents de suspension, les colorants, les aromatisants, etc...

La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la composition pharmaceutique utilisées, la nature et la sévérité de l'affection, et la prise de traitements associés éventuels. La posologie s'échelonne de 1 mg à 500 mg en une ou plusieurs prises par jour.

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus. Les différentes préparations conduisent à des intermédiaires de synthèse utile pour la préparation des composés de l'invention.

Les structures des composés décrits dans les exemples et dans les préparations ont été déterminées selon les techniques spectrophotométriques usuelles (infrarouge, résonance magnétique nucléaire, spectrométrie de masse, ...).

Les points de fusion ont été déterminés soit à la platine chauffante de Kofler, soit à la platine chauffante sous microscope. Lorsque le composé existe sous forme de sel, le point de fusion donné ainsi que la microanalyse élémentaire correspondent à celui du produit salifié.

PREPARATION I : tert-Butyl 1-(formyl)cyclopropyl(méthyl)carbamate

Stade 1 : 1-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]cyclopropanecarboxylate de méthyle

Une solution de 80 g d'acide 1-(méthoxycarbonyl)cyclopropanecarboxylique, 78 ml de triéthylamine dans 550 ml de toluène, additionnée de 152 g de diphenylphosphoryle azide est chauffée à 80°C. Après arrêt de dégagement gazeux, la température est ramenée à 50°C et 61 g de tert-butanol sont ajoutés. Après 7 heures de réaction à 80°C, le milieu est concentré. Le résidu est repris à l'éther, lavé par une solution saturée en Na₂CO₃ puis par une solution d'acide chlorhydrique 1N, puis par une solution de NaHCO₃. Après séchage, et évaporation de la phase organique, le résidu est repris par 300 ml de cyclohexane, puis concentré à sec. Le résidu obtenu est trituré dans le pentane, filtré puis séché permettant d'isoler le produit attendu.

Stade 2 : 1-[(tert-Butoxycarbonyl)(méthyl)amino]cyclopropanecarboxylate de méthyle

A une solution refroidie à 5°C de 99,7 g du composé obtenu au stade 1 précédent dans 1,7 l de diméthylformamide anhydre sont ajoutés par fractions 24,7 g d'hydruure de sodium. Après 15 minutes à 5°C puis 3 heures à température ambiante, 38,2 ml d'iodure de méthyle sont additionnés goutte à goutte. Après 20 heures de réaction, le milieu est évaporé. Le résidu est repris dans l'éther puis traité de façon classique. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane) permet d'isoler le produit attendu.

Stade 3 : tert-Butyl 1-(hydroxyméthyl)cyclopropyl(méthyl)carbamate

A une solution de 23 g du composé obtenu au stade 2 précédent dans 100 ml de tétrahydrofurane est additionnée une solution de 100 ml de borohydruure de lithium 2M dans le tétrahydrofurane. Après 20 heures d'agitation à température ambiante, puis 8 heures au reflux, le milieu réactionnel est refroidi à 0°C, hydrolysé, dilué à l'éther, décanté, séché et concentré. Une chromatographie sur gel de silice du résidu (dichlorométhane/tétrahydrofurane : 95/5) permet d'isoler le produit attendu.

Stade 4 : tert-Butyl 1-formylcyclopropyl(méthyl)carbamate

A une solution contenant 25,8 g de chlorure d'oxalyte dans 430 ml de dichlorométhane, on ajoute, à -60°C, 33,5 g de diméthylsulfoxyde en 20 minutes. Après 20 minutes d'agitation à -60°C, on ajoute un mélange contenant 34,3 g du composé du stade 3 précédent dans 100 ml de dichlorométhane en 1 heure à -60°C. Après 30 minutes d'agitation à -60°C, on coule 81 ml de triéthylamine en 20 minutes à -60°C puis on laisse remonter la température à 20°C. On coule 60 ml d'eau, décante et extrait plusieurs fois la phase aqueuse au dichlorométhane. Les phases dichlorométhane jointes sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium et séchées sur sulfate de sodium puis concentré à sec. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/tétrahydrofurane : 97/3) permet d'obtenir 31,2 g du produit attendu.

PREPARATION 2 : tert-Butyl benzyl{1-[(pyridin-3-ylamino)méthyl]cyclopropyl} carbamate

Stade 1 : Méthyl 1-[benzyl(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclopropane carboxylate

On introduit 21,5 g du composé du stade 1 de la préparation 1 et 216 ml de diméthylformamide dans un tricol. On ajoute à 20°C, 4,8 g d'hydruure de sodium à 60 % dans l'huile. On agite 2 heures à température ambiante. On coule en 20 minutes 18 ml de bromure de benzyle et on agite 20 heures à température ambiante. On porte 1 heure à 60°C puis on concentre à sec. On reprend le résidu dans l'éther, lave avec une solution à 10 % de carbonate de sodium puis avec une solution à 10 % de chlorure de lithium. On sèche sur sulfate de sodium et concentre à sec. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/cyclohexane : 85/15 puis dichlorométhane pur) permet d'obtenir 21,3 g du produit attendu sous forme de gomme.

Stade 2 : tert-Butyl benzyl[1-(hydroxyméthyl)cyclopropyl]carbamate

On coule en 20 minutes 70 ml de borohydruure de lithium 2M dans le THF à 20°C dans un mélange de 21,2 g du composé obtenu au stade 1 précédent avec 100 ml de tétrahydrofurane. On agite 20 heures à 20°C puis 1 heure au reflux. On refroidit à 5°C puis on hydrolyse avec précautions par 24 ml d'eau puis 20 ml de solution aqueuse à 10 % de carbonate de sodium. On ajoute 500 ml d'éther, décante et extrait la phase aqueuse à l'éther. Les phases étherées jointes sont séchées sur sulfate de sodium et concentrées à sec. 19,3 g du produit attendu sont obtenus.

Point de fusion : 68°C

Stade 3 : tert-Butyl benzyl(1-formylcyclopropyl)carbamate

On coule 10,3 ml de diméthylsulfoxyde en 20 minutes à -60°C dans un mélange de 7,94 ml de chlorure d'oxalyle et de 145 ml de dichlorométhane. On agite 20 minutes à -60°C. On coule 19,3 g du composé obtenu au stade 2 précédent en 1 heure et agite 30 minutes à -60°C. On coule 27,3 ml de triéthylamine et on agite 20 minutes à -60°C. On laisse remonter la température à 20°C et coule 50,6 ml d'eau. Après 10 minutes d'agitation à 20°C, on décante et extrait la phase aqueuse au dichlorométhane. Les phases organiques jointes sont séchées sur sulfate de sodium et concentrées à sec. Une chromatographie sur

- 17 -

gel de silice (dichlorométhane) permet d'obtenir 16,45 g du produit attendu.

Point de fusion : 67°C

Stade 4 : tert-Butyl benzyl{1-[(pyridin-3-ylamino)méthyl]cyclopropyl}carbamate

Dans 2,5 l de dichlorométhane, on ajoute 38,8 g du produit obtenu au stade 3 précédent, 14,7 g de 3-aminopyridine et 282 ml de tamis moléculaire 3Å. On agite 2 heures à 20°C puis on ajoute 149 g de triacétoxyborohydrure de sodium. On agite 4 jours à 20°C. On filtre et lave le filtrat avec une solution aqueuse à 10 % de carbonate de sodium, sèche sur sulfate de sodium et concentre à sec. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/tétrahydrofurane : 90/10) permet d'obtenir 36,2 g du produit attendu sous forme de gomme.

EXEMPLE 1 :

Dichlorhydrate de N-[[1-(méthylamino)cyclopropyl]méthyl]pyridin-3-amine

Stade 1 : tert-Butyl méthyl{1-[(pyridin-3-ylamino)méthyl]cyclopropyl}carbamate

On ajoute 15,9 g de triacétoxyborohydrure de sodium sous atmosphère d'azote à 20°C à un mélange contenant 3,0 g de produit de la préparation 1, 300 ml de dichlorométhane, 1,56 g de 3-aminopyridine et 30 ml de tamis moléculaire 3 Å. Le milieu réactionnel est agité 2 jours à 20°C et filtré. Le filtrat est lavé avec une solution à 10 % de carbonate de sodium, séché sur sulfate de sodium et concentré à sec. Une chromatographie sur gel de silice (toluène/éthanol : 95/5) permet d'obtenir 3,0 g du produit attendu.

Stade 2 : Dichlorhydrate de N[[1-(méthylamino)cyclopropyl]méthyl]pyridin-3-amine

On coule à 20°C 14 ml d'acide chlorhydrique 4N dans le dioxane dans une solution contenant 1,0 g du produit obtenu au stade 1 précédent dans 50 ml de dioxane. On agite 20 heures à température ambiante. On ajoute de l'éther et essore l'insoluble que l'on dissout dans l'éthanol. On concentre à sec et triture le résidu dans l'éther. On essore les cristaux et sèche sous vide à 30°C. On obtient 0,78 g de produit attendu.

Spectrométrie de masse (ESI) : $m/z = 178,1$ Th ($[M+H]^+$)

Point de fusion : 190-195°C

EXEMPLE 2 :

Dichlorhydrate de N-méthyl-N-[[1-(méthylamino)cyclopropyl]méthyl]pyridine-3-amine

Stade 1 : tert-Butyl (1-[[formyl(pyridin-3-yl)amino]méthyl]cyclopropyl(méthyl)carbamate

On coule une solution de 23,8 g de carbonyldiimidazole et 30 ml de DMF à 5°C dans une solution contenant 6,14 g d'acide formique et 30 ml de DMF. On agite 1 heure à 5°C puis 3 heures à 20°C. On refroidit à 5°C puis on coule un mélange contenant 7,4 g de produit obtenu au stade 1, exemple 1 et 75 ml de DMF. On agite 20 heures à 20°C et on concentre à sec sous 1 torr. On reprend le résidu dans le dichlorométhane, lave avec une solution aqueuse à 10% de carbonate de sodium et sèche sur sulfate de sodium puis on concentre à sec. Une chromatographie sur gel de silice (toluène/éthanol : 95/5) permet d'obtenir 6,2 g de produit attendu.

Stade 2 : Dichlorhydrate de N-méthyl-N-[[1-(méthylamino)cyclopropyl]méthyl]pyridine-3-amine

On coule à 0°C 1,6 ml de borane méthylsulfure complexe 10M dans un mélange contenant 2,0 g de composé obtenu au stade 1 précédent et 20 ml de tétrahydrofurane. On laisse remonter la température à 40°C puis on porte 3 heures au reflux. On refroidit à 0°C puis on coule 3 ml de méthanol. On agite 1 heure puis on coule lentement du méthanol chlorhydrique jusqu'à pH < 2. On observe un dégagement gazeux. Lorsque le dégagement cesse, on porte au reflux 3 heures. On concentre à sec. On reprend le résidu dans le dichlorométhane puis on lave à la soude 1N. On sèche sur sulfate de sodium et concentre à sec. On chromatographie le résidu sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 15N : 95/5/0,5). On obtient 0,7 g de base que l'on dissout dans l'éther. On ajoute de l'éther chlorhydrique jusqu'à pH acide. On observe une précipitation. On décante l'éther et triture la gomme avec de l'éther pur. On observe une cristallisation. On essore et sèche à 40°C sous 1 torr. On obtient 0,8 g de produit attendu.

Spectrométrie de masse (ESI) : $m/z = 192,1$ Th ($[M+H]^+$)

Point de fusion : 180-184°C

EXEMPLE 3 :

N-[[1-benzylamino)cyclopropyl]méthyl]pyridin-3-amine

On ajoute 50 ml d'acide chlorhydrique 4M dans le dioxane à 20°C à un mélange contenant 7,15 g du composé de la préparation 2, 80 ml de dioxane et 80 ml de méthanol. On agite 3 jours à 20°C. On concentre à sec, ajoute du méthanol, concentre à nouveau et répète 2 fois supplémentaires l'ajout et la distillation du méthanol. On reprend le résidu dans 300 ml de méthanol et ajoute 80 ml de gel de silice. On concentre à sec (empâtage). Une chromatographie sur gel de silice (CH_2Cl_2 /Méthanol : 80/20) permet d'obtenir 6,6 g de produit attendu sous forme de gomme.

EXEMPLE 4 :

Dichlorhydrate de N-[(1-aminocyclopropyl)méthyl]pyridin-3-amine

On dissous 4,0 g du composé de l'exemple 3 dans 200 ml d'éthanol et on ajoute 1,0 ml d'acide chlorhydrique 11,8 N. On concentre à sec et dissous le résidu dans 200 ml d'éthanol au reflux. Après refroidissement, on ajoute 200 ml de cyclohexène puis sous atmosphère d'azote 1,2 g de palladium sur charbon à 10 %. On porte au reflux 20 heures. On filtre et concentre à sec. On reprend le résidu dans 200 ml d'éthanol et 5 ml d'eau, on concentre à nouveau. Le résidu est dissous dans le méthanol et on ajoute 32 ml de gel de silice (empâtage). On concentre à sec. On chromatographie sur 550 ml de gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 80/20). On obtient un composé que l'on reprend dans 12 ml de soude à 35 %. On extrait plusieurs fois à l'éther, sèche les phases étherées jointes sur sulfate de sodium et concentre à sec. On dissous le résidu dans l'éthanol, ajoute de l'éthanol chlorhydrique jusqu'à pH 1 et concentre à sec. Le résidu est dissous à chaud dans l'isopropanol, refroidit ce qui provoque une cristallisation. On essore et sèche les cristaux à 50°C sous 0,5 torr. On obtient 1,6 g de produit attendu.

Spectrométrie de masse (EI) : $m/z = 163,1$ Th (M^+)

Point de fusion : 195-199°C

EXEMPLE 5 :**Dichlorhydrate de N-{{1-(diméthylamino)cyclopropyl)méthyl}pyridin-3-amine**

On dissous 1,26 g de base du composé de l'exemple 4 dans 25,2 ml d'acide formique et 25,2 ml de formol à 37 %. On porte à 70°C pendant 5 heures. On concentre à sec et reprend dans 20 ml d'eau et concentre à nouveau. On reprend le résidu dans 15 ml de soude à 35 % et extrait à l'éther, sèche les phases étherées jointes sur sulfate de sodium et concentre à sec. On chromatographie le résidu sur 230 ml de gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 95/5) et l'on obtient 1,17 g de résidu que l'on dissous dans 25 ml d'isopropanol. On ajoute 3 ml d'acide chlorhydrique 4M dans le dioxane puis on dilue avec 25 ml d'éther. On essore et sèche les cristaux et l'on obtient 1,25 g de produit attendu.

Spectrométrie de masse (ESI) : $m/z = 192,1$ Th ($[M+H]^+$)

Point de fusion : 208-210°C

EXEMPLE 6 :**N-{{1-(Benzylamino)cyclopropyl)méthyl}-N-méthylpyridin-3-amine****Stade 1 : tert-butylbenzyl (1-{{formyl(pyridin-3-yl)amino)méthyl}cyclopropyl)carbamate**

Le composé est obtenu selon le procédé du stade 1 de l'exemple 2 en remplaçant le composé du stade 1 de l'exemple 1 par le composé de la préparation 2.

Stade 2 : N-{{1-(benzylamino)cyclopropyl)méthyl}-N-méthylpyridin-3-amine

Le composé est obtenu selon le procédé du stade 2 de l'exemple 2 en utilisant le composé du stade 1 précédent.

EXEMPLE 7 :**Dichlorhydrate de N-{{1-(aminocyclopropyl)méthyl}-N-méthylpyridin-3-amine**

On ajoute 5,5 ml d'acide chlorhydrique 11,8 N à un mélange contenant 17,7 g du composé

de l'exemple 6 avec 900 ml d'éthanol. On tiédit afin d'obtenir une solution. On ajoute 900 ml de cyclohexène puis sous atmosphère d'azote 6 g de palladium sur charbon à 10 %. On porte au reflux pendant 20 heures. On filtre le catalyseur et concentre à sec le filtrat. On reprend le résidu dans 60 ml de soude à 35 % et on extrait abondamment à l'éther. On sèche les phases éthérées jointes sur sulfate de sodium et on concentre à sec. On chromatographie le résidu sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 93/7). On obtient la base du produit souhaité que l'on salifie par ajout d'acide chlorhydrique en léger excès dans l'éthanol. On dilue avec de l'éther. On essore les cristaux et sèche à 40°C sous 1 torr. On obtient 2,48 g de produit attendu.

Spectrométrie de masse (ESI) : $m/z = 178,1$ Th ($[M+H]^+$)

Point de fusion : 218-222°C

EXEMPLE 8 :

Dichlorhydrate de N- $\{[1-(\text{diméthylamino})\text{cyclopropyl}]\text{méthyl}\}$ -N-méthylpyridin-3-amine

Le composé est obtenu selon le procédé de l'exemple 5 en remplaçant le composé de l'exemple 4 par le composé de l'exemple 7.

Spectrométrie de masse (ESI) : $m/z = 206,2$ Th ($[M+H]^+$)

Point de fusion : 198-201°C

EXEMPLE 9 :

Dichlorhydrate de 6-chloro-N- $\{[1-(\text{méthylaminocyclopropyl})]\text{méthyl}\}$ pyridin-3-amine

**Stade 1 : tert-Butyl(1- $\{[(6\text{-chloropyridin-3-yl})\text{amino}]\text{méthyl}\}$ cyclopropyl)
méthylcarbamate**

On ajoute 10 ml d'acide acétique à un mélange contenant 10,8 g du composé de la préparation 1, 100 ml de méthanol et 6,9 g de 5-amino-2-chloropyridine. On agite 30 minutes à température ambiante. On refroidit à 5°C et on ajoute par fractions 4,4 g de cyano borohydrure de sodium. On agite 20 heures à 20°C. On ajoute 10 ml d'eau et concentre à sec. On reprend le résidu dans du dichlorométhane et une solution aqueuse de carbonate de potassium. On décante et extrait plusieurs fois la phase aqueuse au

- 22 -

dichlorométhane. Les phases organiques jointes sont séchées sur sulfate de sodium, concentrées à sec. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/tétrahydrofurane : 98/2) permet d'obtenir 9,9 g de produit attendu.

Stade 2 : Dichlorhydrate de 6-chloro-N-[[1-(méthylaminocyclopropyl)méthyl]pyridin-3-amine

Le composé est obtenu selon le procédé du stade 2 de l'exemple 1 en utilisant le composé du stade 1 précédent.

Spectrométrie de masse (ESI) : $m/z = 212,1$ Th ($[M+H]^+$)

Point de fusion : 196-202°C

EXEMPLE 10 :

Dichlorhydrate de 6-chloro-N-méthyl-N-[[1-(méthylamino)cyclopropyl)méthyl]pyridin-3-amine

Stade 1 : tert-Butyl(1-[[[6-chloropyridin-3-yl](formyl)amino]méthyl]cyclopropyl)méthyl carbamate

Le composé est obtenu selon le procédé du stade 1 de l'exemple 2 en utilisant le composé du stade 1 de l'exemple 9.

Stade 2 : tert-Butyl(1-[[[6-chloropyridin-3-yl](méthyl)amino]méthyl]cyclopropyl)méthyl carbamate

On coule à 0°C 2,2 ml de boraneméthylsulfure complexe 10M dans un mélange contenant 3,0 g du produit obtenu au stade 1 précédent et 30 ml de tétrahydrofurane. On cesse de refroidir puis lorsque la température est stabilisée, on porte au reflux pendant 3 heures. Après refroidissement, on coule du méthanol chlorhydrique jusqu'à pH 2. On agite 1 heure à 20°C puis on porte au reflux pendant 1 heure. On concentre à sec et reprend le résidu par un mélange de dichlorométhane et de soude 4N. On décante et extrait la phase aqueuse au dichlorométhane. Les phases organiques jointes sont séchées sur sulfate de sodium et

- 23 -

concentrées à sec. Le résidu est chromatographié sur 200 g de gel de silice (dichlorométhane/tétrahydrofurane : 95/5). On obtient 1,6 g de produit attendu.

Stade 3 : Dichlorhydrate de 6-chloro-N-méthyl-N-[[1-méthylamino)cyclopropyl]méthylpyridin-3-amine

Le produit est obtenu selon le procédé du stade 2 de l'exemple 1 en utilisant le produit obtenu au stade 2 précédent.

Spectrométrie de masse (ESI) : $m/z = 226,1$ Th ($[M+H]^+$)

Point de fusion : 133-136°C

EXEMPLE 11 :

Fumarate de 6-bromo-N-[[1-(méthylaminocyclopropyl)méthyl]pyridin-3-amine

Stade 1 : tert-Butyl(1-[[6-bromopyridin-3-yl)amino]méthyl]cyclopropyl)méthylcarbamate

Le produit est obtenu selon le procédé du stade 1 de l'exemple 9 en utilisant la 5-amino-2-bromopyridine à la place de la 5-amino-2-chloropyridine.

Stade 2 : Fumarate de 6-bromo-N-[[1-(méthylamino)cyclopropyl]méthyl]pyridin-3-amine

On ajoute 3,5 ml d'acide trifluoroacétique dans un mélange contenant 2 g du produit obtenu au stade 1 précédent et 20 ml du dichlorométhane. On agite 20 heures à 20°C. On ajoute une solution aqueuse à 10 % de carbonate de sodium jusqu'à ce que le pH soit > 9. On ajoute du dichlorométhane. On décante, sèche la phase organique sur sulfate de sodium et concentre à sec. On reprend le résidu dans 5 ml d'éthanol. On ajoute 0,6 g d'acide fumarique dissous dans 10 ml d'éthanol. On observe une cristallisation. On essore, lave à l'éthanol puis à l'éther et on sèche à 50°C sous 1 torr. On obtient 1,6 g de produit attendu.

Spectrométrie de masse (ESI) : $m/z = 256,0$ Th ($[M+H]^+$)

Point de fusion : 165-169°C

EXEMPLE 12 :

Fumarate de 6-bromo-N-méthyl-N-{{1-(méthylamino)cyclopropyl)méthyl}pyridin-3-amine

Stade 1 : tert-Butyl(1-{{(6-bromopyridin-3-yl)(formyl)amino}méthyl}cyclopropyl)
méthylcarbamate

Le produit est obtenu selon le procédé du stade 1 de l'exemple 2 en utilisant le composé du stade 1 de l'exemple 11.

Stade 2 : tert-Butyl(1-{{(6-bromopyridin-3-yl)(méthyl)amino}méthyl}cyclopropyl)
méthylcarbamate

Le produit est obtenu selon le procédé du stade 2 de l'exemple 10 en utilisant le produit du stade 1 précédent.

Stade 3 : Fumarate de 6-bromo-N-méthyl-N-{{1-(méthylamino)cyclopropyl)méthyl}
pyridine-3-amine

Le produit est obtenu selon le procédé du stade 2 de l'exemple 11 en utilisant le produit obtenu au stade 2 précédent.

Spectrométrie de masse (ESI) : m/z = 270,1 Th ([M+H]⁺)

Point de fusion : 146-150°C

EXEMPLE 13 :

Dichlorhydrate de 6-méthyl-N-{{1-(méthylamino)cyclopropyl)méthyl}pyridin-3-amine

Stade 1 : tert-Butyl méthyl(1-{{(6-méthylpyridin-3-yl)amino}méthyl}cyclopropyl)
carbamate

Le composé est obtenu selon le procédé du stade 1 de l'exemple 9 en utilisant la 5-amino-2-méthylpyridine à la place de la 5-amino-2-chloropyridine.

Stade 2 : Dichlorhydrate de 6-méthyl-N-[[1-(méthylamino)cyclopropyl]méthyl]pyridin-3-amine

Le composé est obtenu selon le procédé du stade 2 de l'exemple 9 en utilisant le produit du stade 1 précédent.

Spectrométrie de masse (ESI) : $m/z = 192,2$ Th ($[M+H]^+$)

Point de fusion : 230-232°C

EXEMPLE 14 :

Dichlorohydrate de N,6-diméthyl-N-[[1-(méthylamino)cyclopropyl]méthyl]pyridin-3-amine

Stade 1 : tert-Butyl(1-[[formyl(6-méthylpyridin-3-ylamino)méthyl]cyclopropyl)méthyl]carbamate

Le composé est obtenu selon le procédé du stade 1 de l'exemple 2 en utilisant le composé du stade 1 de l'exemple 13.

Stade 2 : tert-Butylméthyl(1-[[méthyl(6-méthylpyridin-3-yl)amino]méthyl]cyclopropyl)carbamate

Le composé est obtenu selon le procédé du stade 2 de l'exemple 2 en utilisant le produit du stade 1 précédent.

Stade 3 : Dichlorhydrate de N,6-diméthyl-N-[[1-(méthylamino)cyclopropyl]méthyl]pyridin-3-amine

Le composé est obtenu selon le procédé du stade 2 de l'exemple 1 en utilisant le produit obtenu au stade 2 précédent.

Spectrométrie de masse (ESI) : $m/z = 206,2$ Th ($[M+H]^+$)

Point de fusion : 112-115°C

EXEMPLE 15 :

Dichlorhydrate de 6-chloro-N-[[1-(diméthylamino)cyclopropyl]méthyl]pyridin-3-amine

Le composé est obtenu selon le procédé de l'exemple 5 en remplaçant le composé de l'exemple 4 par le composé de l'exemple 9.

Spectrométrie de masse (EI) : m/z 225.1 Th (M^+)

Point de fusion : 158-160 °C

EXEMPLE 16 :

Dichlorhydrate de 6-chloro-N-[[1-(diméthylamino)cyclopropyl]méthyl]-N-méthylpyridin-3-amine

Stade 1 : (6-chloropyridin-3-yl)((1-[formyl(méthyl)amino]cyclopropyl)méthyl)formamide

On ajoute en 15 minutes 1,85 ml d'acide formique à 3,7 ml d'anhydride acétique à 5°C, puis on chauffe ce mélange 2 heures à 55°C. Après retour à température ambiante, on ajoute 7,4 ml de tétrahydrofuranne puis le mélange réactionnel est refroidi à -20°C. On coule en 30 minutes une solution de 1,57 g de la base du composé de l'exemple 9 dans 18,5 ml de tétrahydrofuranne. On maintient une heure à -20°C puis 20 heures à 0°C. On concentre, on reprend le résidu par une solution aqueuse à 10% de carbonate de sodium et on extrait au dichlorométhane. On sèche le dichlorométhane sur sulfate de sodium et on concentre à sec. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 97,5/2,5) permet d'obtenir 1,73 g du produit attendu.

Stade 2 : Dichlorhydrate 6-chloro-N-[[1-(diméthylamino)cyclopropyl]méthyl]-N-méthylpyridin-3-amine

On dissout 1,73 g du composé obtenu au stade 1 précédent dans 48 ml de tétrahydrofuranne puis on ajoute 3,6 ml de complexe borane-méthylsulfure 10M. On agite 20 heures à 20°C puis on porte 3 heures au reflux. On refroidit à 5°C et on coule 6,5 ml de méthanol, on agite une heure et on concentre à sec. On reprend au dichlorométhane, on lave avec une solution aqueuse à 10 % d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, concentrée et une chromatographie du résidu sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 97,5/2,5) permet d'obtenir la base du produit attendu. 0,7g de cette base sont dissous dans 5 ml d'isopropanol et on ajoute une solution d'acide chlorhydrique dans l'éther pour obtenir, après filtration d'un précipité et séchage, 0,85 g du composé attendu.

Spectrométrie de masse (ESI) : m/z 240.1 Th ([M+H]⁺)

Point de Fusion : 163-166 °C

EXEMPLE 17 :

Dichlorhydrate de N-benzyl-6-chloro-N-[[1-(méthylamino)cyclopropyl]méthyl]pyridin-3-amine

Stade 1 : tert-butyl (1-[[benzoyl(6-chloropyridin-3-yl)amino]méthyl]cyclopropyl)méthylcarbamate

On dissout 10,17 g du composé obtenu au stade 1 de l'exemple 9 dans 200ml de tétrahydrofuranne, on ajoute 4,88 ml de triéthylamine, puis on refroidit à 5°C et on coule, en 30 minutes, 5,05g de chlorure de benzoyle. On agite une heure à 5°C, puis une heure à température ambiante, puis on porte 2 heures au reflux. On concentre à sec, on reprend le résidu avec du dichlorométhane et on lave avec une solution aqueuse à 50% de carbonate de potassium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, concentrée et une chromatographie du résidu sur gel de silice (dichlorométhane/tétrahydrofuranne : 96/4) permet d'obtenir 13,9g de produit attendu.

Stade 2 : tert-butyl (1-[[benzyl(6-chloropyridin-3-yl)amino]méthyl]cyclopropyl)méthylcarbamate

- 28 -

On dissous 13,8 g du composé obtenu au stade 1 précédent dans 120 ml de tétrahydrofuranne, on refroidit à 5 °C puis on ajoute 8,3 ml de complexe borane-méthylsulfure 10M. Après retour à température ambiante on porte 3 heures au reflux. On refroidit à 5°C et on coule 15,1 ml de méthanol, on agite une heure puis on acidifie à pH 3 avec une solution d'acide chlorhydrique dans le méthanol. On porte une heure au reflux puis on concentre à sec. On reprend au dichlorométhane, on lave avec une solution aqueuse à 10- % de carbonate de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, concentrée et une chromatographie du résidu sur gel de silice (dichlorométhane à dichlorométhane/butanone : 90/10) permet d'obtenir 6,7g du composé attendu.

Stade 3 : Dichlorhydrate de N-benzyl-6-chloro-N-{[1-(méthylamino)cyclopropyl]méthyl}pyridin-3-amine

Le composé est obtenu selon le procédé du stade 2 de l'exemple 1 en remplaçant le composé du stade 1 de l'exemple 1 par le composé du stade 2 précédent.

Spectrométrie de masse (ESI) : m/z 302.1 Th ([M+H]⁺)

Point de Fusion : 156-157 °C

EXEMPLE 18 :

Chlorhydrate de N-benzyl-6-chloro-N-{[1-(diméthylamino)cyclopropyl]méthyl}pyridin-3-amine

On dissous 3,1g de la base du composé de l'exemple 17 dans 60 ml d'acide formique. On ajoute 60 ml d'une solution aqueuse à 37% de formaldéhyde et on porte 4h à 70°C. On concentre à sec, on reprend le résidu avec une solution aqueuse à 50% de carbonate de potassium et on extrait au dichlorométhane. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, on concentre et on chromatographie le résidu sur gel de silice (dichlorométhane/acétone : 96/4). On isole une fraction de 0,48 g de base du composé attendu qui, après dissolution dans 5 ml d'éthanol et ajout d'une solution d'acide chlorhydrique dans l'éther permet d'obtenir, après filtration d'un précipité et séchage, 0,4 g du composé attendu.

Spectrométrie de masse (ESI) : m/z 316,16 Th ([M+H]⁺)

Point de Fusion : 190-192°C

ETUDES PHARMACOLOGIQUES DES COMPOSES DE L'INVENTION

EXEMPLE A :

Déplacement de la fixation de l' [¹²⁵I]-α-bungarotoxine sur les récepteurs nicotiniques de l'organe électrique de torpille

Cette étude, réalisée selon la méthode décrite dans J. Pharmacol. Exp. Ther., 1994, 271 ; 624-631, a pour objectif d'évaluer l'affinité des composés de la présente invention sur les récepteurs nicotiniques de « type musculaire ».

Des membranes (1-5 µg/ml) d'organe électrique de torpille sont incubées (1h, 22°C) en présence d'une gamme de concentration (0,01-10 µM) de chaque composé de l'invention (dilution à partir d'une solution mère à 10 mM dans du DMSO) en présence d' [¹²⁵I]-α-bungarotoxine (A.S. : 7,4 TBq/mmol : 0,2 nM) dans du tampon Krebs (Tris-HCl 50 mM, KCl 5 mM, MgCl₂ 1 mM, CaCl₂ 2 mM, NaCl 100 mM, pH 7.4) avec 0,01 % de BSA, volume final de 500 µl. La liaison non-spécifique est déterminée par l'incubation de membranes en présence d'α-bungarotoxine (1 µM).

Les résultats indiquent que tous les composés de la présente invention ne possèdent aucune affinité significative vis-à-vis des récepteurs nicotiniques de « type musculaire », jusqu'à la concentration de 10 µM ($K_i > 10^{-5}M$).

EXEMPLE B :

Déplacement de la fixation d' [³H]-épipatidine sur les récepteurs nicotiniques de cellules IMR32

Cette étude, réalisée selon la technique décrite dans Molec. Pharmacol., 1995, 48 ; 280-287, a pour but de déterminer l'affinité des composés de la présente invention sur les récepteurs nicotiniques de « type ganglionnaire » (American Soc. Neuroscience, 2000, 26, 138).

Des membranes (250 µg/ml) de cellules neuroblastome IMR-32 sont incubées (2h, 20°C) en présence d'une gamme de concentration (0,01-10 µM) de chaque composé de

- 30 -

l'invention (dilution à partir d'une solution mère à 10 mM dans du DMSO) et d'(+)-[³H]-épibatidine (A.S. : 2464 GBq/mmol : 1,5 nM) dans du tampon phosphate (NaH₂PO₄ 20 mM, pH 7,4), volume final de 250 µl. La liaison non-spécifique est déterminée par l'incubation de membranes en présence de 300 µM de (-)-nicotine.

Les résultats montrent que tous les composés de la présente invention n'ont aucune affinité significative sur les récepteurs nicotiniques de « type ganglionnaire », jusqu'à la concentration de 10 µM ($K_i > 10^{-5}$ M).

EXEMPLE C :

Déplacement de la fixation d' [³H]-oxotrémorine-M sur les récepteurs muscariniques de cerveau de rat

Cette étude, réalisée selon la méthode décrite dans Naumyn-Schmiederberg's Arch. Pharmacol., 2001, 363, 429-438, a pour objectif de déterminer l'affinité des composés de la présente invention sur les récepteurs muscariniques.

Des membranes (250 µg/ml) de cerveau de rat sont incubées (2h, 20°C) en présence d'une gamme de concentration (0,01-10 µM) de chaque composé de l'invention (dilution à partir d'une solution mère à 10 mM dans du DMSO) et d' [³H]-oxotrémorine-M (A.S. : 3174 GBq/mmol : 2 nM) dans du tampon phosphate (NaH₂PO₄ 20 mM, pH 7,4), volume final de 250 µl. La liaison spécifique est déterminée par l'incubation des membranes en présence d'atropine (1 µM). L'affinité des composés de la présente invention vis-à-vis des récepteurs muscariniques est caractérisée par la détermination du K_i .

Les résultats démontrent que tous les composés de la présente invention, jusqu'à la concentration de 10 µM, sont dépourvus d'affinité vis-à-vis des récepteurs muscariniques ($K_i > 10^{-5}$ M).

EXEMPLE D :

Déplacement de la fixation de l' [¹²⁵I]-α-bungarotoxine sur les récepteurs nicotiniques de « type α7 » de cerveau de rat

Cette étude, réalisée selon la méthode décrite dans Molec. Pharmacol., 1986, 30 ; 427-436, a pour objectif de déterminer l'affinité des composés de la présente invention vis-à-vis des récepteurs centraux nicotiniques de type α7.

Des membranes (1000 µg/ml) de cerveau de rat sont incubées (5h, 37°C) en présence d'une gamme de concentration (0,01-10 µM) de chaque composé de la présente invention (dilution à partir d'une solution mère à 10 mM dans du DMSO) et d' [¹²⁵I]-α-bungarotoxine (A.S. : 7,4 TBq/mmol : 1 nM) dans du tampon Krebs (Tris-HCl 50 mM, KCl 5 mM, MgCl₂ 1 mM, CaCl₂ 2 mM, NaCl 100 mM, pH 7,4) avec 0,05 % de BSA, volume final de 500 µl. La liaison non-spécifique est déterminée par l'incubation de membranes en présence d'α-bungarotoxine (1 µM).

L'affinité des composés de la présente invention vis-à-vis des récepteurs nicotiniques de type α7 est caractérisée par la détermination du K_i.

Les résultats indiquent que la plupart des composés de la présente invention, jusqu'à la concentration de 10 µM, sont dépourvus d'affinité vis-à-vis des récepteurs nicotiniques centraux de type α7. Certains composés de l'invention présentent un K_i de l'ordre de 10 µM comme l'exemple 2 qui possède un K_i égal à 8.3 x 10⁻⁶M.

EXEMPLE E :

Déplacement de la fixation de [³H]-cytisine sur les récepteurs nicotiniques de « type α4β2 » de cerveau de rat

Cette étude, réalisée selon la technique décrite dans Molec. Pharmacol., 1990, 39 ; 9-12, a pour objectif de déterminer l'affinité des composés de la présente invention vis-à-vis des récepteurs nicotiniques centraux de type α4β2.

Des membranes (250 µg/ml) de cerveau de rat sont incubées (2h, 20°C) en présence d'une gamme de concentration (0,01-10 µM) de chaque composé de la présente invention (dilution à partir d'une solution mère à 10 mM dans du DMSO) et de [³H]-cytisine (A.S. : 1184 GBq/mmol : 2 nM) dans du tampon phosphate (NaH₂PO₄ 20 mM, pH 7,4), volume final de 250µl. La liaison non-spécifique est déterminée par l'incubation de membranes en présence de 10 µM de (-)-nicotine. L'affinité des composés de la présente invention vis-à-vis des récepteurs nicotiniques centraux de type α4β2 est caractérisée par la détermination du K_i.

Les résultats obtenus montrent que les composés de la présente invention présentent une forte affinité vis-à-vis des récepteurs nicotiniques centraux de type α4β2. Ainsi les exemples 1, 2 et 10 présentent des K_i de 3.4 x 10⁻⁸M, 1.5 x 10⁻⁸M et 1.6 x 10⁻⁸M.

respectivement.

Ces résultats, ainsi que ceux obtenus dans les exemples A à D indiquent que les composés de la présente invention sont de puissants ligands nicotiniques centraux spécifiques des récepteurs de type $\alpha 4\beta 2$.

EXEMPLE F :

Mesure *in vivo* de la libération d'acétylcholine par microdialyse intra-corticale chez le rat Wistar vigile

L'administration systémique de nicotine et d'agonistes nicotiniques induit une augmentation *in vivo* d'acétylcholine dans diverses régions cérébrales (Neurochem. Res., 1996, 21, 1181-1186 ; Eur. J. Pharmacol., 1998, 351, 181-188 ; Br. J. Pharmacol., 1999, 127, 1486-1494). Une sonde de microdialyse est implantée au niveau du cortex préfrontal médian de rats mâles Wistar. Six ou sept jours après l'implantation des sondes, celles-ci sont perfusées par du Ringer (NaCl 147 mM, KCl 2.7 mM, CaCl₂ 1.2 mM, MgCl₂ 1 mM, néostigmine 20 nM) à un débit de 1 μ l/min chez l'animal libre de se mouvoir. Après 2 heures de stabulation, le produit étudié est administré par voie intrapéritonéale. Un groupe d'animaux témoins reçoit le solvant du produit. Puis, les dialysats (30 μ l) sont collectés toutes les 30 minutes pendant 4h afin de mesurer les concentrations extra-synaptiques corticales d'acétylcholine par HPLC en détection ampérométrique. Les résultats sont exprimés en pg d'acétylcholine/dialysat et les comparaisons inter-groupes sont effectuées par une analyse de variance à 2 facteurs (traitement x temps) avec mesures répétées sur le temps.

Les résultats obtenus montrent que les composés de la présente invention augmentent la libération corticale *in vivo* d'acétylcholine de manière dose-dépendante pour des doses actives allant de 0,3 à 3 mg/kg IP et indiquent le caractère agoniste $\alpha 4\beta 2$. Ainsi les exemples 1 et 2, une heure après leur administration à la dose de 3 mg/kg IP, induisent une augmentation de +70 % et + 80 % respectivement, de la libération d'acétylcholine dans le cortex préfrontal chez le rat Wistar vigile.

EXEMPLE G :**Torsions abdominales induites à la phényl-p-benzoquinone (PBQ) chez la souris NMRI**

L'administration intrapéritonéale d'une solution alcoolique de PBQ provoque des crampes abdominales chez la Souris (Proc. Soc. Exp. Biol., 1957, 95, 729-731). Ces crampes sont caractérisées par des contractions répétées de la musculature abdominale, accompagnées d'une extension des membres postérieurs. La plupart des analgésiques antagonisent ces crampes abdominales (Brit. J. Pharmacol. Chem., 1968, 32, 295-310). A t=0 minute, les animaux sont pesés et le produit étudié est administré par voie IP. Un groupe d'animaux témoins reçoit le solvant du produit. A t=30 minutes, une solution alcoolique de PBQ (0.2 %) est administrée par voie IP sous un volume de 0,25 ml/souris. Immédiatement après l'administration de la PBQ, les animaux sont placés dans des cylindres en plexiglass (L = 19,5 cm ; D.I. = 5 cm). De t=35 minutes à t=45 minutes, la réaction des animaux est observée et l'expérimentateur note le nombre total de crampes abdominales par animal. Les résultats sont exprimés par le pourcentage d'inhibition du nombre de crampes abdominales mesuré chez les animaux témoins à la dose active du composé étudié.

Les résultats obtenus montrent une inhibition de l'ordre de -80 %, pour des doses actives de 10 mg/kg IP. Ceci montre que les composés de l'invention sont pourvus de propriétés antalgiques. Ainsi les exemples 1, 2, 9 et 10, administrés à la dose de 10 mg/kg IP, diminuent le nombre de crampes abdominales provoquées par l'administration de PBQ chez la souris de -50 %, -76 %, -52 % et -69 % respectivement.

EXEMPLE H :**Reconnaissance sociale chez le Rat Wistar**

Initialement décrit en 1982 (J. Comp. Physiol., 1982, 96, 1000-1006), le test de la reconnaissance sociale a été ensuite proposé par différents auteurs (Psychopharmacology, 1987, 91, 363-368 ; Psychopharmacology, 1989, 97, 262-268) pour l'étude des effets mnémocognitifs de nouveaux composés. Fondé sur l'expression naturelle de la mémoire olfactive du rat et sur son oubli naturel, ce test permet d'apprécier la mémorisation par la

reconnaissance d'un jeune congénère, par un rat adulte. Un jeune rat (21 jours), pris au hasard, est placé dans la cage de stabulation d'un rat adulte pendant 5 minutes. Par l'intermédiaire d'un dispositif vidéo, l'expérimentateur observe le comportement de reconnaissance sociale du rat adulte et en mesure la durée globale. Puis le jeune rat est ôté de la cage du rat adulte et est placé dans une cage individuelle, jusqu'à la seconde présentation. Le rat adulte reçoit alors le produit à tester par voie intrapéritonéale et, 2 heures plus tard, est remis en présence (5 minutes) du jeune rat. Le comportement de reconnaissance sociale est alors à nouveau observé et la durée en est mesurée. Le critère de jugement est la différence (T2-T1), exprimée en secondes, des temps de « reconnaissance » des 2 rencontres.

Les résultats obtenus montrent une différence (T2-T1) comprise entre -19 et -36 s pour des doses allant de 1 à 3 mg/kg IP. Ceci montre que les composés de l'invention augmentent la mémorisation de façon très importante, et à faible dose. Ainsi, les exemples 1, 2 et 4, à la dose de 3 mg/kg IP, induisent une différence (T2-T1) de 36, 29 et 19s, respectivement.

EXEMPLE I :

Reconnaissance d'objet chez le Rat Wistar

Le test de la reconnaissance d'objet chez le rat Wistar (Behav. Brain Res., 1988, 31, 47-59) est basé sur l'activité exploratoire spontanée de l'animal et possède les caractéristiques de la mémoire épisodique chez l'homme. Sensible au vieillissement (Eur. J. Pharmacol., 1997, 325, 173-180), ainsi qu'aux dysfonctionnements cholinergiques (Pharm. Biochem. Behav., 1996, 53(2), 277-283), ce test de mémoire est fondé sur l'exploration différentielle de 2 objets de forme assez similaire, l'un familier, l'autre nouveau. Préalablement au test, les animaux sont habitués à l'environnement (enceinte sans objet). Au cours d'une 1^{ère} session, les rats sont placés (3 minutes) dans l'enceinte où se trouvent 2 objets identiques. La durée d'exploration de chaque objet est mesurée. Au cours de la 2^{ème} session (3 minutes), 24 heures plus tard, 1 des 2 objets est remplacé par un nouvel objet. La durée d'exploration de chaque objet est mesurée. Le critère de jugement est la différence Delta, exprimée en seconde, des temps d'exploration de l'objet nouveau et de l'objet familier au cours de la 2^{ème} session. Les animaux témoins, traités préalablement au véhicule par voie orale 60 minutes avant chaque session, explorent de façon identique l'objet familier et

l'objet nouveau, ce qui signe l'oubli de l'objet déjà présenté. Les animaux traités par un composé facilitateur mnémocognitif, explore de façon préférentielle l'objet nouveau, ce qui signe le souvenir de l'objet déjà présenté.

Les résultats obtenus montrent une différence Delta de l'ordre de 9 s, pour des doses allant de 0,01 à 0,3 mg/kg PO, ce qui montre que les composés de l'invention augmentent la mémorisation de façon importante, et à très faible dose. Ainsi, administrés à la dose de 0,3 mg/kg PO, les exemples 1 et 2 provoquent une différence Delta de 9 et 4 s, respectivement.

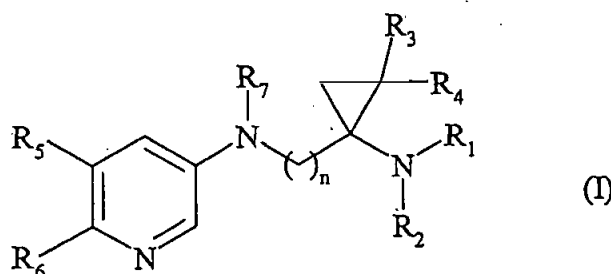
EXEMPLE J :

Compositions pharmaceutiques pour 1000 comprimés dosés à 10 mg

Composé de l'exemple 1	10 g
Hydroxypropylméthylcellulose	10 g
Amidon de blé	15 g
Lactose	90 g
Stéarate de magnésium	2 g

REVENDEICATIONS

1- Composé de formule (I) :



dans laquelle :

n représente un nombre entier compris entre 1 et 6 inclus,

R₁ et R₂, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

R₃ et R₄, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

R₅ et R₆, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, halogène, hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cyano, nitro, acyle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy-carbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou amino éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

R₇ représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

par groupement aryle, on comprend un groupement phényle, biphényle, naphtyle, dihydronaphtyle, tétrahydronaphtyle, indanyle et indényle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy, cyano, nitro, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, acyle (C₂-C₇) linéaire ou ramifié, alkoxy-carbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkoxy (C₁-

C₆) linéaire ou ramifié, et amino éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

2- Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que n est un entier prenant la valeur 1, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

3- Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que R₁ et R₂, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent un atome d'hydrogène et un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

4- Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que R₃ et R₄ représentent un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

5- Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que R₅ et R₆, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent un atome d'hydrogène et un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

6- Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que R₇ représente un atome d'hydrogène et un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

7- Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont le :

N-{[1-(méthylamino)cyclopropyl]méthyl}pyridin-3-amine

N-méthyl-*N*-{[1-(méthylamino)cyclopropyl]méthyl}pyridin-3-amine

N-[(1-aminocyclopropyl)méthyl]pyridin-3-amine

N-{[1-(diméthylamino)cyclopropyl]méthyl}pyridin-3-amine

N-[(1-aminocyclopropyl)méthyl]-*N*-méthylpyridin-3-amine

N-{[1-(diméthylamino)cyclopropyl]méthyl}-*N*-méthylpyridin-3-amine

6-chloro-*N*-{[1-(méthylamino)cyclopropyl]méthyl}pyridin-3-amine

6-chloro-*N*-méthyl-*N*-{[1-(méthylamino)cyclopropyl]méthyl}pyridin-3-amine

6-bromo-*N*-{[1-(méthylamino)cyclopropyl]méthyl}pyridin-3-amine

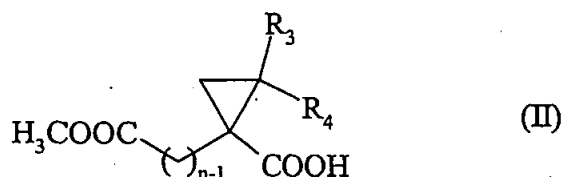
6-bromo-*N*-méthyl-*N*-{[1-(méthylamino)cyclopropyl]méthyl}pyridin-3-amine

6-méthyl-*N*-{[1-(méthylamino)cyclopropyl]méthyl}pyridin-3-amine

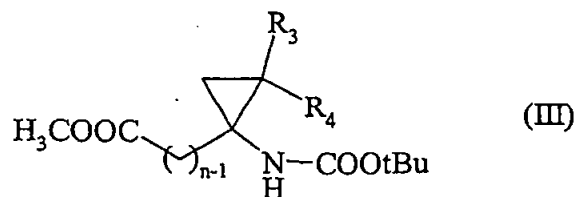
N,6-diméthyl-*N*-{[1-(méthylamino)cyclopropyl]méthyl}pyridin-3-amine,

leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

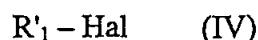
8- Procédé de préparation des composés de formule (I), selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



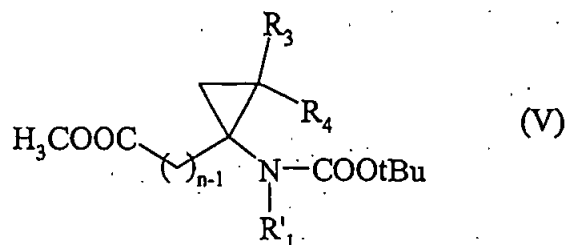
dans lequel R_3 , R_4 et n sont tels que définis dans la formule (I), composés de formule (II) qui sont mis à réagir avec du diphénylphosphoryle azide en présence de triéthylamine dans du toluène suivi d'addition de tert-butanol pour conduire aux composés de formule (III) :



dans laquelle R_3 , R_4 et n sont tels que définis précédemment, composés de formule (III) qui sont mis à réagir avec un composé de formule (IV) :

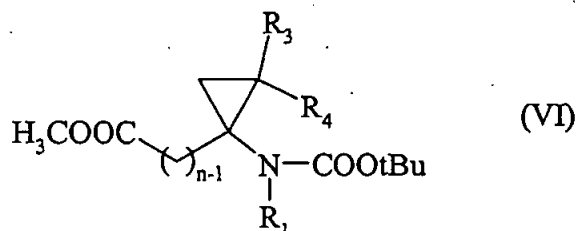


dans lequel Hal représente un atome d'halogène et R'_1 représente un groupement choisi parmi alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié et arylalkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, en présence d'une base dans un solvant anhydre pour conduire aux composés de formule (V) :



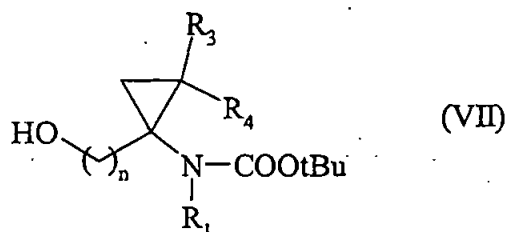
dans laquelle R_3 , R_4 , n et R'_1 sont tels que définis précédemment,

les composés de formules (III) et (V) formant les composés de formule (VI) :



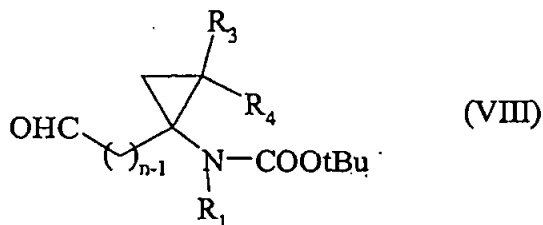
dans laquelle R_3 , R_4 et n sont tels que définis précédemment et R_1 est tel que défini dans la formule (I),

composés de formule (VI) qui sont mis en présence d'un agent réducteur pour conduire aux composés de formule (VII) :



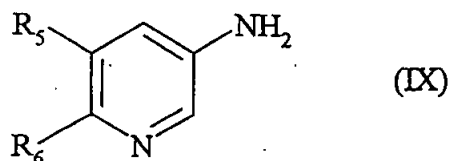
dans laquelle R_3 , R_4 , n et R_1 sont tels que définis précédemment,

composés de formule (VII) qui sont soumis à l'action d'un agent oxydant classique de la synthèse organique pour conduire aux composés de formule (VIII) :

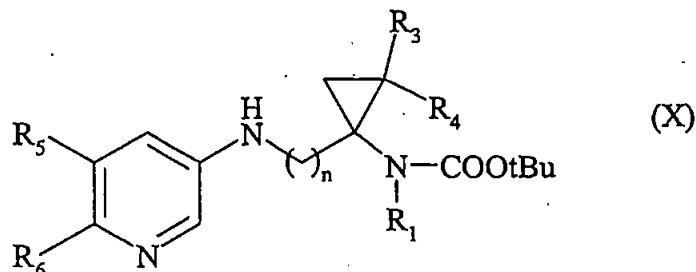


dans laquelle R_3 , R_4 , n et R_1 sont tels que définis précédemment,

composés de formule (VIII) qui sont mis à réagir avec un composé de formule (IX) :

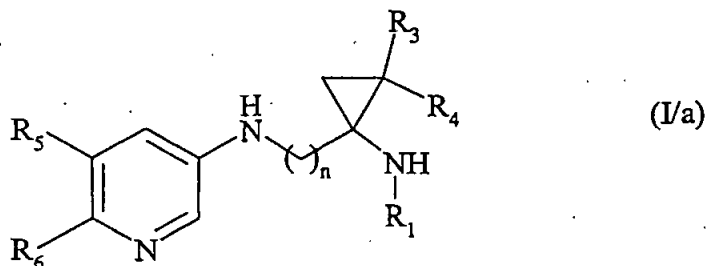


dans laquelle R_5 et R_6 sont tels que définis dans la formule (I), en présence de triacétoxyborohydrure de sodium pour conduire aux composés de formule (X) :



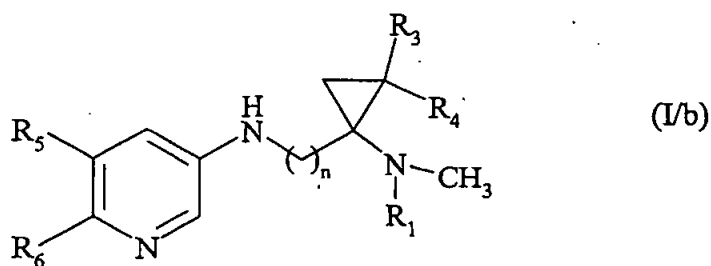
dans laquelle R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , n et R_1 sont tels que définis précédemment, composés de formule (X) qui sont :

- soit mis en présence d'un acide dans le dioxane pour conduire aux composés de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :



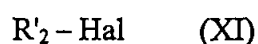
dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et n sont tels que définis précédemment, composés de formule (I/a) qui sont :

- soit mis en présence de formol et d'acide formique pour conduire aux composés de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :



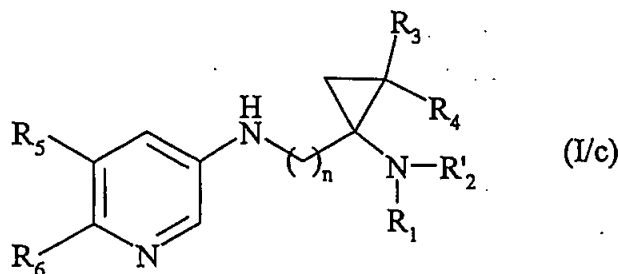
dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et n sont tels que définis précédemment,

- soit mis à réagir avec un composé de formule (XI) :



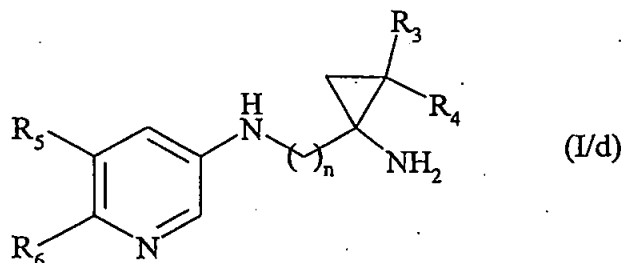
dans laquelle Hal est tel que défini précédemment et R'_2 représente un groupement choisi parmi alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié et arylalkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, en présence d'une base dans un solvant anhydre pour conduire aux composés de formule (I/c)

cas particulier des composés de formule (I) :



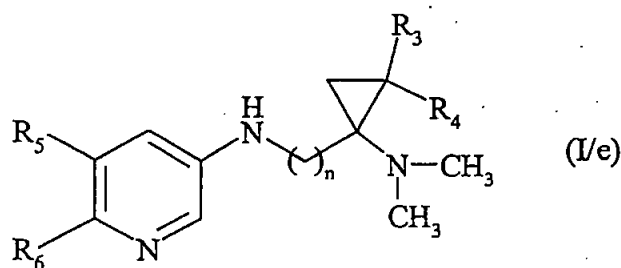
dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , n et R'_2 sont tels que définis précédemment,

- soit, lorsque R_1 représente un groupement benzyl, mis en présence d'acide chlorhydrique et de palladium sur charbon, pour conduire aux composés de formule (I/d), cas particulier des composés de formule (I) :



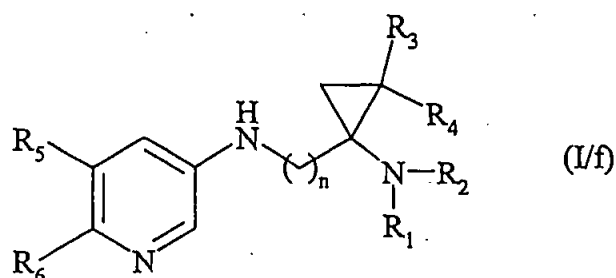
dans laquelle R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et n sont tels que définis précédemment,

composés de formule (I/d) qui sont traités par de l'acide formique et une solution aqueuse de formaldéhyde pour conduire aux composés de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et n sont tels que définis précédemment,

composés de formules (I/b), (I/c), (I/d) et (I/e) formant les composés de formule (I/f), cas particulier des composés de formule (I) :

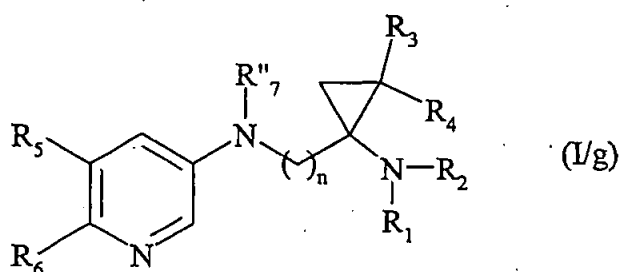


dans laquelle $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ et n sont tels que définis précédemment,

composés de formule (I/f) qui sont mis à réagir avec un composé de formule (XII) :

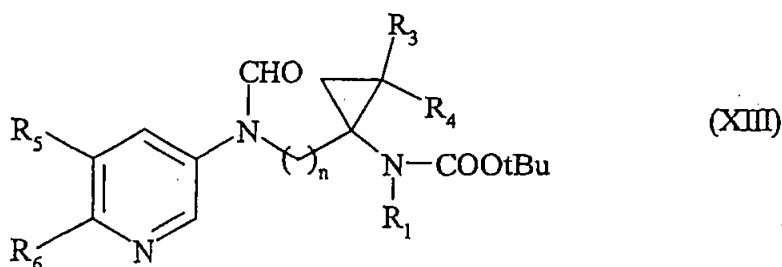


dans laquelle R'_7 représente un groupement choisi parmi alkyle (C_1 - C_5) linéaire ou ramifié et arylalkyle (C_1 - C_5) linéaire ou ramifié, en présence d'un agent de couplage, suivi d'une réduction de l'amide, pour conduire aux composés de formule (I/g), cas particulier des composés de formule (I) :



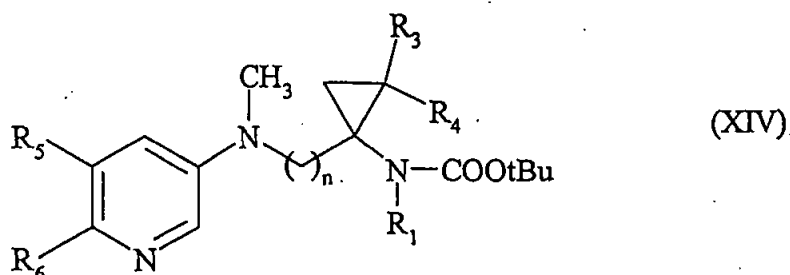
dans laquelle $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ et n sont tels que définis précédemment, et R''_7 représente un groupement choisi parmi alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié et arylalkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,

- soit mis en présence de carbonyldiimidazole et d'acide formique dans la diméthylformamide pour conduire aux composés de formule (XIII) :



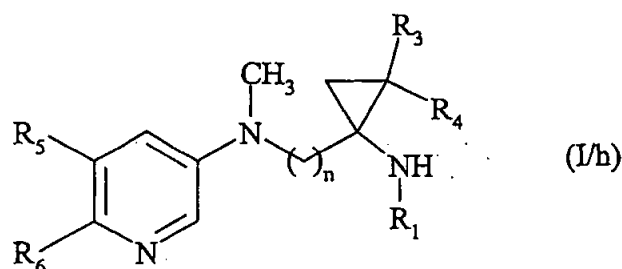
dans laquelle R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 et n sont tels que définis précédemment,

composés de formule (XIII) qui sont mis à réagir avec du boraneméthylsulfure complexe dans du tétrahydrofurane pour conduire aux composés de formule (XIV) :



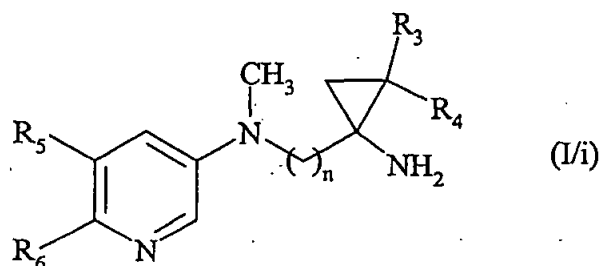
dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et n sont tels que définis précédemment,

composés de formule (XIV) qui sont soumis aux mêmes conditions de réaction que les composés de formule (X), action de l'acide dans le dioxane pour conduire aux composés de formule (I/h), cas particulier des composés de formule (I) :

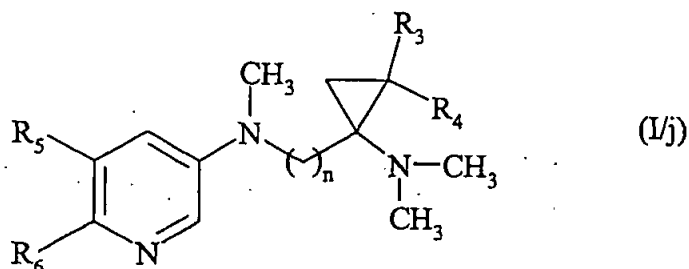


dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et n sont tels que définis précédemment,

composés de formule (I/h) qui sont soumis aux mêmes conditions de réaction que les composés de formule (I/a) lorsque R_1 représente un groupement benzyl, pour conduire aux composés de formule (I/i), cas particuliers des composés de formule (I) :



dans laquelle R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et n sont tels que définis précédemment, composés de formule (I/i) qui sont soumis aux mêmes conditions de réaction que les composés de formule (I/d), pour conduire aux composés de formule (I/j), cas particuliers des composés de formule (I) :



dans laquelle R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et n sont tels que définis précédemment,

l'ensemble des composés de formules (I/a) à (I/j) formant l'ensemble des composés de l'invention qui sont purifiés, le cas échéant, selon des techniques classiques de purification, qui peuvent être séparés en leurs différents isomères, selon une technique classique de séparation et qui sont transformés, le cas échéant, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

9- Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

10- Compositions pharmaceutiques selon la revendication 9 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 utiles comme ligand nicotinique spécifique des récepteurs $\alpha 4\beta 2$.

11- Compositions pharmaceutiques selon la revendication 9 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 utiles dans le traitement des déficits de mémoire associés au vieillissement cérébral et aux maladies neurodégénératives, ainsi que pour le traitement des troubles de l'humeur, du syndrome de Tourette, du syndrome d'hyperactivité avec déficits attentionnels, du sevrage tabagique et de la douleur.

12- Compositions pharmaceutiques selon la revendication 9 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, utiles dans le traitement des déficits de mémoire associés à la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Pick, la maladie de Korsakoff ou les démences frontales et sous-corticales.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2006/001831

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D213/74 A61K31/44

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)
C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 170 281 A (LES LABORATOIRES SERVIER) 9 January 2002 (2002-01-09) page 1, paragraph 2 claim 1	1, 10
A	WO 01/70733 A (SUNTORY LIMITED; IMOTO, MASAHIRO; IWANAMI, TATSUYA; AKABANE, MINAKO; T) 27 September 2001 (2001-09-27) page 1, paragraph 1 claim 1	1, 10
A	WO 00/75110 A (TARGACEPT, INC; DULL, MAURICE, DULL; MILLER, CRAIG, HARRISON; CALDWELL) 14 December 2000 (2000-12-14) page 1, paragraph 1 claim 1	1, 10

☒ 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 document 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

13 November 2006

Date of mailing of the international search report

20/11/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fanni, Stefano

202

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2006/001831

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/87288 A (INSPIRE PHARMACEUTICALS, INC; YERXA, BENJAMIN, R) 22 November 2001 (2001-11-22) page 1, paragraph 1 claim 1	1,10
A	----- WO 99/21834 A (NEUROSEARCH A/S; PETERS, DAN; OLSEN, GUNNAR, M; NIELSEN, SIMON, FELDBA) 6 May 1999 (1999-05-06) page 1, paragraph 1 claim 1 -----	1,10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2006/001831

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1170281	A	09-01-2002	AT 313524 T	15-01-2006
			AU 777733 B2	28-10-2004
			AU 5407501 A	14-02-2002
			BR 0102587 A	28-05-2002
			CA 2351833 A1	27-12-2001
			CN 1330067 A	09-01-2002
			DE 60115997 T2	26-10-2006
			DK 1170281 T3	01-05-2006
			EA 5185 B1	30-12-2004
			ES 2254344 T3	16-06-2006
			FR 2810664 A1	28-12-2001
			HK 1041605 A1	03-06-2005
			HU 0102631 A2	29-05-2002
			JP 3720735 B2	30-11-2005
			JP 2002069046 A	08-03-2002
			JP 2005314431 A	10-11-2005
			MX PA01006586 A	20-03-2002
			NO 20013206 A	28-12-2001
			NZ 512605 A	28-09-2001
			PL 348325 A1	02-01-2002
			US 2002022643 A1	21-02-2002
			ZA 200105300 A	11-01-2002
WO 0170733	A	27-09-2001	AU 781064 B2	05-05-2005
			AU 3954501 A	03-10-2001
			CA 2364268 A1	27-09-2001
			CN 1636154 A	06-07-2005
			EP 1218371 A2	03-07-2002
			JP 2001261652 A	26-09-2001
			US 2003078259 A1	24-04-2003
WO 0075110	A	14-12-2000	AU 5326100 A	28-12-2000
			CA 2376061 A1	14-12-2000
			EP 1185514 A1	13-03-2002
			JP 2003501416 T	14-01-2003
WO 0187288	A	22-11-2001	AU 6183501 A	26-11-2001
			EP 1253916 A1	06-11-2002
			JP 2003533475 T	11-11-2003
			US 6448276 B1	10-09-2002
WO 9921834	A	06-05-1999	AT 278670 T	15-10-2004
			AU 744539 B2	28-02-2002
			AU 9736898 A	17-05-1999
			BR 9813279 A	22-08-2000
			CA 2306093 A1	06-05-1999
			CN 1131211 C	17-12-2003
			DE 69826883 D1	11-11-2004
			DE 69826883 T2	03-02-2005
			EE 200000178 A	16-04-2001
			EP 1027336 A1	16-08-2000
			ES 2230723 T3	01-05-2005
			HK 1031378 A1	23-04-2004
			HU 0100426 A2	28-02-2002
			IS 5420 A	28-03-2000
			JP 2001521025 T	06-11-2001
			NO 20002132 A	26-04-2000
			NZ 503520 A	28-08-2002

204

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2006/001831

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9921834	A	PL 340224 A1	15-01-2001
		PT 1027336 T	31-01-2005
		RU 2205179 C2	27-05-2003
		SK 6142000 A3	12-09-2000
		TR 200001171 T2	23-10-2000

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2006/001831

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. C07D213/74 A61K31/44

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 1 170 281 A (LES LABORATOIRES SERVIER) 9 janvier 2002 (2002-01-09) page 1, alinéa 2 revendication 1	1,10
A	WO 01/70733 A (SUNTORY LIMITED; IMOTO, MASAHIRO; IWANAMI, TATSUYA; AKABANE, MINAKO; T) 27 septembre 2001 (2001-09-27) page 1, alinéa 1 revendication 1	1,10
A	WO 00/75110 A (TARGACEPT, INC; DULL, MAURICE, DULL; MILLER, CRAIG, HARRISON; CALDWELL) 14 décembre 2000 (2000-12-14) page 1, alinéa 1 revendication 1	1,10
	----- -/-	



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Δ* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

13 novembre 2006

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

20/11/2006

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Fanni, Stefano

207

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2006/001831

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 1170281	A	09-01-2002	AT 313524 T	15-01-2006
			AU 777733 B2	28-10-2004
			AU 5407501 A	14-02-2002
			BR 0102587 A	28-05-2002
			CA 2351833 A1	27-12-2001
			CN 1330067 A	09-01-2002
			DE 60115997 T2	26-10-2006
			DK 1170281 T3	01-05-2006
			EA 5185 B1	30-12-2004
			ES 2254344 T3	16-06-2006
			FR 2810664 A1	28-12-2001
			HK 1041605 A1	03-06-2005
			HU 0102631 A2	29-05-2002
			JP 3720735 B2	30-11-2005
			JP 2002069046 A	08-03-2002
			JP 2005314431 A	10-11-2005
			MX PA01006586 A	20-03-2002
			NO 20013206 A	28-12-2001
			NZ 512605 A	28-09-2001
			PL 348325 A1	02-01-2002
			US 2002022643 A1	21-02-2002
			ZA 200105300 A	11-01-2002
WO 0170733	A	27-09-2001	AU 781064 B2	05-05-2005
			AU 3954501 A	03-10-2001
			CA 2364268 A1	27-09-2001
			CN 1636154 A	06-07-2005
			EP 1218371 A2	03-07-2002
			JP 2001261652 A	26-09-2001
			US 2003078259 A1	24-04-2003
WO 0075110	A	14-12-2000	AU 5326100 A	28-12-2000
			CA 2376061 A1	14-12-2000
			EP 1185514 A1	13-03-2002
			JP 2003501416 T	14-01-2003
WO 0187288	A	22-11-2001	AU 6183501 A	26-11-2001
			EP 1253916 A1	06-11-2002
			JP 2003533475 T	11-11-2003
			US 6448276 B1	10-09-2002
WO 9921834	A	06-05-1999	AT 278670 T	15-10-2004
			AU 744539 B2	28-02-2002
			AU 9736898 A	17-05-1999
			BR 9813279 A	22-08-2000
			CA 2306093 A1	06-05-1999
			CN 1131211 C	17-12-2003
			DE 69826883 D1	11-11-2004
			DE 69826883 T2	03-02-2005
			EE 200000178 A	16-04-2001
			EP 1027336 A1	16-08-2000
			ES 2230723 T3	01-05-2005
			HK 1031378 A1	23-04-2004
			HU 0100426 A2	28-02-2002
			IS 5420 A	28-03-2000
			JP 2001521025 T	06-11-2001
			NO 20002132 A	26-04-2000
			N7 503520 A	28-08-2002

208

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2006/001831

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9921834	A	PL 340224 A1	15-01-2001
		PT 1027336 T	31-01-2005
		RU 2205179 C2	27-05-2003
		SK 6142000 A3	12-09-2000
		TR 200001171 T2	23-10-2000

209

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-007919- -00000-0000

Fecha: 2008-01-28 16:38:26 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 209

PERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

OFICIAL DE CAJA : 08 - 6,920
: ENERO 25 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

ANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OGIA JURIDICA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2866128	23/01/2008	1,791,000.00
OGIA JURIDICA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2866132	23/01/2008	501,000.00

***** CONCEPTO *****

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

QUINIENTOS UN MIL PESOS

ABLE :

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-007919- -00000-0000

Fecha: 2008-01-28 16:38:26 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE/II Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 209



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de 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 ☒

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

28 ENE. 2008

Fecha _____

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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 211

020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
ERRANO CASTILLO JUAN MANUEL
poderado(a) y/o Representante de
ES LABORATORIES SERVIER

REFERENCIA	Radicación No.	8 7919
	Solicitud internacional	pct/fr2006/001831
	Fecha inicio fase nacional	28/02/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	5520
	Folios	1

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

Úmplase
en Bogotá DC,

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

dpall

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

☒

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

1. RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES

LES LABORATOIRES SERVIER

92.415 Courbevoie Cedex, France

JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

NUEVOS COMPUESTOS 1,1-Piridinilamino-Ciclopropanaminas

POUSUSTITUIDOS SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION Y LAS COMPOSICIONES

CLASIFICACION

FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN

No.

FECHA DE SOLICITUD

ENERO 28, 2008

ROLLO MICROFILM

No.

FECHA DE CONCESION

VIGENCIA DESDE

HASTA

CAMBIO DE NOMBRE

1) GOLDSTEIN, Solo; GUILLONEAU, Claude; CHARTON, YVES; LOCKHART, Brian;
LESTAGE, Pierre



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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

PATENTE DE INVENCION _____ PCT _____ MODELO DE UTILIDAD _____ DISEÑO INDUSTRIAL _____

(21) N° de solicitud: PCT/FR2006/001831 (22) Fecha de solicitud: 27.07.2006
(51) Clasificación Internacional: C07D 213/74 (2006.01), A61K31/44 (2006.01)

(71) Solicitante(s)

LES LABORATOIRES SERVIER

(72) Inventor(es) Goldstein, Solo; Guillonnet, Claude; Charton, Yves;
Lockhart, Brian; Lestage, Pierre

(74) Agente:

(30) Prioridad

0508032

(31) No. Prioridad

(2)

(32) Fecha

(33) País

28.07.05

FRANCIA

(85) Fecha inicio fase nacional:

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 27.07.06

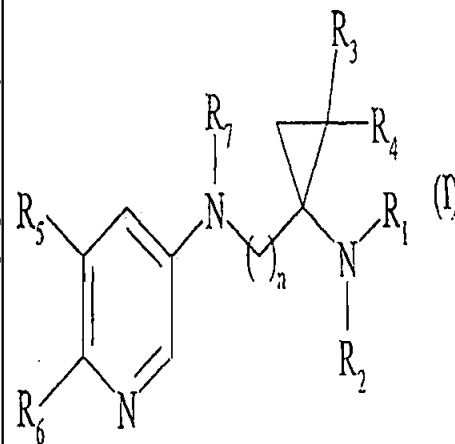
No. de solicitud PCT/FR2006/001831

(87) Publicación internacional:

Fecha: (23) 01.02.2007

No. Publicación: WO

WO/2007/012761



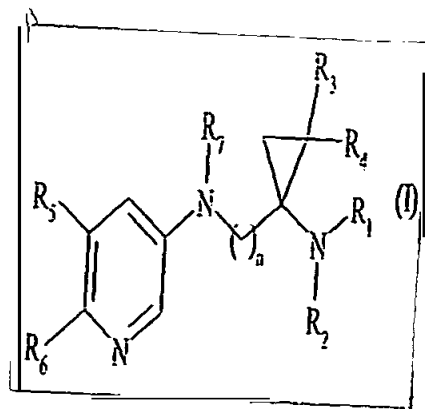
(54) Título: NUEVOS COMPUESTOS 1,1-PÍRIDINILAMINO-CICLOPROPANAMINAS POLISUSTITUIDOS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

(57) Resumen:

NUEVOS COMPUESTOS 1,1-PÍRIDINILAMINO-CICLOPROPANAMINAS POLISUSTITUIDOS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

Compuestos de fórmula (I):

CONTINUA AL RESPALDO ...



en la que:

n representa un número entero comprendido entre 1 y 6 inclusive,
 R_1 y R_2 representan un átomo de hidrógeno un grupo alquilo (C_1-C_6)
 ó arilalquilo (C_1-C_6),
 R_3 y R_4 representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C_1-C_6),
 R_5 y R_6 representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C_1-C_6)
 halógeno, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), ciano, nitro, acilo (C_2-C_6) alcoxica-
 bonilo (C_1-C_6), trihalógenoalquilo (C_1-C_6), trihalógenoalcoxi (C_1-C_6)
 ó amino sustituidos opcionalmente,
 R_7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C_1-C_6) ó
 arilalquilo
 Medicamentos.