

12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22) Date de dépôt : 03.07.06.

30) Priorité :

43) Date de mise à la disposition du public de la
demande : 04.01.08 Bulletin 08/01.

56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

71) Demandeur(s) : SANOFI AVENTIS Société anonyme
— FR.

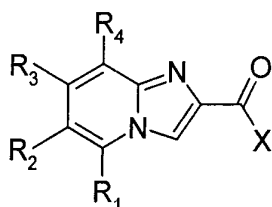
72) Inventeur(s) : EL AHMAD YOUSSEF, OLIVIER
ANNE et PEYRONEL JEAN FRANCOIS.

73) Titulaire(s) :

74) Mandataire(s) :

54) DERIVES D'IMIDAZOPYRIDINE-2-CARBOXAMIDES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN
THERAPEUTIQUE.

57) L'invention concerne les dérivés d'imidazopyridine 2-
carboxamides, de formule générale (I)



X représente l'un des groupes suivants: un groupe phé-
nyle éventuellement substitué

R₁ représente un atome d'hydrogène, un halogène, un
groupe (C₁-C₆)alcoxy, un groupe (C₁-C₆)alkyle, un groupe
(C₃-C₇)cyaoalkyle(C₁-C₆)alkyle, un groupe (C₃-C₇)cyaoalk-
yle(C₁-C₆)alcoxy, un amino, un groupe NR₆R₇; les groupes
alkyles et alcoxy pouvant éventuellement être substitués;

R₂ représente l'un des groupes suivants:

un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle éven-
tuellement substitué; un groupe (C₁-C₆)alcoxy éventuelle-
ment substitué; un groupe (C₃-C₇)cycloalkyle(C₁-C₆)alkyle;

un groupe (C₃-C₇)cycloalkyle(C₁-C₆)alcoxy; un groupe
(C₂-C₆)alcényle; un groupe (C₂-C₆)alcynyle; un groupe -
CO-R₅; groupe -CO-NR₆R₇; groupe -CO-O-R₈; un groupe -
NR₉-CO-R₁₀; un groupe -NR₁₁R₁₂; un atome d'halogène; un
groupe cyano; un groupe phényle éventuellement substitué
R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-
C₆)alkyle, un groupe (C₁-C₆)alcoxy ou un atome d'halogè-
ne,

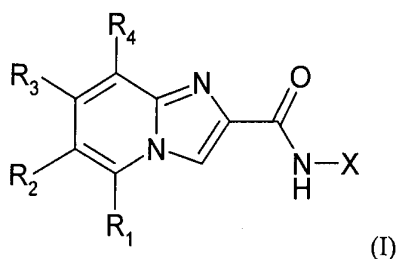
R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-
C₄)alkyle, un groupe (C₁-C₄)alcoxy ou un atome de fluor,
Procédé de préparation et application en thérapeutique.



DÉRIVÉS D'IMIDAZO[1,2-*a*]PYRIDINE-2-CARBOXAMIDES LEUR PRÉPARATION
ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE

La présente invention se rapporte à des dérivés d'imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamides,
5 à leur préparation et à leur application en thérapeutique dans le traitement ou la prévention de
maladies impliquant les récepteurs nucléaires Nurr-1 aussi appelé NR4A2, NOT, TINUR, RNR-1,
et HZF3.

La présente invention a pour objet les composés répondant à la formule (I) répondant à la
formule (I) :



10

dans laquelle :

X représente l'un des groupes suivants :

. un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis
indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : halogène, (C₁-
15 C₆)alcoxy, (C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₇)cycloalkyle(C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₇)cycloalkyle(C₁-
C₆)alcoxy, NRaRb,

R₁ représente un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe (C₁-C₆)alcoxy, un groupe (C₁-
C₆)alkyle, un groupe (C₃-C₇)cycloalkyle(C₁-C₆)alkyle, un groupe (C₃-C₇)cycloalkyle(C₁-
C₆)alcoxy, un amino, un groupe NRcRd; les groupes alkyles et alcoxy pouvant
20 éventuellement être substitués par un ou plusieurs halogène, hydroxy, amino, ou groupe
(C₁-C₆)alcoxy,

R₂ représente l'un des groupes suivants :

. un atome d'hydrogène,
. un groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis
25 indépendamment les uns des autres parmi un hydroxy, un halogène, un hydroxy, un
amino, un groupe NRaRb, un groupe phényle
. un groupe (C₁-C₆)alcoxy éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis
indépendamment les uns des autres parmi hydroxy, halogène, hydroxy, amino, groupe
NRaRb,

30 . un groupe (C₃-C₇)cycloalkyle(C₁-C₆)alkyle,
. un groupe (C₃-C₇)cycloalkyle(C₁-C₆)alcoxy,

- . un groupe (C₂-C₆)alcényle,
- . un groupe (C₂-C₆)alcynyle,
- . un groupe -CO-R₅
- . un groupe -CO-NR₆R₇
- 5 . un groupe -CO-O-R₈
- . un groupe -NR₉-CO-R₁₀
- . un groupe -NR₁₁R₁₂,
- . un atome d'halogène,
- . un groupe cyano,
- 10 . un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : halogène, (C₁-C₆)alcoxy, NRaRb, -CO-R₅, -CO-NR₆R₇, -CO-O-R₈, (C₃-C₇)cycloalkyle(C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₇)cycloalkyle(C₁-C₆)alcoxy, un groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs hydroxy ou NRaRb,
- 15 R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, un groupe (C₁-C₆)alcoxy ou un atome d'halogène,
- R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, un groupe (C₁-C₄)alcoxy ou un atome de fluor,
- R₅ représente un atome d'hydrogène, un groupe phényle ou un groupe (C₁-C₆)alkyle,
- 20 R₆ et R₇, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle ou forment avec l'atome d'azote un cycle de 4 à 7 chaînons incluant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi N, O ou S,
- R₈ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle,
- R₉ et R₁₀, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle,
- 25 R₁₁ et R₁₂, identiques ou différents, représentent un groupe (C₁-C₆)alkyle ou forment avec l'atome d'azote un cycle de 4 à 7 chaînons incluant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi N, O ou S,
- Ra et Rb sont indépendamment l'un de l'autre, hydrogène, (C₁-C₆)alkyle ou forment avec l'atome d'azote un cycle de 4 à 7 chaînons,
- 30 Rc est hydrogène et Rd est (C₁-C₆)alkyle
et l'un au moins des substituants R₁, R₂, R₃ et R₄ est différent d'hydrogène;
et quand R₃ est un méthyle, X est non substitué ;
quand R₁ est un méthyle, X est non substitué
quand R₂ est chlore, X n'est pas un para-fluoro-phényle
- 35 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

Les composés de formule (I) peuvent comporter un ou plusieurs atomes de carbone

asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention.

Les composés de formule (I) peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des
5 acides. De tels sels d'addition font partie de l'invention.

Ces sels peuvent être préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, mais les sels d'autres acides utiles, par exemple, pour la purification ou l'isolement des composés de formule (I) font également partie de l'invention.

Les composés de formule (I) peuvent également exister sous forme d'hydrates ou de solvats, à
10 savoir sous forme d'associations ou de combinaisons avec une ou plusieurs molécules d'eau ou avec un solvant. De tels hydrates et solvats font également partie de l'invention.

Dans le cadre de la présente invention, on entend par :

- un atome d'halogène : un fluor, un chlore, un brome ou un iode ;
- un groupe alkyle : un groupe aliphatique saturé linéaire, ramifié ou cyclique. A titre
15 d'exemples, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertbutyle, cyclopropyle, cyclobutyl, cyclopentyle, cyclohexyle etc ;
- un groupe alcényle : un groupe aliphatique mono- ou poly-insaturé, linéaire ou ramifié, comprenant par exemple une ou deux insaturations éthyléniques ;
- un groupe alcoxy : un radical –O-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment
20 défini ;
- un groupe alcynyle : un groupe aliphatique mono- ou poly-insaturé, linéaire ou ramifié, comprenant par exemple une ou deux insaturations éthyléniques ;

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un premier groupe de composés est constitué des composés pour lesquels X est un groupe phényle.

25 Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un second groupe de composés est constitué des composés pour lesquels R_1 , R_3 et R_4 sont des atomes d'hydrogène.

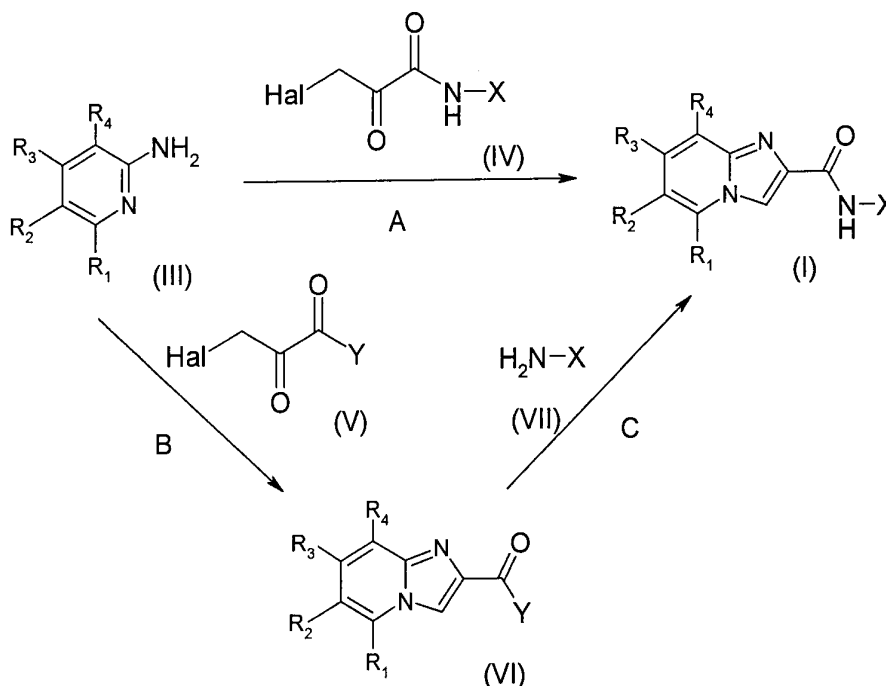
Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, on peut notamment citer les composés suivants :

- 6-Chloro-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 8-Méthyl-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Diméthylamino)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(1-Hydroxy-1-méthyléthyl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- N*-(4-Fluorophényl)-6-isopropénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-Chloro-*N*-(2-chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

N,6-Diphénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
N-Phényl-6-vinylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
6-Ethyl-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
6-Formyl-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
6-Ethynyl-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
6-[3-(1-Hydroxy-1-méthyléthyl)phényl]-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
6-[Hydroxy(phényl)méthyl]-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
Chlorhydrate (1:1) de 6-acétyl-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
6-Méthyl-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
5-Méthyl-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
7-Méthyl-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
6-Bromo-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
6-Fluoro-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
6,8-Difluoro-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
6-Bromo-5-méthyl-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
6-Iodo-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
6-Cyano-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
6-(Hydroxyméthyl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
6-Méthoxy-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
N-(4-fluorophényl)-6-(1-hydroxy-1-méthyléthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
6-Benzoyl-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
6-Isopropényl-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
6-Chloro-*N*-(3-fluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
6-Chloro-*N*-(3-chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
6-Chloro-*N*-(3-méthoxyphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
6-Chloro-*N*-[4-(diméthylamino)phényl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
6-Chloro-*N*-(4-chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
6-[2-(Hydroxyméthyl)phényl]-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
6-[3-(Hydroxyméthyl)phényl]-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
6-[4-(Hydroxyméthyl)phényl]-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
6-(2-Formylphényl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
6-(3-Formylphényl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
5,6-Diméthyl-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
3-[2-(Anilino-carbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]benzoate de méthyle
6-(3-Acétylphényl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
6-(3-Fluorophényl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

6-(4-Méthylphényl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
 6-(3-Méthoxyphényl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
 6-[3-(Aminométhyl)phényl]-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
 6-(3-Chlorophényl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
 6-(3-Carbamoylphényl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
 6-[3-(1-Hydroxyéthyl)phényl]-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) selon le procédé décrit dans schéma 1.



La voie A consiste à préparer les 2-amino-pyridines de formule (III) selon les méthodes
 5 connues de l'homme du métier et à former le cycle imidazo [1,2-*a*]pyridine par condensation sur
 un dérivé de 2-oxo-*N*-aryl-propionamide (IV) dans lequel Hal représente un halogène et X est
 défini comme précédemment par analogie avec les méthodes décrites par J-J. Bourguignon et coll.
 dans Aust. J. Chem.1997, 50, 719-725 et par J.G. Lombardino, J. Org. Chem. (1965), 30(7), 2403
 par exemple. Les dérivés halogénés de 2-oxo-*N*-aryl-propionamide (IV) peuvent être obtenus
 10 selon la méthode décrite par R. Kluger et coll. dans J. Am. Chem. Soc., (1984) 106(14), 4017.

La seconde voie de synthèse B, C consiste à coupler un acide imidazopyridine-2-
 carboxylique ou l'un de ses dérivés, de formule (V) dans laquelle Y est OH, ou halogène ou C₁-
 C₆)alcoxy avec une arylamine X-NH₂ (VII) dans laquelle X est défini comme précédemment
 selon des méthodes connues de l'homme du métier. Ainsi l'acide peut être préalablement converti
 15 en de ses dérivés réactifs tel que halogénure d'acide, anhydride, anhydride mixte ou ester activé

puis mis en réaction avec l'amine (VII) en présence d'une base telle que la diisopropyléthylamine, la triéthylamine ou la pyridine, dans un solvant inerte tel que le THF, le DMF ou le dichlorométhane. Le couplage peut également être réalisé en présence d'un agent de couplage tel que CDI, EDCI, HATU ou HBTU dans les mêmes conditions sans isoler d'intermédiaire réactif.

- 5 Alternativement on peut faire réagir l'amine (VII) avec un ester de l'acide de formule (VI) en présence d'un catalyseur tel que le triméthylaluminium selon la méthode de Weinreb, S. et coll (Tet. Lett. (1977), 18, 4171).

Les produits de formule (I), peuvent être soumis, si désiré et si nécessaire, pour obtenir des produits de formule (I) ou être transformés en d'autres produits de formule (I) à l'une ou
10 plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un ordre quelconque :

- a) une réaction d'estérification ou d'amidification de fonction acide,
 - b) une réaction d'hydrolyse de fonction ester en fonction acide,
 - c) une réaction de transformation de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,
 - d) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde ou cétone,
 - 15 e) une réaction de réduction des fonctions aldéhyde ou cétone en fonction alcool,
 - f) une réaction de transformation de radical nitrile en fonction aldéhyde,
 - g) une réaction de transformation de radical nitrile en fonction cétone,
 - h) une réaction d'oxydation de groupe alcényle en fonction aldéhyde ou cétone,
 - i) une réaction d'oléfination de fonction aldéhyde ou cétone en groupe alcényle,
 - 20 j) une réaction de deshydratation de groupe hydroxyalkyle en groupe alcényle
 - k) une réaction d'hydrogénation totale ou partielle de groupe alcényle ou alcynyle en groupe alcényle ou alkyle
 - l) une réaction de couplage catalytique d'un dérivé halogéné et d'un dérivé organométallique tel que stannique ou boronique pour introduire un substituant alkyle, alcényle, alcynyles ou aryle,
 - 25 m) une réaction de protection des fonctions réactives,
 - n) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,
 - o) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,
 - 30 p) une réaction de dédoublement des formes racémiques en énantiomères,
- lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant le cas échéant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

Dans le schéma 1, les composés de départ et les réactifs, quand leur mode de préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou bien peuvent
35 être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'Homme du métier.

Les exemples suivants décrivent la préparation de certains composés conformes à

l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer la présente invention. Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux donnés dans le tableau ci-après, qui illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

Exemple 1 : 6-Chloro-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

5 A une solution de 0,196 g d'acide 6-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique dans 3 mL de dichlorométhane et de 0,146 mL de chlorure de thionyle, on ajoute 1 mL de diméthylformamide. Le mélange réactionnel est agité 3 heures à la température ambiante. On ajoute 0,273 mL d'aniline et agite à la température ambiante pendant 22 heures. On ajoute 20 mL de dichlorométhane et 10 mL d'eau. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de
10 magnésium, filtrée, évaporée à sec sous pression réduite, puis purifiée sur une colonne de silice en éluant par du dichlorométhane. Les fractions contenant le produit sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 0,204 g de 6-chloro-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide blanc.

Exemple 2 : 8-Méthyl-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

15 A une solution de 0,176 g d'acide 8-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique dans 12 mL de dichlorométhane, on ajoute 1,67 mL de triéthylamine, 1,53 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et 1,08 g de 1-hydroxy-benzotriazole. Le mélange réactionnel est agité 20 minutes à la température ambiante. On ajoute 0,090 mL d'aniline. Le mélange réactionnel est agité 4 heures à la température ambiante. On ajoute 60 mL de
20 dichlorométhane et 30 mL d'eau. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, évaporée à sec sous pression réduite. Après purification par chromatographie flash (silice, éluant dichlorométhane / acétate d'éthyle 98/02 en volume), on obtient 0,193 g de 8-méthyl-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide blanc.

Exemple 3 : 6-(Diméthylamino)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

25 A une solution de 60,8 µL d'aniline dans 3 mL de toluène refroidie à 0°, on ajoute goutte à goutte 0,46 mL d'une solution de triméthylaluminium 2M dans le toluène puis à 20°C, 76 mg de 6-diméthylaminoimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle. Le mélange réactionnel est agité 15 minutes à la température ambiante. On refroidit à 0° puis ajoute 20 mL d'une solution saturée de
30 chlorure d'ammonium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur célite, évaporée à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur une cartouche de silice en éluant avec par un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle. Les fractions contenant le produit sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est cristallisé du

méthanol pour donner 36 mg de 6-(diméthylamino)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'une poudre grise.

Exemple 4 : 6-(1-Hydroxy-1-méthyléthyl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

- 5 Une solution de 100 mg de 2-(6-amino-pyridin-3-yl)-propan-2-ol dans 10 mL de 1,2-diméthoxyéthane est traitée par 190 mg de 3-bromo-2-oxo-*N*-phényl-propionamide puis agitée 15 heures à 25°C et portée au reflux pendant 3 heures. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite et le résidu repris dans 40 mL d'acétate d'éthyle et 40 mL d'une solution saturée de carbonate de sodium. La phase aqueuse est lavée deux fois par 40 mL d'acétate d'éthyle.
- 10 Les phases organiques réunies sont séchées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur une cartouche de 40 g de silice en éluant par du dichlorométhane puis par des mélange de dichlorométhane et de méthanol 97/3 puis 95/5. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec pour donner pour donner 63 mg de 6-(1-hydroxy-1-méthyléthyl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide, sous la forme d'un solide blanc.

15 NExemple 5 : *N*-(4-Fluorophényl)-6-isopropénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

- Une solution de 110 mg de *N*-(4-fluorophényl)-6-(1-hydroxy-1-méthyléthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et 3,3 mg d'acide paratoluènesulfonique dans 5 mL de xylène est chauffée au reflux pendant 6 heures puis évaporée à sec sous pression réduite. Le résidu est repris par 200 mL de dichlorométhane et 20 mL d'eau. La phase organique est séchée et concentrée et le
- 20 résidu est purifié par chromatographie sur silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle (95/5). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec. Le résidu est trituré et lavé avec de l'éther éthylique, filtré et séché pour donner 68 mg de *N*-(4-fluorophényl)-6-isopropénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide beige.

25 Exemple 6 : 6-Chloro-*N*-(2-chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

- A une solution de 100 mg d'acide 6-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique dans 1 mL de *N,N*-diméthyl-formamide on ajoute 54 µl de 2-chloroaniline, 211 mg de HATU, 75 mg de 1-hydroxy-aminotriazole et 237 µl de *N,N*-diisopropyléthylamine. Le mélange réactionnel est chauffé à 70°C pendant 16 heures, dilué par une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium
- 30 et extrait par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie-flash sur silice en éluant par un mélange hexane/Acétate d'éthyle 70/30 pour donner 62 mg de 6-chloro-*N*-(2-

chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide blanc.

Exemple 7 : *N*,6-diphénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

Dans un tube à microondes on charge 0,391 g de 6-iodo-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide, 0,237 g d'acide phénylboronique, 45 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium, 4
5 mL de solution aqueuse 2M de carbonate de sodium, 6 mL d'acétonitrile et 6 mL de toluène. Le mélange est chauffé 20 minutes dans l'appareil à microondes réglé sur 150°C. Après refroidissement, la phase organique est séparée, séchée et évaporée. Le résidu est repris par un mélange de dichlorométhane et de pentane. Le solide est filtré et puis purifié par trituration dans du méthanol pour donner 0,22 g de *N*,6-diphénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la
10 forme d'un solide écru.

Exemple 8 : *N*-phényl-6-vinylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

Un mélange de 0,73 g de 6-iodo-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide, 209 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0), 587 µL de tributylvinylétain et 17 mL de DMF est chauffé 10 minutes à 130°C dans un appareil à microondes puis concentré à sec. Le résidu est
15 repris dans 100 mL d'eau et extrait par deux fois 70 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées par une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées à sec sous pression réduite. Le solide est trituré dans de l'acétate d'éthyle essoré et lavé par de l'acétate d'éthyle puis par de l'éther isopropylique, repris dans un mélange de méthanol et de dichlorométhane. L'insoluble est filtré et lavé par du méthanol. Le filtrat est
20 concentré à sec sous pression réduite pour donner 0,29 g de *N*-phényl-6-vinylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide blanc.

Exemple 9 : 6-Ethyl-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

Une solution de 60 mg de *N*-phényl-6-vinylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide dans 15 mL de méthanol, est hydrogénée pendant 45 minutes à 25°C sous 1 bar d'hydrogène en présence de 24
25 mg de palladium à 10 % sur charbon. La réaction étant incomplète le produit est recyclé dans les mêmes conditions. Après filtration le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est repris dans 50 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, décantée, séchée et concentrée à sec sous pression réduite pour donner 60 mg de 6-éthyl-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide blanc

30 **Exemple 10 : 6-Formyl-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide**

Une suspension de 150 mg de *N*-phényl-6-vinylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide, 232 µL de

tétraoxyde d'osmium et 167,5 mg de périodate de sodium dans un mélange de 6 mL de THF, 3 mL de t-butanol et 3 mL d'eau, est agitée pendant 20 heures à 20°C puis encore 48 heures en rajoutant à 4 reprises 100 µL de tétraoxyde d'osmium et 80 mg de périodate de sodium. Le mélange réactionnel est versé dans 50 mL d'eau et que l'on extrait deux fois par 50 mL d'acétate d'éthyle.

- 5 Les phases organiques réunies sont lavée par une solution saturée aqueuse de chlorure de sodium, décantées, séchées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (gradient de 0 à 50 %) pour donner 100 mg de 6-formyl-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide blanc

10 **Exemple 11 : 6-Ethynyl-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide**

- Dans un tube à microondes de 20 mL on charge 0,2 g de 6-iodo-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide, 156µL de triméthylsilylacétylène, 20 mg de dichloro bis(triphénylphosphine)-palladium, et 2 mL de pipéridine. Le mélange est chauffé 15 minutes dans l'appareil à microondes réglé sur 130°C. Après refroidissement, le mélange est versé dans 50 mL de solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. On extrait 2 fois par 70 mL d'éther éthylique. Les phases organiques réunies sont décantées, séchées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est repris dans 4 mL d'une solution 1M de fluorure de tétrabutylammonium dans le THF et agité 16 heures à 25 °C. Après évaporation à sec du milieu réactionnel, le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (gradient de 0 à 35 %) pour donner 30 mg de 6-éthynyl-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide beige.
- 15
- 20

Exemple 12 : 6-[3-(1-Hydroxy-1-méthyléthyl)phényl]-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

- A une suspension de 87 mg de 3-[2-(anilino-carbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]benzoate de méthyle dans 5 mL de THF placée sous atmosphère d'argon et refroidie à 10°C, on ajoute lentement 781 µL d'une solution 3M de chlorure de méthylmagnésium dans le THF. Le mélange est agité 16 heures en laissant la température remonter à 20°C puis versé dans 30 mL de solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. On extrait par 100 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, séchée et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle (75/25) pour donner 22 mg de 6-[3-(1-hydroxy-1-méthyléthyl)phényl]-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide écru.
- 25
- 30

Exemple 13 : 6-[Hydroxy(phényl)méthyl]-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-

carboxamide

A une suspension de 157 mg de 6-benzoyl-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide dans 10 mL de méthanol refroidie à 0°C on ajoute 17,4 mg de borohydrure de sodium. Le mélange réactionnel est agité 16 heures en laissant la température remonter à 20°C. On ajoute 20 mg de borohydrure de sodium et agite encore 1,5 heure à 20°C. Après évaporation à sec le résidu est repris dans 50 mL d'eau et 200 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, séchée et concentrée à sec sous pression réduite pour donner 122 mg de 6-[hydroxy(phényl)méthyl]-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide blanc.

Exemple 14 : Chlorhydrate (1:1) de 6-acétyl-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

Une solution de 90 mg de 6-(1-éthoxyvinyl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide dans 2 mL de dichlorométhane est agitée pendant 18 heures à 20°C avec 1 mL d'acide chlorhydrique 2N. Le solide est filtré, lavé par du dichlorométhane puis de l'éther diisopropylique et séché pour donner 67 mg de chlorhydrate (1:1) de 6-acétyl-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide blanc.

Les intermédiaires décrits ci-dessous sont utiles à la préparation des composés de la présente invention.

2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-propan-2-ol

A une solution de 0,7 g de 6-amino-nicotinate de méthyle dans 65 mL de THF, refroidie à 10°C sous argon, on ajoute goutte à goutte 15 mL de solution 3 M de chlorure de méthylmagnésium dans le THF. Le mélange réactionnel est agité 15 h en laissant remonter la température à 20°C, puis refroidi de nouveau dans un bain de glace. On ajoute lentement 100 mL de solution saturée de chlorure d'ammonium puis 200 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée et concentrée à sec. Le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle. Le précipité est essoré et séché pour donner 0,4 g de 2-(6-amino-pyridin-3-yl)-propan-2-ol sous la forme d'un solide jaune pâle.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 1,36 (s, 6H) ; 4,82 (s, 1H) ; 5,67 (s large, 2H) ; 6,37 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; 7,42 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,98 (d, J = 2,5 Hz, 1H)

Spectre de masse (IE) : m/z 152 : [M⁺], m/z 137 : [M⁺]-CH₃ (pic de base)

5-Diméthylaminopyridine-2-amine

Diméthyl-6-nitro-pyridine-3-amine

A une solution de 1 g de 5-bromo-2-nitro-pyridine dans 5 mL d'éthanol on ajoute 6 mL de solution 2 M de diméthylamine dans le tétrahydrofurane. Le mélange réactionnel est chauffé 2 heures à

140°C dans un appareil à microondes. Après refroidissement, le solide formé est séparé et lavé à l'éther éthylique pour donner 850 mg de diméthyl-6-nitro-pyridine-3-amine sous la forme d'un solide jaune.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 3,12 (s, 6H) ; 7,21 (dd, J = 3,0 et 9,5 Hz, 1H) ; 8,02 (d, J = 3,0 Hz, 1H) ; 8,15 (d, J = 9,5 Hz, 1H)

Spectre de masse (IE) : m/z 167 (pic de base) : [M⁺], m/z 137 : [M⁺]-NO, m/z 121 : [M⁺]-NO₂.

5-Diméthylaminopyridine-2-amine

La diméthyl-6-nitro-pyridine-3-amine obtenue ci-dessus est reprise dans 25 mL d'éthanol. Après ajout de 4,8 g de chlorure stanneux, le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 30 minutes puis concentré à sec. Le résidu est chromatographié sur une colonne de silice (40-63 μm) en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol ammoniacal 90/10. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées pour donner 750 mg de 5-diméthylaminopyridine-2-amine sous la forme d'un solide pateux jaune.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 2,80 (s, 6H) ; 6,94 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 7,18 (d, J = 3,0 Hz, 1H) ; 7,32 (s large, 2H) ; 7,83 (dd, J = 3,0 et 9,5 Hz, 1H)

Spectre de masse (IE) : m/z 137 (pic de base) : [M⁺], m/z 122 : [M⁺]-CH₃.

6-Diméthylamino-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

A une suspension de 0,2 g de 5-Diméthylaminopyridine-2-amine dans 3 mL de DME on ajoute 215 μL de bromopyruvate d'éthyle. Le mélange réactionnel est agité à 20°C pendant 16 heures puis après ajout de 3 mL d'éthanol pendant 16 heures au reflux et enfin concentré sous pression réduite. Le résidu est filtré sur une cartouche de 15 g de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98/2). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et lavées par par une solution saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est séchée et concentrée à sec sous pression réduite pour donner 76 mg de 6-diméthylamino-imidazo[1,2-a]-pyridine-2-carboxylate d'éthyle sous la forme d'une huile verte utilisée telle quelle dans la suite de la synthèse.

En opérant de manière analogue on obtient le produit 6,8-difluoro-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 1,33 (t, J = 7,5 Hz, 3H) ; 4,36 (q, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,66 (ddd, J = 2,0 – 9,0 et 11,5 Hz, 1H) ; 8,65 (d, J = 3,0 Hz, 1H) ; 8,70 (m, 1H)

Spectre de masse (IE): m/z=226 [M]⁺, m/z=181 [M-OC₂H₅]⁺, m/z=154 [M-C₃H₄O₂]⁺ (pic de base).

6-(1-Ethoxyvinyl)-N-phénylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

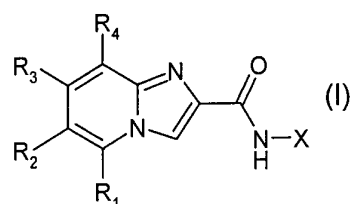
En opérant de manière analogue à l'exemple 8 en remplaçant le tributylvinylétain par du

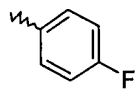
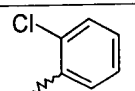
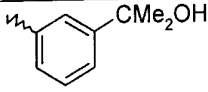
tributyl(1-éthoxyvinyl)étain, on obtient le 6-(1-éthoxyvinyl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide beige.

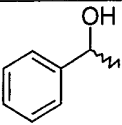
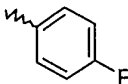
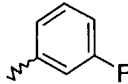
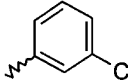
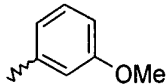
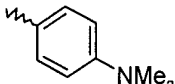
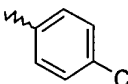
5 Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H) ; 3,97 (q, J = 7,0 Hz, 2H) ; 4,46 (d, J = 3,0 Hz, 1H) ; 4,90 (d, J = 3,0 Hz, 1H) ; 7,09 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,34 (t large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 7,61 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 7,66 (dd, J = 2,0 et 9,5 Hz, 1H) ; 7,89 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,57 (s, 1H) ; 8,83 (s large, 1H) ; 10,2 (s, 1H).

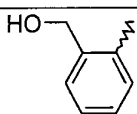
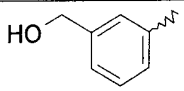
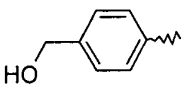
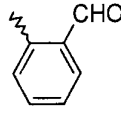
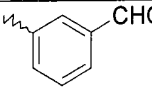
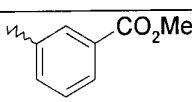
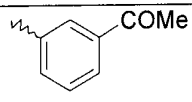
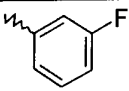
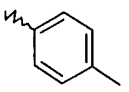
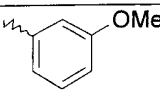
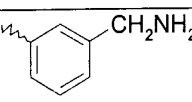
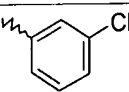
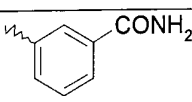
Les tableaux qui suivent illustrent les structures chimiques (tableau 1) et les caractéristiques spectroscopiques (tableau 2) de quelques exemples de composés selon l'invention.

Tableau 1



Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	sel
1	H	Cl	H	H	Ph	
2	H	H	H	Me	Ph	
3	H	NMe ₂	H	H	Ph	
4	H	1-hydroxy-1-méthyl-éthyl	H	H	Ph	
5	H	CMe=CH ₂	H	H		
6	H	Cl	H	H		
7	H	Ph	H	H	Ph	
8	H	-CH=CH ₂	H	H	Ph	
9	H	CH ₂ CH ₃	H	H	Ph	
10	H	CH=O	H	H	Ph	
11	H	C≡CH	H	H	Ph	
12	H		H	H	Ph	

Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	sel
13	H		H	H	Ph	
14	H	COCH ₃	H	H	Ph	HCl
15	H	Me	H	H	Ph	
16	Me	H	H	H	Ph	
17	H	H	Me	H	Ph	
18	H	Br	H	H	Ph	
19	H	F	H	H	Ph	
20	H	F	H	F	Ph	
21	Me	Br	H	H	Ph	
22	H	I	H	H	Ph	
23	H	CN	H	H	Ph	
24	H	CH ₂ OH	H	H	Ph	
25	H	OMe	H	H	Ph	
26	H	CMe ₂ OH	H	H		
27	H	COPh	H	H	Ph	
28	H	isopropenyl	H	H	Ph	
29	H	Cl	H	H		
30	H	Cl	H	H		
31	H	Cl	H	H		
32	H	Cl	H	H		
33	H	Cl	H	H		

Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	sel
34	H		H	H	Ph	
35	H		H	H	Ph	
36	H		H	H	Ph	
37	H		H	H	Ph	
38	H		H	H	Ph	
39	Me	Me	H	H	Ph	
40	H		H	H	Ph	
41	H		H	H	Ph	
42	H		H	H	Ph	
43	H		H	H	Ph	
44	H		H	H	Ph	
45	H		H	H	Ph	
46	H		H	H	Ph	
47	H		H	H	Ph	

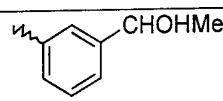
Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	sel
48	H		H	H	Ph	

Tableau 2

Ex	Caractérisations
1	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 7,10 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,35 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,45 (dd, J = 2,0 et 9,5 Hz, 1H) ; 7,70 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 7,88 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,48 (s, 1H) ; 8,90 (s large, 1H) ; 10,3 (s large, 1H) Spectre de masse (IE) : m/z 271 : [M ⁺], m/z 179 (pic de base) : [M ⁺]-NHPH, m/z 243 : [M ⁺]-[CO].
2	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 2,59 (s, 3H) ; 6,91 (t, J = 7,0 Hz, 1H) ; 7,10 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,18 (d large, J = 7,0 Hz, 1H) ; 7,35 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,86 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,46 (d large, J = 7,0 Hz, 1H) ; 8,51 (s, 1H) ; 9,96 (s large, 1H) Spectre de masse (IE) : m/z 251 (pic de base) : [M ⁺], m/z 159 : [M ⁺]-NHPH, m/z 223 : [M ⁺]-[CO].
3	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 2,86 (s, 6H) ; 7,07 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,33 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,35 (dd, J = 2,5 et 10,0 Hz, 1H) ; 7,51 (d, J = 10,0 Hz, 1H) ; 7,87 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 7,89 (d partiellement masqué, J = 2,5 Hz, 1H) ; 8,33 (s, 1H) ; 10,1 (s, 1H). Spectre de masse (ES) : m/z 281 [M+H ⁺]. Spectre IR (KBr) : 3345; 3140; 2803; 1665; 1643; 1594; 1552; 1523; 1503; 1443; 1310; 1208; 920; 798; 753 & 692 cm ⁻¹ .
4	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 1,49 (s, 6H) ; 5,32 (s, 1H) ; 7,09 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,34 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,49 (dd, J = 2,0 et 9,5 Hz, 1H) ; 7,59 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,53 (s, 1H) ; 8,63 (s large, 1H) ; 10,2 (s large, 1H). Spectre IR (KBr) : 3363; 1666; 1597; 1559; 1527; 1504; 1443; 1319; 1204 & 757 cm ⁻¹ Spectre de masse (IE) : m/z=295 [M] ⁺ ; m/z=203 [M - C ₆ H ₆ N] ⁺ (pic de base) ; m/z=43 CH ₃ CO ⁺
5	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 2,16 (s, 3H) ; 5,24 (s, 1H) ; 5,61 (s, 1H) ; 7,18 (t, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,61 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 7,70 (dd, J = 2,0 et 9,5 Hz, 1H) ; 7,92 (dd, J = 5,5 et 9,0 Hz, 2H) ; 8,47 (s, 1H) ; 8,73 (s large, 1H) ; 10,35 (s, 1H). Spectre de masse (LC/MS) : m/z 296, [M+H ⁺]
6	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 9,91 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,31 (d, J = 6,9, 1H), 7,77 (d, J = 9,6, 1H), 7,56 (d, J = 8,0, 1H), 7,49-7,39 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 1H). Spectre de masse (IC) : m/z 307 : ([M+H] ⁺)
7	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 7,10 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,35 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,44 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,54 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; de 7,71 à 7,77 (m, 4H) ; 7,91 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,52 (s, 1H) ; 9,00 (s large, 1H) ; 10,3 (s large, 1H). Spectre IR (KBr) : 3360; 1677; 1597; 1556; 1525; 1505; 1489; 1443; 1421; 1314; 1226; 762 & 693 cm ⁻¹ . Spectre de masse (IE) : m/z=313 [M] ⁺ , m/z=221 [M - C ₆ H ₆ N] ⁺ (pic de base).

8	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 5,39 (d, J = 11,0 Hz, 1H) ; 5,92 (d, J = 17,5 Hz, 1H) ; 6,77 (dd, J = 11,0 et 17,5 Hz, 1H) ; 7,09 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,34 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,64 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 7,70 (dd, J = 2,0 et 9,5 Hz, 1H) ; 7,89 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,47 (s, 1H) ; 8,66 (s large, 1H) ; 10,2 (s, 1H). Spectre de masse (IE) : m/z 263 [M ⁺].
9	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 1,24 (t, J = 7,5 Hz, 3H) ; 2,64 (q, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,08 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; de 7,29 à 7,36 (m, 3H) ; 7,59 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; 7,89 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,43 (s, 1H) ; 8,44 (s large, 1H) ; 10,2 (s, 1H).
10	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 7,11 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,36 (t large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 7,71 (dd, J = 1,5 et 9,5 Hz, 1H) ; 7,77 (d large, J = 9,5 Hz, 1H) ; 7,90 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,73 (s, 1H) ; 9,39 (s large, 1H) ; 10,0 (s, 1H) ; 10,35 (s large, 1H). Spectre de masse (LC/MS) : m/z 266, [M+H ⁺]
11	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 4,37 (s, 1H) ; 7,09 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,34 (t large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 7,39 (d large, J = 9,5 Hz, 1H) ; 7,67 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 7,89 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,48 (s, 1H) ; 8,92 (s large, 1H) ; 10,3 (s, 1H). Spectre de masse (IE) : m/z 261 [M ⁺] (pic de base), m/z=221 [M - C ₆ H ₆ N] ⁺ .
12	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 1,50 (s, 6H) ; 5,10 (s, 1H) ; 7,10 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,35 (t large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 7,45 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,54 (m, 2H) ; 7,75 (m, 2H) ; 7,82 (s large, 1H) ; 7,91 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,54 (s, 1H) ; 8,98 (s large, 1H) ; 10,3 (s, 1H). Spectre de masse (ES) : m/z 372, [M+H ⁺] (pic de base)
13	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 5,78 (s, 1H) ; 6,20 (s, 1H) ; 7,08 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,22 (d large, J = 9,5 Hz, 1H) ; 7,26 (t large, J = 8,0 Hz, 1H) ; de 7,30 à 7,38 (m, 4H) ; 7,44 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 7,56 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 7,89 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,56 (s, 1H) ; 8,70 (s large, 1H) ; 10,2 (s, 1H). Spectre de masse (LC/MS) : m/z 344, [M+H ⁺]
14	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 2,63 (s, 3H) ; 7,11 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,36 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,73 (d, J = 10,0 Hz, 1H) ; 7,85 (dd, J = 2,0 et 10,0 Hz, 1H) ; 7,89 (d large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 8,67 (s, 1H) ; 9,56 (s large, 1H) ; 10,4 (s, 1H). Spectre de masse (ES) : m/z 280, [M+H ⁺] (pic de base)
15	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 2,30 (s, 3H) ; 7,08 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,25 (dd, J = 2,0 et 9,5 Hz, 1H) ; 7,34 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,57 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 7,89 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,42 (s large, 2H) ; 10,2 (s large, 1H). Spectre de masse (IE) : m/z 251[M ⁺], m/z 159 (pic de base) : [M ⁺]-NHPPh, m/z 223 : [M ⁺]-[CO].
16	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 2,68 (s, 3H) ; 6,90 (d large, J = 7,0 Hz, 1H) ; 7,09 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; de 7,30 à 7,40 (m, 3H) ; 7,57 (d large, J = 9,0 Hz, 1H) ; 7,91 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,41 (s large, 1H) ; 10,3 (s large, 1H). Spectre de masse (IE) : m/z 251 (pic de base) : [M ⁺], m/z 159 : [M ⁺]-NHPPh.
17	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 2,39 (s, 3H) ; 6,87 (dd, J = 1,5 et 7,0 Hz, 1H) ; 7,08 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,33 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,41 (s large, 1H) ; 7,88 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,42 (s, 1H) ; 8,49 (d large, J = 7,0 Hz, 1H) ; 10,15 (s large, 1H). Spectre de masse (IE) : m/z 251 (pic de base) : [M ⁺], m/z 159 : [M ⁺]-NHPPh, m/z 223 : [M ⁺]-[CO].
18	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 7,10 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,35 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,51 (dd, J = 2,0 et 9,5 Hz, 1H) ; 7,65 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 7,88 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,47 (s, 1H) ; 8,99 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 10,3 (s large, 1H). Spectre de masse (IE) : m/z 315 (pic de base) : [M ⁺], m/z 223 : [M ⁺]-NHPPh, m/z 287 : [M ⁺]-[CO].

19	<p>Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 7,10 (t large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,34 (t large, $J = 7,5$ Hz, 2H) ; 7,50 ddd, $J = 2,5 - 8,0$ et 10,0 Hz, 1H) ; 7,73 (dd, $J = 5,0$ et 10,0 Hz, 1H) ; 7,89 (d large, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 8,50 (s large, 1H) ; 8,83 (dd large, $J = 2,5$ et 4,5 Hz, 1H) ; 10,25 (s large, 1H).</p> <p>Spectre de masse (IE) : m/z 255 (pic de base) : $[\text{M}^+]$, m/z 163 : $[\text{M}^+]\text{-NHPH}$, m/z 227 : $[\text{M}^+]\text{-[CO]}$.</p> <p>Spectre IR (KBr) : 3384; 3136; 1674; 1559; 1504; 1222; 1167; 797; 756, 687 cm^{-1}.</p>
20	<p>Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 7,10 (t large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,35 (t large, $J = 7,5$ Hz, 2H) ; 7,69 (ddd, $J = 2,0 - 9,0$ et 11,5 Hz, 1H) ; 7,88 (d large, $J = 8,0$ Hz, 2H) ; 8,63 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H) ; 8,77 (m, 1H) ; 10,3 (s large, 1H)</p> <p>Spectre de masse (IE) : m/z 273 : $[\text{M}]^+$, m/z 181 (pic de base) : $[\text{M}^+]\text{-NHPH}$, m/z 245 : $[\text{M-CO}]^+$.</p> <p>Spectre IR (KBr) : 3366; 3149; 1676; 1596; 1559; 1503; 1437; 1335; 1224; 1142; 1109; 883; 851 & 767 cm^{-1}.</p>
21	<p>Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 2,81 (s, 3H) ; 7,10 (t large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,35 (t large, $J = 7,5$ Hz, 2H) ; 7,53 (d large, $J = 9,5$ Hz, 1H) ; 7,58 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H) ; 7,89 (d large, $J = 8,0$ Hz, 2H) ; 8,53 (s, 1H) ; 10,3 (s large, 1H)</p> <p>Spectre de masse (IE) : m/z 329 (pic de base) : $[\text{M}^+]$, m/z 237 : $[\text{M}^+]\text{-NHPH}$, m/z 301 : $[\text{M}^+]\text{-[CO]}$.</p>
22	<p>Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 7,09 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,34 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H) ; 7,51 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H) ; 7,57 (dd, $J = 1,5$ et 9,5 Hz, 1H) ; 7,88 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H) ; 8,42 (s, 1H) ; 9,02 (s large, 1H) ; 10,25 (s, 1H).</p> <p>Spectre IR (KBr) : 3380; 1674; 1596; 1557; 1523; 1442; 1314 & 790 cm^{-1}</p> <p>Spectre de masse (IE): $m/z=363$ $[\text{M}]^+$ (pic de base), $m/z=271$ $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_6\text{N}]^+$, $m/z=144$ $[\text{m/z}=271 - \text{I}]^+$.</p>
23	<p>Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 7,11 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,35 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H) ; 7,65 (dd, $J = 2,0$ et 9,5 Hz, 1H) ; 7,81 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H) ; 7,89 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H) ; 8,58 (s, 1H) ; 9,41 (s large, 1H) ; 10,4 (s large, 1H)</p> <p>Spectre IR (KBr) : 3364; 2234; 1671; 1599; 1560; 1527; 1504; 1433 & 748 cm^{-1}</p> <p>Spectre de masse (IE): $m/z=262$ $[\text{M}]^+$ (pic de base), $m/z=170$ $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_6\text{N}]^+$, $m/z=143$ $[\text{m/z}=170 - \text{HCN}]^+$.</p>
24	<p>Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 4,54 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H) ; 5,43 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H) ; 7,09 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,34 (m, 3H) ; 7,62 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H) ; 7,89 (d large, $J = 8,0$ Hz, 2H) ; 8,53 (s, 1H) ; 8,54 (s large, 1H) ; 10,2 (s, 1H).</p>
25	<p>Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 3,82 (s, 3H) ; 7,08 (t large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,19 (dd, $J = 2,5$ et 9,5 Hz, 1H) ; 7,34 (t large, $J = 7,5$ Hz, 2H) ; 7,58 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H) ; 7,88 (d large, $J = 8,0$ Hz, 2H) ; 8,32 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H) ; 8,41 (s, 1H) ; 10,15 (s, 1H).</p> <p>Spectre de masse (ES) : m/z 268 $[\text{M}+\text{H}]^+$.</p> <p>Spectre IR (KBr) 3344; 3140; 2841; 1664; 1594; 1552; 1539; 1505; 1446; 1319; 1215; 1022; 986; 801; 762 & 692 cm^{-1}</p>
26	<p>Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 1,49 (s, 6H) ; 5,32 (s, 1H) ; 7,17 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H) ; 7,49 (dd, $J = 2,0$ et 9,0 Hz, 2H) ; 7,58 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H) ; 7,92 (dd, $J = 5,0$ et 9,0 Hz, 2H) ; 8,52 (s, 1H) ; 8,62 (s large, 1H) ; 10,35 (s, 1H).</p> <p>Spectre de masse (ES) : $m/z = 203$ $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{FN}]^+$ (pic de base), $m/z=313$ $[\text{M}]^+$</p>
27	<p>Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 7,10 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,35 (t large, $J = 8,0$ Hz, 2H) ; 7,62 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H) ; de 7,71 à 7,82 (m, 3H) ; 7,88 (d large, $J = 8,0$ Hz, 2H) ; 7,91 (d large, $J = 8,0$ Hz, 2H) ; 8,65 (s, 1H) ; 9,17 (s large, 1H) ; 10,35 (s, 1H).</p>

28	<p>Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 2,16 (s, 3H) ; 5,24 (s large, 1H) ; 5,62 (s, 1H) ; 7,09 (t large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,34 (t large, $J = 7,5$ Hz, 2H) ; 7,61 (d large, $J = 9,5$ Hz, 1H) ; 7,70 (dd, $J = 2,0$ et $9,5$ Hz, 1H) ; 7,88 (d large, $J = 8,0$ Hz, 2H) ; 8,48 (s, 1H) ; 8,73 (s large, 1H) ; 10,2 (s large, 1H).</p> <p>Spectre IR (KBr) : 3331; 1673; 1594; 1533; 1524; 1504; 1443; 1428; 1314; 1207; 756 & 692 cm^{-1}.</p> <p>Spectre de masse (IE) : $m/z=277$ [M^+], $m/z=185$ [$\text{M} - \text{C}_6\text{H}_6\text{N}$]$^+$ (pic de base).</p>
29	<p>Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 6,92 (dt, $J = 2,0$ et $8,5$ Hz, 1H) ; 7,37 (m, 1H) ; 7,45 (dd, $J = 2,0$ et $10,0$ Hz, 1H) ; de 7,68 à 7,78 (m, 2H) ; 7,86 (td, $J = 2,0$ et $11,5$ Hz, 1H) ; 8,50 (s, 1H) ; 8,92 (s large, 1H) ; 10,6 (s, 1H).</p> <p>Spectre de masse (IC) : m/z 289, [M^+]</p>
30	<p>Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 7,15 (d large, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,37 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,46 (dd, $J = 2,0$ et $9,5$ Hz, 1H) ; 7,71 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H) ; 7,85 (d large, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 8,10 (s large, 1H) ; 8,50 (s, 1H) ; 8,91 (s large, 1H) ; 10,6 (s, 1H).</p> <p>Spectre de masse (IC) : m/z 305, [M^+]</p>
31	<p>Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 3,76 (s, 3H) ; 6,68 (dd, $J = 2,5$ et $8,5$ Hz, 1H) ; 7,24 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 7,45 (dd, $J = 2,0$ et $9,5$ Hz, 1H) ; 7,49 (d large, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 7,59 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H) ; 7,70 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H) ; 8,47 (s, 1H) ; 8,91 (s large, 1H) ; 10,25 (s, 1H).</p> <p>Spectre de masse (IC) : m/z 301, [M^+]</p>
32	<p>Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 2,87 (s, 6H) ; 6,72 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H) ; 7,43 (dd, $J = 2,0$ et $9,5$ Hz, 1H) ; 7,67 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H) ; 7,69 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H) ; 8,42 (s, 1H) ; 8,91 (s large, 1H) ; 10,0 (s, 1H).</p> <p>Spectre de masse (IC) : m/z 315, [$\text{M}+\text{H}^+$]</p>
33	<p>Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 7,40 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H) ; 7,45 (d large, $J = 10,0$ Hz, 1H) ; 7,71 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H) ; 7,95 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H) ; 8,49 (s, 1H) ; 8,91 (s large, 1H) ; 10,5 (s, 1H).</p> <p>Spectre de masse (IC) : m/z 305, [M^+]</p>
34	<p>Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 4,47 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H) ; 5,23 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H) ; 7,10 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; de 7,31 à 7,50 (m, 6H) ; 7,60 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,70 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H) ; 7,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H) ; 8,53 (s, 1H) ; 8,66 (s, 1H) ; 10,3 (s large, 1H).</p> <p>Spectre IR (KBr) : 3374; 1668; 1602; 1560; 1526; 1502; 1444; 1420; 1317; 754 & 691 cm^{-1}</p> <p>Spectre de masse (ES) : $m/z=344$ [$\text{M}+\text{H}^+$]$^+$ (pic de base).</p>
35	<p>Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 4,61 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H) ; 5,29 (t large, $J = 5,5$ Hz, 1H) ; 7,10 (t large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; de 7,31 à 7,41 (m, 3H) ; 7,48 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,60 (d large, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,68 (s large, 1H) ; 7,74 (s large, 2H) ; 7,91 (d large, $J = 8,0$ Hz, 2H) ; 8,54 (s, 1H) ; 8,99 (s large, 1H) ; 10,25 (s large, 1H).</p> <p>Spectre IR (KBr) : 3373; 1667; 1602; 1560; 1535; 1503; 1443; 1413; 1320; 1208 & 755 cm^{-1}.</p> <p>Spectre de masse (ES) : $m/z=344$ [MH^+]$^+$ (pic de base).</p>
36	<p>Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 4,57 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H) ; 5,25 (t large, $J = 5,5$ Hz, 1H) ; 7,10 (t large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,35 (t large, $J = 7,5$ Hz, 2H) ; 7,47 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 7,70 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 7,74 (s large, 2H) ; 7,91 (d large, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 8,51 (s, 1H) ; 8,99 (s large, 1H) ; 10,25 (s large, 1H).</p> <p>Spectre IR (KBr) : 3353; 1664; 1599; 1558; 1529; 1500; 1443; 1432; 1316; 1244; 802 & 755 cm^{-1}.</p> <p>Spectre de masse (ES) : $m/z=344$ [MH^+]$^+$ (pic de base).</p>

37	<p>Spectre RMN ^1H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 7,10 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,35 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,52 (dd, J = 2,0 et 9,5 Hz, 1H) ; 7,64 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,68 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,75 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 7,82 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,92 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,01 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,54 (s, 1H) ; 8,78 (s large, 1H) ; 10,5 (s, 1H) ; 10,3 (s large, 1H).</p> <p>Spectre de masse (ES) : m/z 342 [$\text{M}+\text{H}^+$].</p>
38	<p>Spectre RMN ^1H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 7,10 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,35 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; de 7,74 à 7,86 (m, 3H) ; 7,91 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 7,98 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 8,10 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,28 (s large, 1H) ; 8,54 (s, 1H) ; 9,13 (s large, 1H) ; 10,15 (s, 1H) ; 10,3 (s large, 1H).</p> <p>Spectre IR (KBr) : 3353; 3155; 2858; 2735; 1695; 1670; 1599; 1556; 1526; 1504; 1441; 1315; 1207; 797; 745 & 690 cm^{-1}.</p> <p>Spectre de masse (IE) : m/z 341 [M^+].</p>
39	<p>Spectre RMN ^1H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 2,34 (s, 3H) ; 2,61 (s, 3H) ; 7,09 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,29 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 7,34 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,49 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 7,90 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,37 (s, 1H) ; 10,2 (s, 1H).</p> <p>Spectre de masse (IE) : m/z 265 (pic de base) : [M^+], m/z 173 : [M^+]-NHPh , m/z 237 : [M^+]-[CO].</p>
40	<p>Spectre RMN ^1H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 3,92 (s, 3H) ; 7,10 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,35 (t large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 7,70 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; de 7,75 à 7,82 (m, 2H) ; 7,91 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; de 8,00 à 8,06 (m, 2H) ; 8,28 (t, J = 2,0 Hz, 1H) ; 8,54 (s, 1H) ; 9,10 (s large, 1H) ; 10,3 (s, 1H).</p> <p>Spectre de masse (ES) : m/z=372 [MH^+] (pic de base)</p>
41	<p>Spectre RMN ^1H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 2,68 (s, 3H) ; 7,10 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,36 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,70 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,77 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 7,83 (dd, J = 2,0 et 9,5 Hz, 1H) ; 7,91 (d large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 8,02 (d large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 8,28 (t, J = 2,0 Hz, 1H) ; 8,54 (s, 1H) ; 9,11 (s large, 1H) ; 10,25 (s, 1H).</p> <p>Spectre de masse (ES) : m/z=356 [MH^+] (pic de base)</p>
42	<p>Spectre RMN ^1H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 7,10 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,27 (m, 1H) ; 7,35 (t large, J = 8,0 Hz, 2H) ; de 7,54 à 7,65 (m, 3H) ; 7,75 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; 7,78 (dd, J = 2,0 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,91 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,50 (s, 1H) ; 9,07 (s large, 1H) ; 10,3 (s, 1H).</p> <p>Spectre de masse (IE) : m/z 239 : [$\text{M}-\text{C}_6\text{H}_6\text{N}^+$] (pic de base), m/z 331 : [M^+]</p>
43	<p>Spectre RMN ^1H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 2,37 (s, 3H) ; 7,10 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; de 7,31 à 7,38 (m, 4H) ; 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 2H) ; 7,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 7,91 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,50 (s, 1H) ; 8,96 (s large, 1H) ; 10,25 (s, 1H).</p> <p>Spectre de masse (IE) : m/z 235 : [$\text{M}-\text{C}_6\text{H}_6\text{N}^+$] (pic de base), m/z 327 : [M^+]</p>
44	<p>Spectre RMN ^1H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 3,85 (s, 3H) ; 7,01 (dd, J = 3,0 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,10 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; de 7,27 à 7,31 (m, 2H) ; 7,35 (t large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 7,45 (t, J = 8,5 Hz, 1H) ; de 7,71 à 7,78 (m, 2H) ; 7,91 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,50 (s, 1H) ; 9,01 (s large, 1H) ; 10,25 (s, 1H).</p> <p>Spectre de masse (IE) : m/z 251 : [$\text{M}-\text{C}_6\text{H}_6\text{N}^+$] (pic de base), m/z 343 : [M^+]</p>
45	<p>Spectre RMN ^1H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 2,13 (m très étalé, 2H) ; 3,81 (s, 3H) ; 7,10 (t large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,35 (t large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 7,39 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,57 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,71 (s large, 1H) ; 7,75 (d, J = 1,5 Hz, 1H) ; 7,91 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,53 (s, 1H) ; 8,99 (s large, 1H) ; 10,3 (s, 1H).</p> <p>Spectre de masse (ES) : m/z 343, [$\text{M}+\text{H}^+$] (pic de base)</p>
46	<p>Spectre RMN ^1H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 7,10 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,35 (t large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 7,51 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,57 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; de 7,71 à 7,81 (m, 3H) ; 7,84 (s large, 1H) ; 7,91 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,50 (s, 1H) ; 9,08 (s large, 1H) ; 10,3 (s, 1H).</p> <p>Spectre de masse (ES) : m/z 348, [$\text{M}+\text{H}^+$] (pic de base)</p>

47	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 7,10 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,35 (t, J = 8,0 Hz, 2H) ; 7,48 (m large, 1H) ; 7,61 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,80 (m, 2H) ; 7,91 (m, 4H) ; 8,12 (m large, 1H) ; 8,24 (s large, 1H) ; 8,54 (s, 1H) ; 9,08 (s large, 1H) ; 10,3 (s, 1H). Spectre de masse (ES) : m/z 357, [M+H ⁺] (pic de base)
48	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 1,39 (d, J = 6,5 Hz, 3H) ; 4,83 (m, 1H) ; 5,29 (d, J = 4,0 Hz, 1H) ; 7,09 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,36 (t large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 7,40 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,48 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,58 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,70 (s large, 1H) ; 7,76 (m, 2H) ; 7,90 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,54 (s, 1H) ; 8,99 (s large, 1H) ; 10,3 (s, 1H). Spectre de masse (ES) : m/z 358, [M+H ⁺] (pic de base)

Les composés selon l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques permettant de déterminer leur effet modulateur sur NOT

Evaluation de l'activité *in vitro* sur cellule N2A

Sur une lignée cellulaire (N2A) exprimant de manière endogène le récepteur de souris Nurr1 et
5 transfectées de manière stable avec l'élément de réponse liant NOT (NBRE) couplé au gène rapporteur luciférase. Les EC₅₀ sont comprises entre 0,01 et 1000 nM. Les essais ont été réalisés selon le mode opératoire décrit ci dessous.

La lignée cellulaire Neuro-2A provient de source commerciale standard (ATCC). Le clone Neuro-
2A a été obtenu à partir d'une tumeur spontanée provenant d'une souche de souris A albino par
10 R.J Klebe et col. Cette lignée Neuro-2A est ensuite stablement transfectée avec 8NBRE-luciférase. Les cellules N2A-8NBRE sont cultivées jusqu'à confluence dans des flacons de culture de 75 cm² contenant du DMEM supplémenté par 10% de sérum fœtal de veau, 4,5 g/L de glucose et 0,4 mg/ml de Généticine. Après une semaine de culture les cellules sont récupérées par de la trypsine 0,25% pendant 30 secondes puis remises en suspension dans du DMEM sans rouge de
15 phenol contenant 4,5g/L de glucose, 10% de sérum délipidé Hyclone et déposées dans des plaques blanches 96 puits fond transparent. Les cellules sont déposées à raison de 60.000 par puit dans 75 µL pendant 24 heures avant l'addition des produits. Les produits sont appliqués dans 25µL et incubés 24 heures supplémentaires. Le jour de la mesure, on ajoute à chaque puit un volume équivalent (100µL) de Steadylite, puis attendre 30 minutes pour obtenir une lyse complète
20 des cellules et la production maximale du signal. Les plaques sont ensuite mesurées dans un compteur de luminescence pour microplaques après avoir été scellées par un film adhésif. Les produits sont préparés sous forme de solution stock à 10⁻² M, puis dilués dans 100% de DMSO. Chaque concentration de produit est préalablement diluée dans du milieu de culture avant incubation avec les cellules contenant ainsi 0,625% final de DMSO.

25 Par exemple, les composés n° 4, 7, 15, 25, 28 et 39 ont montré une EC₅₀ de respectivement 0,66 nM, 0,9 nM, 0,6 nM, 1,3 nM, 0,06 nM et 0,3 nM.

Evaluation de la liaison au récepteur humain NOT

La liaison directe entre des composés de l'invention et le récepteur humain NOT a été évaluée en utilisant la technologie SPR (surface plasmon resonance). Dans cet essai la protéine est immobilisée de façon covalente à la matrice et la molécule à étudier est injectée dans la chambre contenant la sensor chip. Le signal est directement proportionnel à la quantité de produit fixé à la protéine. Les essais de liaison ont été réalisés dans un instrument BIACORE S51 (Biacore Inc., Piscataway N.J.). La protéine entière GST-NOT (NOT-FL) a été fournie par Invitrogen (PV3265). Le domaine de liaison au ligand de NOT (His-Thr-NOT 329-598) a été exprimé et purifié comme décrit dans *Nature* **423**, 555-560. Les deux protéines, diluées à une concentration de 20µg/ml dans un tampon acétate pH 5.0 contenant 5 mM de DTT, ont été immobilisées sur une surface de carboxymethyl 5' dextrane (CM5 sensor chip, Biacore Inc.) par couplage amine en suivant le protocole recommandé par Biacore en éluant par un tampon HBS-N (10 mM HEPES, 0.15 M NaCl, 3 mM EDTA, pH 7.4). Approximativement 10000-15000 unités de resonance (RU) des protéines sont capturées sur la surface du sensor chip CM5. Les solutions stock des composés à étudier à 1,5 mM dans le DMSO sont diluées en série dans du tampon d'éluion (50 mM HEPES pH8; 150 mM NaCl; 10 mM MgCl₂; 2% DMSO, 1 mM DTT) à des concentrations allant de 3,75 à 0,1 µM. Chaque concentration de produit est injectée à 4°C pendant 1 minute à 30 µl/min. La dissociation a été enregistrée pendant 5 minutes sans autre procédure de régénération de la surface. Les signaux obtenus sont corrigés en testant chaque concentration de produit sur une surface de dextrane non modifiée (blanc). Le signal dû au tampon de migration est déduit du signal total (« double referencing ») ainsi que l'effet du DMSO. L'analyse des signaux est effectuée à l'aide du logiciel d'analyse Biacore S51 (version 1.2.1). Les composés sont ensuite classés en fonction de leur niveau de fixation maximal et de paramètres cinétiques de liaison à la protéine immobilisée.

A titre d'exemple, les composés n° 15 et 7 ont une affinité respectivement faible et moyenne.

Il apparaît donc que les composés selon l'invention ont un effet modulateur de NOT.

Les composés selon l'invention peuvent donc être utilisés pour la préparation de médicaments pour leur application en thérapeutique dans le traitement ou la prévention de maladies impliquant les récepteurs NOT.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet des médicaments qui comprennent un composé de formule (I), ou un sel d'addition de ce dernier à un acide pharmaceutiquement acceptable.

Ces médicaments trouvent leur emploi en thérapeutique, notamment dans le traitement et la prévention des maladies neurodégénératives telles que par exemple la maladie de Parkinson, d'Alzheimer, les tauopathies (ex. la paralysie progressive supranucléaire), la sclérose en plaque ; les traumatismes cérébraux comme l'ischémie et les traumatismes crâniens et l'épilepsie ; les

maladies psychiatriques comme la schizophrénie, la dépression, la dépendance à une substance les troubles déficit de l'attention et de l'hyperactivité ; les maladies inflammatoires comme l'arthrite rhumatoïde et pour finir le traitement de l'ostéoporose et les cancers.

Ces composés pourraient être aussi utilisés comme traitement associés à des greffes et/ou
5 transplantations de cellules souches

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant, en tant que principe actif, un composé selon l'invention. Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, dudit composé, ainsi qu'au moins un excipient
10 pharmaceutiquement acceptable.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité, parmi les excipients habituels qui sont connus de l'Homme du métier.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, locale, intratrachéale,
15 intranasale, transdermique ou rectale, le principe actif de formule (I) ci-dessus, ou son sel, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus.

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale
20 telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes d'administration topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes d'administration rectale et les implants. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, gels,
25 pommades ou lotions.

A titre d'exemple, une forme unitaire d'administration d'un composé selon l'invention sous forme de comprimé peut comprendre les composants suivants :

	Composé selon l'invention	50,0 mg
	Mannitol	223,75 mg
30	Croscarmellose sodique	6,0 mg
	Amidon de maïs	15,0 mg
	Hydroxypropyl-méthylcellulose	2,25 mg
	Stéarate de magnésium	3,0 mg

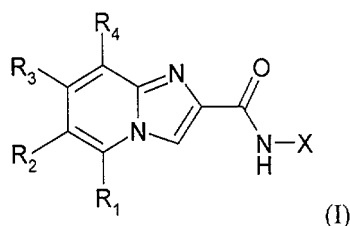
35 Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés ; de tels dosages ne sortent pas du cadre de l'invention. Selon la pratique habituelle, le

dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend l'administration, à un patient, d'une
5 dose efficace d'un composé selon l'invention, ou un de ses sels pharmaceutiquement .

REVENDICATIONS

1. Composés répondant à la formule (I) :



dans laquelle :

5 X représente l'un des groupes suivants :

- . un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : halogène, (C₁-C₆)alcoxy, (C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₇)cycloalkyle(C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₇)cycloalkyle(C₁-C₆)alcoxy, NRaRb,

10 R₁ représente un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe (C₁-C₆)alcoxy, un groupe (C₁-C₆)alkyle, un groupe (C₃-C₇)cycloalkyle(C₁-C₆)alkyle, un groupe (C₃-C₇)cycloalkyle(C₁-C₆)alcoxy, un amino, un groupe NRcRd; les groupes alkyles et alcoxy pouvant éventuellement être substitués par un ou plusieurs halogène, hydroxy, amino, ou groupe (C₁-C₆)alcoxy,

15 R₂ représente l'un des groupes suivants :

- . un atome d'hydrogène,
- . un groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi un hydroxy, un halogène, un hydroxy, un amino, un groupe NRaRb, un groupe phényle

20 . un groupe (C₁-C₆)alcoxy éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi hydroxy, halogène, hydroxy, amino, groupe NRaRb,

- . un groupe (C₃-C₇)cycloalkyle(C₁-C₆)alkyle,
- . un groupe (C₃-C₇)cycloalkyle(C₁-C₆)alcoxy,

25 . un groupe (C₂-C₆)alcényle,

- . un groupe (C₂-C₆)alcynyle,

. un groupe -CO-R₅

. un groupe -CO-NR₆R₇

. un groupe -CO-O-R₈

30 . un groupe -NR₉-CO-R₁₀

. un groupe -NR₁₁R₁₂,

. un atome d'halogène,

- . un groupe cyano,
 - . un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : halogène, (C₁-C₆)alcoxy, NRaRb, -CO-R₅, -CO-NR₆R₇, -CO-O-R₈, (C₃-C₇)cycloalkyle(C₁-C₆)alkyle,
 - 5 (C₃-C₇)cycloalkyle(C₁-C₆)alcoxy, un groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs hydroxy ou NRaRb,
 - R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, un groupe (C₁-C₆)alcoxy ou un atome d'halogène,
 - R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, un groupe (C₁-C₄)alcoxy ou un
 - 10 atome de fluor,
 - R₅ représente un atome d'hydrogène, un groupe phényle ou un groupe (C₁-C₆)alkyle,
 - R₆ et R₇, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle ou forment avec l'atome d'azote un cycle de 4 à 7 chaînons incluant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi N, O ou S,
 - 15 R₈ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle,
 - R₉ et R₁₀, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle,
 - R₁₁ et R₁₂, identiques ou différents, représentent un groupe (C₁-C₆)alkyle ou forment avec l'atome d'azote un cycle de 4 à 7 chaînons incluant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi N, O ou S,
 - 20 Ra et Rb sont indépendamment l'un de l'autre, hydrogène, (C₁-C₆)alkyle ou forment avec l'atome d'azote un cycle de 4 à 7 chaînons,
 - Rc est hydrogène et Rd est (C₁-C₆)alkyle
 - et l'un au moins des substituants R₁, R₂, R₃ et R₄ est différent d'hydrogène;
 - et quand R₃ est un méthyle, X est non substitué ;
 - 25 quand R₁ est un méthyle, X est non substitué
 - quand R₂ est chlore, X n'est pas un para-fluoro-phényle
 - à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.
2. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que les composés de formule (I) pour lesquels : X est un groupe phényle
 - 30 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.
 3. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que les composés de formule (I) pour lesquels : R₁, R₃ et R₄ sont des atomes d'hydrogène.
 4. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, ou un sel d'addition de ce composé à un acide
 - 35 pharmaceutiquement acceptable.

5. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
6. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour la
5 préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des maladies neurodégénératives.
- 7 Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention de la sclérose en plaque ; des traumatismes cérébraux et de l'épilepsie.
- 10 8 Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des maladies psychiatriques.
9. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des maladies inflammatoires.
10. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour
15 la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention de l'ostéoporose et les cancers.
11. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention de la maladie de Parkinson, d'Alzheimer, des tauopathies.
- 20 12. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention de la schizophrénie, la dépression, la dépendance à une substance les troubles déficit de l'attention et de l'hyperactivité.



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
national

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FA 681615
FR 0606012

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, des parties pertinentes		
A	FR 2 638 161 A1 (CENTRE NAT RECH SCIENT [FR]) 27 avril 1990 (1990-04-27) * revendication 1 *	1-12	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) C07D
A	----- WO 2006/024834 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; AQUILA BRIAN [US]; DAKIN) 9 mars 2006 (2006-03-09) * Exemples *	1-12	
A	----- WO 2005/048948 A2 (AMBIT BIOSCIENCES CORP [US]; MILANOV ZDRAVKO V [US]; PATEL HITESH K [U] 2 juin 2005 (2005-06-02) * Exemples *	1-12	
A	----- WO 2006/067445 A2 (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; ALMEIDA LYNSIE [US]; AQU) 29 juin 2006 (2006-06-29) * Exemples *	1-12	
A	----- WO 2006/067446 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; ALMEIDA LYNSIE [US]; AQU) 29 juin 2006 (2006-06-29) * Exemples *	1-12	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
5 mars 2007		Baston, Eckhard	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p>		<p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>	

1
EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0606012 FA 681615**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 05-03-2007

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2638161	A1	27-04-1990	AUCUN	

WO 2006024834	A	09-03-2006	AUCUN	

WO 2005048948	A2	02-06-2005	AU 2004291147 A1	02-06-2005
			CA 2545711 A1	02-06-2005
			EP 1684762 A2	02-08-2006
			WO 2005048953 A2	02-06-2005

WO 2006067445	A2	29-06-2006	AUCUN	

WO 2006067446	A	29-06-2006	AUCUN	
