



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07H 19/167, A61K 31/70</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 95/18817 (43) Date de publication internationale: 13 juillet 1995 (13.07.95)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR95/00016 (22) Date de dépôt international: 6 janvier 1995 (06.01.95) (30) Données relatives à la priorité: 94/00108 7 janvier 1994 (07.01.94) FR (60) Brevet ou demande principal(e) (63) Apparenté(e) par continuation US 08/196,454 (CIP) Déposé(e) le 15 février 1994 (15.02.94) (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LABORA- TOIRES UPSA [FR/FR]; 304, avenue Docteur-Jean-Bru, F- 47000 Agen (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BRU-MAGNIEZ, Nicole [FR/FR]; 24-26, avenue Raphaël, F-75016 Paris (FR). GÜNGÖR, Timur [TR/FR]; 61, avenue de Buzenval, F-92500 Rueil-Malmaison (FR). TEULON, Jean-Marie [FR/FR]; 13, avenue Guibert, F-78170 La-Celle-Saint- Cloud (FR).</p>	<p>(74) Mandataires: HUBERT, Philippe etc.; Cabinet Beau de Loménie, 158, rue de l'Université, F-75340 Paris Cédex 07 (FR). (81) Etats désignés: AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), brevet ARIPO (KE, MW, SD, SZ). Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>	
<p>(54) Title: NOVEL ADENOSINE DERIVATIVES, PREPARATION METHODS THEREFOR, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME</p>		
<p>(54) Titre: NOUVEAUX DERIVES DE L'ADENOSINE, LEURS PROCÉDES DE PREPARATION, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT</p>		
<p style="text-align: right;">(I)</p>		
<p>(57) Abstract</p>		
<p>Derivatives of formula (I), addition salts thereof, and the therapeutical use thereof as pain killers, antihypertensive agents and drugs having antiproliferative properties, are disclosed.</p>		
<p>(57) Abrégé</p>		
<p>La présente invention concerne les dérivés de formule (I), ainsi que leurs sels d'addition et leur utilisation en thérapeutique comme antalgique, comme antihypertenseur et comme médicaments à propriétés antiprolifératives.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Bésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LN	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

Nouveaux dérivés de l'adénosine, leurs procédés de préparation, compositions pharmaceutiques les contenant.

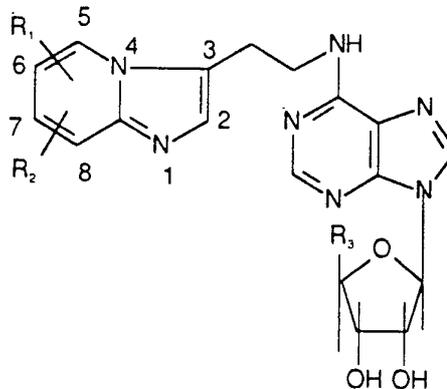
La présente invention concerne en tant que produits nouveaux, les dérivés de l'adénosine de formule générale (I) ci-dessous et leurs sels d'addition en particulier les sels d'addition pharmaceutiquement acceptables.

Les composés en question présentent un profil pharmacologique très intéressant dans la mesure où ils sont doués de propriétés antiprolifératives et peuvent être utilisés avec profit en thérapeutique, dans le traitement du cancer, du psoriasis, de l'athérosclérose, des phénomènes de resténose ou de toute autre pathologie due à une prolifération cellulaire chez les mammifères et en particulier chez l'homme.

De plus, les composés en question sont également doués d'une part et particulièrement de propriétés antalgiques, d'autre part de propriétés antihypertensives.

La présente invention concerne également le procédé de préparation des dits produits, les intermédiaires de synthèse et l'application de ces produits en thérapeutique.

Ces dérivés de l'adénosine sont caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale (I) :



Formule (I)

dans laquelle :

R_1 et R_2 peuvent se trouver en position 2, 5, 6, 7 ou 8 de l'imidazopyridine et représentent indépendamment :

- l'atome d'hydrogène
- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone
- un atome d'halogène

- un radical $O-(CH_2)_n-R_4$

dans lequel n est un nombre entier de 0 à 5 et R_4 représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, un radical cycloalkyle en C_3-C_7 , un radical O-alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, un radical phényl non substitué ou substitué par un à quatre substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical O-alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, un radical pyridyl, ou encore un radical naphthyl,

- un radical phényl

10 R_3 représente :

- un groupement $-CO-NHR_5$,

dans lequel R_5 représente un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, un radical cycloalkyle en C_3-C_7 , un radical $-(CH_2)_m-OR_6$ ou un radical $-(CH_2)_m-NR_7R_8$ dans lesquels, m est un nombre entier de 2 à 5, R_6 est l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone et R_7 et R_8 représentent simultanément un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone ou forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle choisi parmi la morpholine, la pipéridine, la pyrrolidine,

- un groupement CH_2OH

20

Avantageusement, les dérivés conformes à l'invention sont les dérivés de formule (I) précitée dans laquelle :

25 R_1 et R_2 qui peuvent se trouver en position 2, 6, 7 ou 8 de l'imidazo pyridine représentent indépendamment :

- l'atome d'hydrogène

- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone

- un atome d'halogène

30 - un radical $O-(CH_2)_n-R_4$,

dans lequel n est un nombre entier de 0 à 2 et R_4 représente un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, un radical cycloalkyle en C_3-C_7 , un radical O-alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, un radical phényl non substitué ou substitué par un ou deux substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un radical alkyle

35

inférieur de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical O-alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, un radical naphthyl,
- un radical phényl

5 R₃ représente :

- un groupement -CO-NHR₅,

dans lequel R₅ représente un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, un radical cycloalkyle en C₃-C₇ ou un radical 2-morpholino éthyle,

10 - un groupement -CH₂OH

Dans la description et les revendications, on entend par radical alkyle inférieur une chaîne hydrocarbonée ayant de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée. Un radical alkyle inférieur est par exemple, un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle,
15 isobutyle, tertibutyle, pentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle.

On entend par radical cycloalkyle en C₃-C₇ un radical cyclique saturé ; il s'agit de préférence d'un radical cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle.

On entend par halogène un atome de chlore, de brome, d'iode ou de fluor.

20 Etant donné le potentiel thérapeutique de l'adénosine elle-même, de nombreux dérivés de ce nucléoside ont été décrits dans la littérature. On peut, par exemple, citer les documents suivants :

J. Med. Chem. 1982, 25, 197-207

25 Biochem. Pharm. 1986, 35, 2467-2481

J. Med. Chem. 1992, 35, 407-422

Current Cardio. Patents 1989, 1, 560-576

30 Les effets les plus connus des dérivés de l'adénosine sont le plus souvent reliés au système cardiovasculaire.

Ainsi le document WO-A-9205177 révèle des dérivés de l'adénosine pour leur application dans le traitement des maladies cardiovasculaires.

35 Les composés caractéristiques décrits dans ce document antérieur présentent, en position 6 de l'adénosine, un substituant comprenant un hétérocycle comportant un atome de soufre.

Des composés dérivés de l'adénosine ont également été décrits pour leur application dans le traitement des troubles gastro-intestinaux (EP-A-0.423.777 et EP-A-0.423.776).

5 Récemment, il a été découvert que des dérivés de l'adénosine pouvaient agir sur la douleur au niveau spinal par l'intermédiaire d'un mécanisme adénosynergique, mais on a souligné la difficulté d'obtenir des produits non-toxiques et actifs par voie orale.

Le document WO-A-9314102 de la demanderesse décrit de tels composés.

Ces derniers sont caractérisés par la présence, en position 6 de l'adénosine, d'un groupe (indolyl-3)-2-éthylamino.

10 Or la demanderesse a découvert que d'une façon surprenante et inattendue, l'utilisation de substituants imidazo[1,2-a]pyridine en position N⁶ de l'adénosine combinée ou non avec la transformation de l'alcool primaire du sucre en fonction amide conférait aux produits un profil pharmacologique particulièrement intéressant non seulement dans le domaine antalgique mais également dans le domaine de l'inhibition de la prolifération
15 cellulaire.

Avantageusement, dans le cadre de la présente invention, on utilisera un composé de formule (I) dans laquelle, l'une au moins des conditions suivantes est réalisée :

- 20
- R₁ représente le groupement phénylméthoxy
 - R₁ représente le groupement (2,5-diméthylphényl)méthoxy
 - R₁ représente le groupement cyclopentyloxy
 - R₂ représente l'atome d'hydrogène
 - R₂ représente un radical méthyl

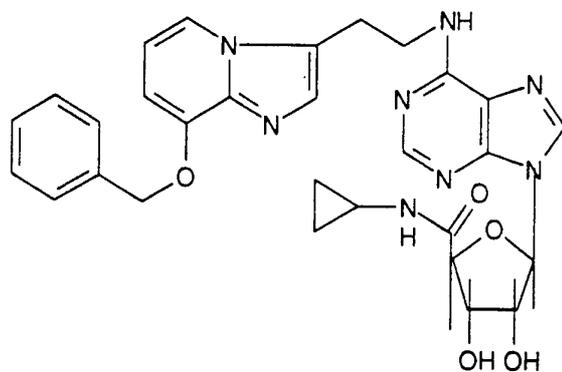
25

 - R₃ représente un radical N-cyclopropylcarboxamide
 - R₃ représente un radical N-éthylcarboxamide
 - R₃ représente un radical N-2-morpholinoéthylcarboxamide

30 Les composés de l'invention particulièrement préférés sont ceux qui sont choisis parmi les dérivés de formule :

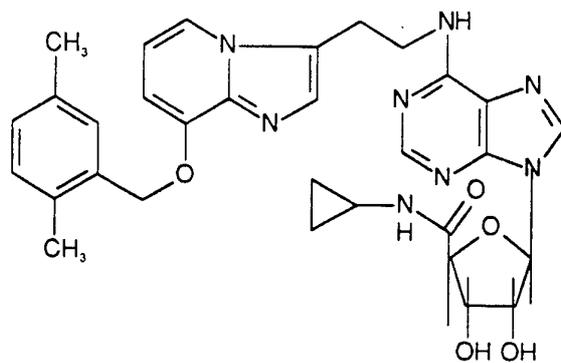
5

5



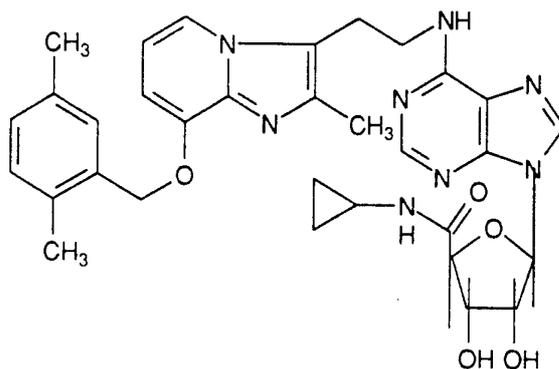
10

15



20

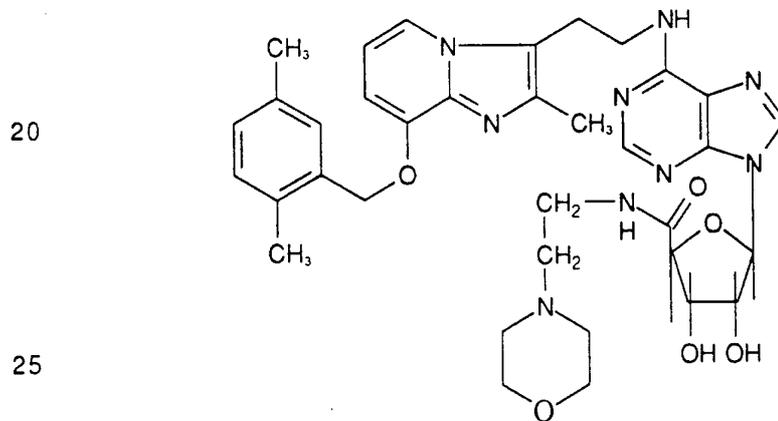
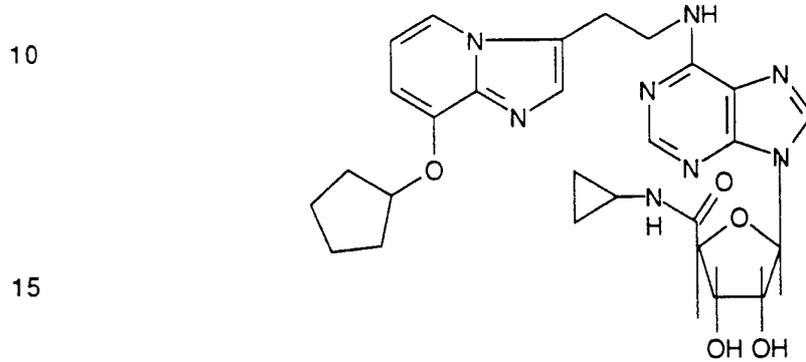
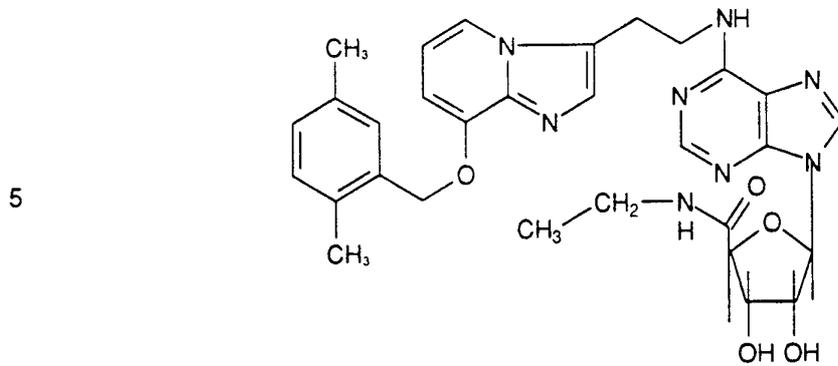
25



30

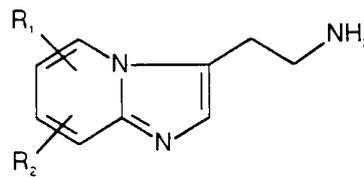
35

6



Selon l'invention, les composés de formule (I) pourront être synthétisés de la façon suivante :

30 l'action d'une amine de formule (II) :



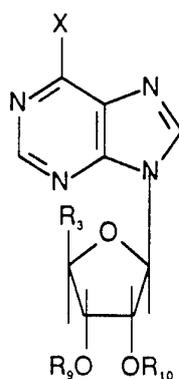
35

Formule (II)

dans laquelle, R_1 et R_2 sont définis comme ci-dessus, sur les 6-halopurines ribosides de formule (III)

5

10



Formule (III)

15

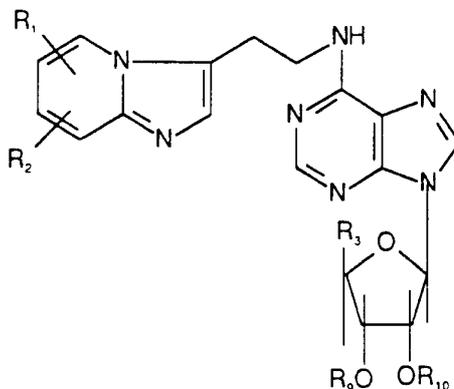
dans laquelle X représente un atome d'halogène, chlore ou brome de préférence, R_3 est tel que défini précédemment, R_9 et R_{10} représentent des groupements protecteurs de la fonction alcool comme un acétyl, un benzoyl ou un benzyl par exemple ou peuvent former ensemble un autre groupement protecteur de structure dioxolane par exemple, dans un solvant comme un alcool par exemple ou un solvant aprotique comme le diméthyle formamide, en présence d'une base, comme la triéthylamine, la pyridine ou d'un carbonate de sodium, potassium ou calcium ou encore en présence de deux équivalents d'amine de

20 formule (II) à une température comprise entre 20° et 140°C conduira aux composés de

25 formule (IV)

25

30



35

Formule (IV)

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_9 et R_{10} sont définis comme ci-dessus.

Dans le cas où le radical R_3 représente le groupement CH_2OH , on pourra l'oxyder en acide par exemple :

- avec de l'anhydride chromique selon la méthode décrite par :

5 R.R. SCHMIDT et H.J. FRITZ Chem. Ber. 1970, 103, 1867

- ou par le permanganate de potassium en présence d'ammoniaque selon la méthode décrite par :

P.J. HARPER et A. HAMPTON J. Org. Chem. 1970, 35 n° 5, 1688

- ou par le système $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$ selon la méthode décrite par :

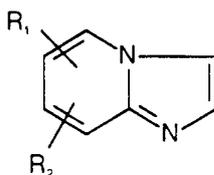
10 A.K. SINGH et R.S. VARMA Tet. Lett. 1992, 17, 2307.

L'acide ribouronique ainsi obtenu est converti en chlorure d'acide par action du chlorure de thionyle, par exemple, puis en amide par action d'une amine selon les méthodes connues de l'homme de l'art. La déprotection des alcools secondaires OR_9 , OR_{10} pourra être effectuée selon différentes méthodes, par exemple en milieu basique comme l'alcool ammoniacal ou en milieu acide comme une solution d'acide chlorhydrique normale ou

15 ammoniacal ou en milieu acide comme une solution d'acide chlorhydrique normale ou d'acide formique, à des températures variant de 0° à 70°C selon la nature des groupements protecteurs.

Ces suites de réactions permettent de transformer les dérivés de formule (IV) en dérivés de formule (I).

20 Les composés de formule (II) peuvent être obtenus à partir de composés imidazo [1,2-a]pyridine non substitués en position 3 de formule (V) :



25

Formule (V)

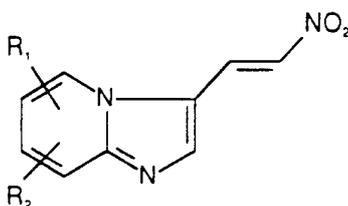
dans laquelle R_1 et R_2 sont définis comme ci-dessus,

30

- soit par réaction de Vilsmeier-Haack suivie d'une condensation avec le nitrométhane en présence d'acétate d'ammonium pour obtenir des dérivés de formule (VI) :

35

9



5

Formule (VI)

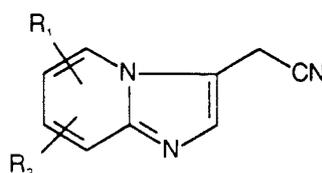
dans laquelle R_1 et R_2 sont définis comme ci-dessus,

ces dérivés étant alors réduits par hydrogénation catalytique en présence de Nickel de Raney ou par l'hydruire double d'aluminium et de lithium pour conduire aux composés de formule (II).

10

- soit par réaction de Mannich avec la diméthylamine, puis formation de sels de triméthylammonium quaternaires suivie d'une substitution par le groupement CN par action d'un cyanure pour obtenir les composés de formule (VII) :

15



20

Formule (VII)

dans laquelle R_1 et R_2 sont définis comme ci-dessus,

ces dérivés étant alors réduits par hydrogénation catalytique en présence de Nickel de Raney et d'ammoniac ou par l'hydruire double d'aluminium et de lithium pour donner les composés de formule (II).

25

Les composés imidazo[1,2-a]pyridine de formule (V) sont décrits dans la littérature ou peuvent être préparés par les méthodes classiques décrites notamment par :

30

H.L. BLEWITT dans Special Topics in Heterocyclic Chemistry ; A. WEISSBERGER, E.C. TAYLOR, Eds. ; Wiley, New York, 1977 p. 117

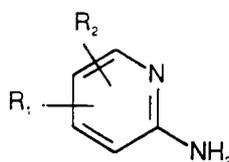
et plus récemment par :

J.A. KAMINSKI et al. J. Med. Chem. 1985, 28, 876-892.

35

La méthode la plus courante consiste à faire réagir des dérivés de 2-amino pyridine de formule (VIII) :

5



Formule (VIII)

10 dans laquelle R_1 et R_2 sont définis comme ci-dessus, avec des composés α -halo carbonyl :

Dans le cas où les composés carbonyl sont dissymétriques, deux imidazo [1,2-a]pyridines peuvent être obtenus dont la structure est déterminée par des méthodes classiques d'identification en chimie organique.

15 Les composés de formule (VIII) peuvent être obtenus selon diverses méthodes décrites dans la littérature en fonction de la nature des substituants R_1 et R_2 tel qu'ils ont été définis plus haut. On utilisera par exemple les procédés décrits dans la littérature aux références :

J. Org. Chem. 1970, 35, 4254-4256

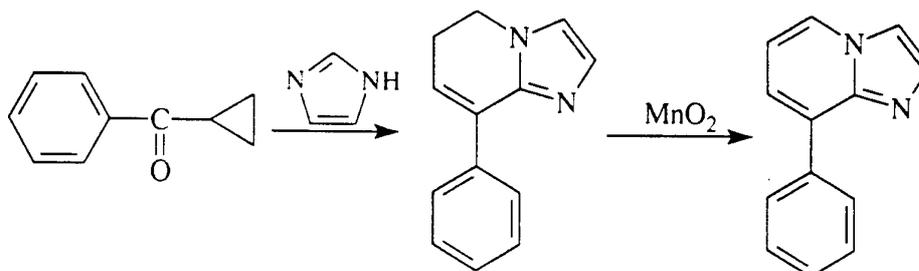
20 Synthesis 1981, 971-973

Une autre voie de synthèse des composés imidazo [1,2-a] pyridine de formule (V), notamment lorsque R_1 ou R_2 représente un radical phényl en position 8 est décrite à la référence :

25 David D. Davey, J. Org. Chem. 1987, 52, 1863-1867

et consiste à faire réagir une cyclopropyl phényl cétone avec un imidazole au reflux de la décaline en présence d'une quantité catalytique d'acide polyphosphorique suivi d'une déshydrogénation du dérivé 5.6-dihydro obtenu selon le schéma :

30



35

L'utilisation d'une 4-chlorobutyrophénone à la place d'une cyclopropyl phényl cétone conduit au même résultat.

5 Les 6-halopurines de formule (III) sont préparés à partir de l'inosine selon des méthodes décrites dans la littérature :

R.R. SCHMIDT et H. J. FRITZ, Chem. Ber. 1970, 103, 1867

H.M. KISSMAN et M.J. WEISS, J. Org. Chem. 1956, 21, 1053

B.R. BAKER ; K. HEWSON ; H.J. THOMAS et J.A. JOHNSON JR J. Org. Chem. 1957, 22, 954

10 J. ZEMLICKA et F. SORM, Coll. Czech. Chem. Commun. 1965, 30, (6), 1880.

Les composés de formule (I) tels que définis ci-dessus ainsi que leurs sels d'addition, en particulier les sels d'addition pharmaceutiquement acceptables sont doués d'une bonne affinité pour les récepteurs à l'adénosine. Cette affinité leur confère une
15 bonne activité antalgique mais également des propriétés antihypertensives. De plus, la demanderesse a démontré que ces composés de formule (I) possédaient une bonne activité antiproliférative.

Ces propriétés justifient l'application des dérivés de formule (I) en thérapeutique et l'invention a également pour objet, à titre de médicaments, les produits tels que définis par
20 la formule (I) ci-dessus, ainsi que leurs sels d'addition, en particulier les sels d'addition pharmaceutiquement acceptables.

Ainsi, l'invention couvre également une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) tel que précédemment défini, ou un de ses sels d'addition
25 pharmaceutiquement acceptables, éventuellement incorporé dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.

Ces compositions peuvent être administrées par voie buccale, rectale, par voie parentérale, par voie transdermique ou par voie oculaire.

Ces compositions peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes
30 pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme, par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les systèmes transdermiques et les collyres. Elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif, constitué par une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) défini comme
35 ci-dessus ou un de ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables, peut y être

incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, la polyvidone, les dérivés de la cellulose, le beurre de cacao, les glycérides semi-synthétiques, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les gels de silicone, certains polymères ou copolymères, les conservateurs, arômes et colorants.

L'invention couvre encore une composition pharmaceutique à activité antalgique permettant notamment de traiter favorablement la douleur, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) précitée ou un de ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables, éventuellement incorporé dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.

L'invention couvre encore une composition pharmaceutique à activité antihypertensive permettant de traiter favorablement l'hypertension caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) précitée ou un de ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables, éventuellement incorporé dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.

L'invention couvre encore une composition pharmaceutique à activité antiproliférative permettant notamment de traiter favorablement toute pathologie due à une prolifération cellulaire caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) précitée ou un de ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables, éventuellement incorporé dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.

L'invention couvre encore un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique caractérisé en ce que l'on incorpore une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) telle que précédemment définie ou un de ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable. Selon un mode de réalisation, on prépare une composition pharmaceutique à activité antalgique permettant notamment de traiter favorablement la douleur ; selon un autre mode de réalisation, on prépare une composition pharmaceutique à activité antihypertensive permettant notamment de traiter favorablement l'hypertension ; selon un autre mode de réalisation, on prépare une composition pharmaceutique à activité antiproliférative permettant notamment de traiter favorablement le cancer, le psoriasis, l'athérosclérose, les phénomènes de resténose ou toute autre pathologie due à une prolifération cellulaire.

Selon une autre variante de réalisation, on prépare une composition pharmaceutique formulée sous forme de gélules ou de comprimés dosés de 1 à 1000 mg ou sous forme de préparations injectables dosées de 0,1 mg à 500 mg. On pourra également utiliser des formulations sous forme de suppositoires, pommades, crèmes, gels, de préparations en aérosols ou de collyres.

L'invention couvre encore un procédé de traitement thérapeutique des mammifères caractérisé en ce qu'on administre à ce mammifère une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) telle que précédemment définie, ou un de ses sels d'additions pharmaceutiquement acceptables. Selon une variante de réalisation de ce procédé de traitement, le composé de formule (I), soit seul, soit en association avec un excipient pharmaceutiquement acceptable, est formulé en gélules ou en comprimés dosés de 1 mg à 1000 mg pour l'administration par voie orale, ou sous forme de préparations injectables dosées de 0,1 à 500 mg ou encore sous forme de suppositoires, pommades, crèmes, gels, de préparations en aérosols ou de collyres.

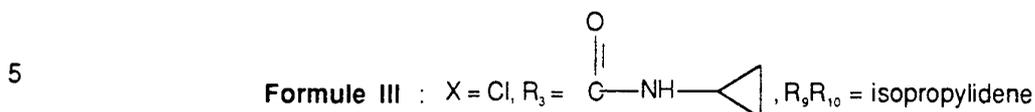
En thérapeutique humaine et animale, les composés de formule (I) et leurs sels peuvent être administrés seuls ou en association avec un excipient physiologiquement acceptable sous forme quelconque, en particulier par voie orale sous forme de gélules ou de comprimés ou par voie parentérale sous forme de soluté injectable. D'autres formes d'administration comme suppositoires, pommades, crèmes, gels ou des préparations en aérosols peuvent être envisagées.

Comme il ressortira clairement des essais de pharmacologie donnés en fin de description les composés selon l'invention peuvent être administrés en thérapeutique humaine dans les indications précitées par voie orale sous forme de comprimés ou gélules dosés de 1 mg à 1000 mg ou par voie parentérale sous forme de préparations injectables dosées de 0,1 mg à 500 mg en une ou plusieurs prises journalières pour un adulte de poids moyen 60 à 70 kg.

En thérapeutique animale, la dose journalière utilisable se situe entre 0,1 et 100 mg par kg.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention seront mieux compris à la lecture qui va suivre de quelques exemples nullement limitatifs, mais donnés à titre d'illustration.

Exemple 1 : β -D-Ribofuranuronamide, 1-(6-chloro-9H-purin-9-yl)-N-cyclopropyl-1-deoxy-2,3-O-(1-methylethylidene)



20 g de 2',3'-O-isopropylidène 6 chloro purine 5' uronic acide préparé selon SCHMIDT R.R. et FRITZ H.J. Chem. Ber. 1970, 103(6) 1867-71 dans 500 ml de CHCl₃ anhydre stabilisé à l'amylène sont portés au reflux pendant 5 h en présence de 86 ml de SOCl₂ et 10 ml de DMF anhydre.

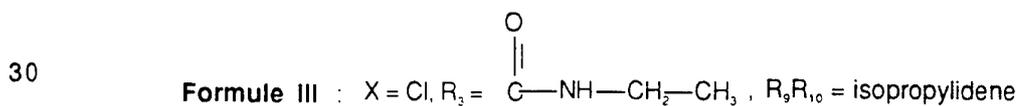
Le SOCl₂ en excès ainsi que les solvants sont distillés. Le résidu est repris avec 200 ml de chloroforme anhydre et rajouté goutte à goutte sous azote à un mélange de 150 ml de CHCl₃ et 41 ml de cyclopropylamine préalablement refroidi à 5°C. La température du mélange réactionnel est maintenue inférieure à 10°C lors de l'addition du chlorure d'acide.

Laisser agir 30 mn supplémentaires puis laver 3 fois avec une solution de HCl dilué puis avec une solution de bicarbonate de sodium. Un ultime lavage à l'eau permet après séchage et évaporation du solvant d'obtenir 26.3 g d'une huile brune.

La purification par chromatographie sur gel de silice (éluant CH₂Cl₂ 90 % / Acétone 10 %) conduit à 15.7 g de β -D-Ribofuranuronamide, 1-(6-chloro-9H-purin-9-yl)-N-cyclopropyl-1-deoxy-2,3-O-(1-methylethylidene) sous forme de solide amorphe.

Selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais en utilisant les amines appropriées les composés des exemples 2 à 6 ont été préparés :

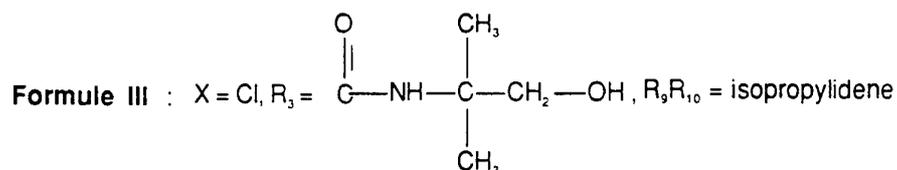
Exemple 2 : β -D-Ribofuranuronamide, 1-(6-chloro-9H-purin-9-yl)-1-deoxy-N-ethyl-2,3-O-(1-methylethylidene)



Huile jaunâtre purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant chloroforme 95 % / méthanol 5 %) pour donner un solide de point de fusion 91°C.

Exemple 3 : β -D-Ribofuranuronamide, 1-(6-chloro-9H-purin-9-yl)-1-deoxy-N-(1-hydroxy-2-méthylpropan-2-yl)-2,3-O-(1-méthylethylidene)

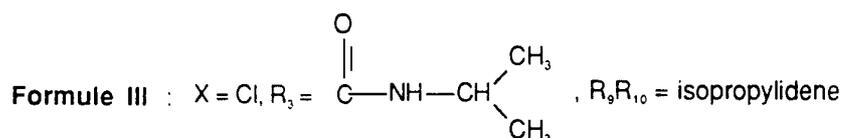
5



10 Huile brune purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant chloroforme 90 % / méthanol 10 %).

Exemple 4 : β -D-Ribofuranuronamide, 1-(6-chloro-9H-purin-9-yl)-1-deoxy-N-isopropyl-2,3-O-(1-méthylethylidene)

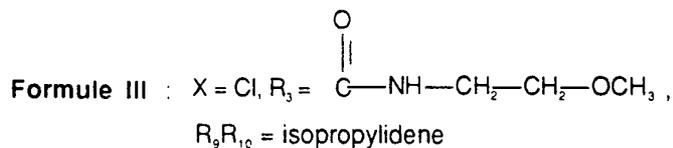
15



20 Huile orangée purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant CHCl_3 90 % / Acétone 10 %).

Exemple 5 : β -D-Ribofuranuronamide, 1-(6-chloro-9H-purin-9-yl)-1-deoxy-N-(2-méthoxyéthyl)-2,3-O-(1-méthylethylidene)

25

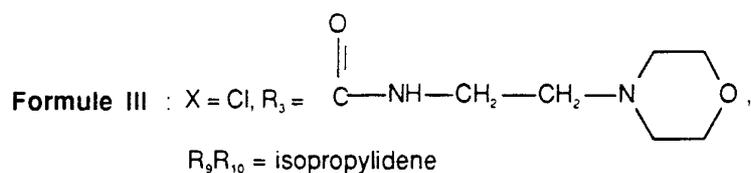


30 Huile brune purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant chloroforme 95 % / méthanol 5 %).

Exemple 6 : β -D-Ribofuranuronamide, 1-(6-chloro-9H-purin-9-yl)-1-deoxy-N-(2-morpholinoéthyl)-2,3-O-(1-méthylethylidene)

35

16



5

Solide amorphe obtenu après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant chloroforme 90 % / méthanol 10 %).

Exemple 7 : 2-amino-3-[(2,5-diméthylphényl)méthoxy]pyridine

10

Formule VIII : $R_1 = 3-[(2,5\text{-diméthylphényl})\text{méthoxy}], R_2 = H$

Un mélange de 22 g de 2-amino 3-hydroxy pyridine, 31 ml de chlorure de 2,5-diméthyl benzyl et 1.1 g d'adogen 464 en solution dans 100 ml de NaOH aqueux (40 %) et 100 ml de dichlorométhane est agité 16 h à 25°C. Le dichlorométhane est séparé et la phase aqueuse diluée avec 200 ml d'eau. Extraire au dichlorométhane (2 x 100 ml). Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau, séchées et concentrées pour donner 50.9 g d'un solide marron. La purification par recristallisation dans l'éthanol permet d'obtenir 28.5 g de 2-amino-3-[(2,5-diméthylphényl)méthoxy]pyridine.

20

Point de fusion : 133°C.

Exemple 8 : 2-amino-3-(2-méthoxyéthoxy) pyridine

Formule VIII : $R_1 = 3-[(2\text{-méthoxyéthyl})\text{oxy}], R_2 = H$

25

A une suspension de 8 g de NaOH broyé dans 200 ml de méthanol placée sous azote, on introduit par portions 22 g de 2-amino-3-hydroxypyridine. Au bout d'un quart d'heure, concentrer à sec et reprendre avec 280 ml de DMSO. Introduire goutte à goutte 20.8 ml de 2-bromoéthyl méthyl éther en évitant que la température du milieu réactionnel ne dépasse la température ambiante. Agiter 12 h à la température ambiante en maintenant l'atmosphère d'azote.

30

Le mélange réactionnel est coulé dans 1600 ml d'eau et extrait au chloroforme (4 x 200 ml). Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau, séchées et concentrées pour donner 23 g d'une huile.

35

La purification par chromatographie sur gel de silice (éluant CHCl_3 95 % / isopropylamine 5 %) permet d'obtenir 21.5 g de 2-amino-3-(2-méthoxyéthoxy)pyridine sous forme d'huile.

5 Selon l'un ou l'autre des modes opératoires des exemples 7 ou 8, les composés suivants des exemples 9 à 15 ont été préparés :

Exemple 9 : 2-amino-3-(2-pyridylmethoxy)pyridine

10 **Formule VIII** : $R_1 = 3\text{-}[(2\text{-pyridyl)methoxy}]$, $R_2 = \text{H}$

Purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant chloroforme 95 % / méthanol 5 %).

Point de fusion : 98°C.

15

Exemple 10 : 2-amino-3-(2-piperidinoethoxy)pyridine

Formule VIII : $R_1 = 3\text{-}[(2\text{-piperidinoethyl)oxy}]$, $R_2 = \text{H}$

20 Point de fusion : 104°C.

Exemple 11 : 2-amino-3-(isopropyloxy)pyridine

Formule VIII : $R_1 = 3\text{-isopropyloxy}$, $R_2 = \text{H}$

25

Huile purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant chloroforme 95 % / méthanol 5 %).

Exemple 12 : 2-amino-3-(cyclopentyloxy)pyridine

30

Formule VIII : $R_1 = 3\text{-cyclopentyloxy}$; $R_2 = \text{H}$

Huile verdâtre qui cristallise lentement.

35

Exemple 13 : 2-amino-3-[(3-methoxyphenyl)methoxy]pyridine

Formule VIII : $R_1 = 3\text{-}[(3\text{-methoxyphenyl)methoxy}]$, $R_2 = H$

5 Point de fusion : 114°C.

Exemple 14 : 2-amino-3-[(3,4-dichlorophenyl)methoxy]pyridine

Formule VIII : $R_1 = 3\text{-}[(3,4\text{-dichlorophenyl)methoxy}]$, $R_2 = H$

10 Point de fusion : 165°C.

Exemple 15 : 2-amino-3-[(naphthyl)methoxy]pyridine

Formule VIII : $R_1 = 3\text{-}[(naphthyl)methoxy]$; $R_2 = H$

15 Point de fusion : 145°C.

Exemple 16 : 8-(phenylmethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine

Formule V : $R_1 = 8\text{-}(phenylmethoxy)$, $R_2 = H$

20 A une solution de 10 g de 2-amino-3-(phénylméthoxy)pyridine dans 50 ml d'éthanol 95 %, ajouter 9 ml de chloroacétaldéhyde (45 % dans l'eau) puis 8.4 g de $NaHCO_3$. Le mélange est porté 15 h au reflux.

25 Filtrer l'insoluble et laver à l'éthanol 95 %. Les eaux mères sont concentrées, reprises à l'eau et alcalinisées avec une solution de NaOH à 5 %. Extraire au chloroforme et laver les phases organiques à l'eau puis sécher et concentrer. L'huile obtenue est triturée dans l'éther pour donner 9.4 g de 8-(phénylméthoxy)imidazo[1,2-a]pyridine sous forme de solide marron.

30 Point de fusion : 110°C.

Selon le mode opératoire précédent de l'exemple 16 en utilisant les α halogéno cétones appropriés, les composés suivants des exemples 17 à 31 ont été préparés.

35

Exemple 17 : 8-[(2,5-diméthylphényl)méthoxy]imidazo [1,2-a]pyridine

Formule V : $R_1 = 8\text{-}[(2,5\text{-diméthylphényl)méthoxy}]$, $R_2 = \text{H}$

5 Point de fusion : 143°C.

Exemple 18 : 2-méthyl-8-[(2,5-diméthylphényl)méthoxy]imidazo [1,2-a]pyridine

10 Formule V : $R_1 = 8\text{-}[(2,5\text{-diméthylphényl)méthoxy}]$, $R_2 = 2\text{-CH}_3$

Huile purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant chloroforme 95 % / isopropylamine 5 %) cristallisant lentement.

Exemple 19 : 8-(2-méthoxyéthoxy)imidazo[1,2-a]pyridine

Formule V : $R_1 = 8\text{-}[(2\text{-méthoxyéthyl})oxy]$, $R_2 = \text{H}$

20 Huile purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant chloroforme 95 % / isopropylamine 5 %) cristallise lentement.

Point de fusion : 80°C.

Exemple 20 : 8-(2-pyridyl)méthoxyimidazo[1,2-a]pyridine

25 Formule V : $R_1 = 8\text{-}[(2\text{-pyridyl})méthoxy]$, $R_2 = \text{H}$

Huile utilisée telle quelle sans purification.

Exemple 21 : 8-(2-piperidinoéthoxy)imidazo [1,2-a]pyridine

30

Formule V : $R_1 = 8\text{-}[(2\text{-piperidinoéthyl})oxy]$, $R_2 = \text{H}$

Huile jaunâtre purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant chloroforme 95 % / isopropylamine 5 %) cristallise lentement.

35

Exemple 22 : 8-(isopropoxy)imidazo[1,2-a]pyridine**Formule V** : $R_1 = 8\text{-isopropoxy}$, $R_2 = H$

5 Huile brune utilisée telle quelle sans purification.

Exemple 23 : 8-(cyclopentyloxy)imidazo[1,2-a]pyridine**Formule V** : $R_1 = 8\text{-cyclopentyloxy}$, $R_2 = H$

10

Point de fusion : 94°C.

Exemple 24 : Imidazo[1,2-a]pyridine

15

Formule V : $R_1 = R_2 = H$

Huile purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant chloroforme 95 % / méthanol 5 %).

20

Exemple 25 : 6-chloro imidazo[1,2-a]pyridine**Formule V** : $R_1 = 6\text{-chloro}$, $R_2 = H$

25 Huile purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant chloroforme 95 % / méthanol 5 %).

Exemple 26 : 6-methyl imidazo[1,2-a]pyridine**Formule V** : $R_1 = 6\text{-CH}_3$, $R_2 = H$

30

Huile utilisée telle quelle sans purification.

Exemple 27 : 7-methyl imidazo[1,2-a]pyridine

35

Formule V : $R_1 = 7\text{-CH}_3$, $R_2 = H$

Huile utilisée telle quelle sans purification.

Exemple 28 : 2-phenyl imidazo[1,2-a]pyridine

5

Formule V : $R_1 = 2\text{-phenyl}$, $R_2 = H$

Huile purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant chloroforme 95 % / méthanol 5 %).

10

Exemple 29 : 8-[(3-methoxyphenyl)methoxy]imidazo[1,2-a]pyridine

Formule V : $R_1 = 8\text{-}[(3\text{-methoxyphenyl})\text{methoxy}]$, $R_2 = H$

15

Huile brune utilisée telle quelle sans purification.

Exemple 30 : 8-[(3,4-dichlorophenyl)methoxy]imidazo[1,2-a]pyridine

Formule V : $R_1 = 8\text{-}[(3,4\text{-dichlorophenyl})\text{methoxy}]$, $R_2 = H$

20

Point de fusion : 118°C.

Exemple 31 : 8-(naphthylmethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine

25

Formule V : $R_1 = 8\text{-}(\text{naphthylmethoxy})$, $R_2 = H$

Point de fusion : 116°C.

Exemple 32 : 8-phenyl imidazo[1,2-a]pyridine

30

Formule V : $R_1 = 8\text{-phenyl}$, $R_2 = H$

Ce composé a été préparé en deux étapes selon la référence J. Org. Chem. 1987, vol. 52, p. 1863-1867 et utilisé brut sans purification.

35

Point de fusion : 107°C (lit. 69-70°C).

**Exemple 33 : 3-(2-aminoethyl)-8-[(2,5-dimethylphenyl)methoxy]imidazo
[1,2-a]pyridine, chlorhydrate**

Formule II : $R_1 = 8-[(2,5\text{-dimethylphenyl})\text{methoxy}]$, $R_2 = H$

5

a) Préparation de 3-[(diméthylamino)méthyl]-8-[(2,5-diméthylphényl)méthoxy]imidazo[1,2-a]pyridine chlorhydrate.

On porte au reflux pendant 2 h un mélange de 26.6 g de [(2,5-diméthylphényl)méthoxy]imidazo[1,2-a]pyridine préparé à l'exemple 17, 9.1 g de chlorhydrate de diméthylamine, 3.4 g de paraformaldéhyde et 100 ml de méthanol. Concentrer la solution au 2/3. Rajouter à température ambiante 10 ml de HCl concentré et agiter plusieurs heures. Un précipité apparaît progressivement. Filtrer, laver à l'éther pour obtenir 37.9 g de 3-[(diméthylamino)méthyl]-8-[(2,5-diméthylphényl)méthoxy]imidazo[1,2-a]pyridine, chlorhydrate.

15

Point de fusion : 220°C.

b) Préparation de l'iodure de 8-[(2,5-diméthylphényl)méthoxy]3-[(triméthylammonio)méthyl]imidazo[1,2-a]pyridine.

20

Dissoudre 37.9 g du chlorhydrate préparé comme ci-dessus dans 300 ml d'eau (chauffer légèrement si nécessaire). Ramener le pH à 11-12 par addition d'une solution de NaOH à 50 %. Refroidir à 0°C et extraire au dichlorométhane. Laver les phases organiques réunies avec une solution de H₂O/NaCl, sécher et concentrer pour obtenir 32.3 g d'une huile brune.

25

Dissoudre l'huile précédemment obtenue dans 150 ml d'éthanol. Refroidir à 0°C et ajouter goutte à goutte 6.8 ml de ICH₃.

Agiter à température ambiante pendant une nuit. Le solide obtenu est filtré, rincé à l'éthanol puis à l'éther pour donner 38.4 g d'iodure de 8-[(2,5-diméthylphényl)méthoxy]-3-[(triméthylammonio)méthyl]imidazo[1,2-a]pyridine.

30

Point de fusion : 227°C.

c) Préparation de 3-(cyanométhyl)-8-[(2,5-diméthylphényl)méthoxy]imidazo[1,2-a]pyridine.

35

Un mélange de 204.5 g d'ammonium quaternaire préparé à l'exemple 33b, 1200 ml de DMF et 34 g de NaCN sous agitation est chauffé au bain-marie pendant 6 h. Refroidir à température ambiante puis couler dans 3 l de mélange eau/glace. Extraire au chloroforme. Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau, séchées et concentrées pour donner

5 112.9 g d'un solide marron.

Point de fusion : 164°C.

La purification par chromatographie sur gel de silice (éluant chloroforme 90 % / méthanol 10 %) permet d'obtenir 73.7 g de 3-(cyanométhyl)-8-[(2,5-diméthylphényl)méthoxy]imidazo[1,2-a]pyridine sous forme d'un solide crème.

10

Point de fusion : 168°C.

d) Préparation de 3-(2-aminoéthyl)-8-[(2,5-diméthylphényl)méthoxy]imidazo[1,2-a]pyridine.

15

Formule II : $R_1 = 8-[(2,5\text{-diméthylphényl})\text{méthoxy}]$, $R_2 = H$

On réduit catalytiquement, en présence de Ni Raney, pendant 8 h, à l'autoclave sous 90 kg de pression d'hydrogène et à 100°C, un mélange de 40 g de dérivé cyanométhyl obtenu selon la préparation 33c) précédente, dans 500 ml de méthanol ammoniacal. Le mélange réactionnel est filtré sur célite. Concentrer la phase organique puis reprendre au chloroforme. L'insoluble est éliminé et la phase organique concentrée pour donner 51.2 g d'une huile.

20

Reprendre l'huile dans 150 ml d'isopropanol. Acidifier avec 26 ml d'une solution isopropanol / HCl (5.6 N). Le solide obtenu est filtré, rincé à l'isopropanol puis à l'éther pour donner 33.8 g de 3-(2-aminoéthyl)-8-[(2,5-diméthylphényl)méthoxy]imidazo[1,2-a]pyridine chlorhydrate.

25

Point de fusion : 229°C.

30 **Exemple 34** : 3-(2-aminoéthyl)-8-(phénylméthoxy)imidazo[1,2-a]pyridine

Formule II : $R_1 = 8\text{-(phénylméthoxy)}$, $R_2 = H$

a) Préparation de 3-formyl-8-(phénylméthoxy)imidazo[1,2-a]pyridine.

35

Un mélange de 10 g de 8-(phenylmethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine préparé à l'exemple 16 et 31 ml de DMF est refroidi à 10°C. Ajouter goutte à goutte 4.7 ml de POCl₃. Laisser revenir à température ambiante puis chauffer 30 mn à 100°C. Refroidir et additionner 85 ml de H₂O et 16 ml de NaOH (50 %). Chauffer 1 h à 90°C puis laisser
5 refroidir. Le solide obtenu est filtré puis lavé à l'eau jusqu'à ce que le pH des eaux mères soit neutre. On obtient ainsi 8.8 g de 3-formyl-8-(phenylmethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine.
Point de fusion : 167°C

10 b) Préparation de 3-(2-nitroethenyl)-8-(phenylmethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine

L'aldéhyde préparé ci-dessus (5 g) est mis en réaction avec 40 ml de nitrométhane et 1 g d'acétate d'ammonium. Porter le mélange 1 h au reflux. Le solide obtenu est lavé à l'eau puis purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane 95 % / acétone 5 %) pour donner 1 g de 3-(2-nitroethenyl)-8-(phenylmethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine
15 attendu (point de fusion 204°C) et 1.5 g d'aldéhyde de départ que l'on peut recycler.

c) Préparation de 3-(2-aminoethyl)-8-(phenylmethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine

20 **Formule II** : R₁ = 8-(phenylmethoxy), R₂ = H

Le composé obtenu à l'exemple 34b) est dissout (3 g) dans 200 ml de THF chaud. Ce mélange est alors introduit goutte à goutte dans une suspension de 3 g de LiAlH₄ dans 50 ml de THF. A la fin de l'introduction le mélange est porté au reflux pendant 1 h 30. L'excès de LiAlH₄ est détruit à 0°C par une solution aqueuse de Na₂SO₄. Filtrer sur célite.
25 Rincer avec de l'acétate d'éthyle. La concentration des phases organiques permet d'obtenir le 3-(2-aminoethyl)-8-(phenylmethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine sous forme d'huile brune purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant CHCl₃ 95 % / isopropylamine 5 %).

30 Selon les modes opératoires des exemples 33 ou 34, les composés des exemples 35 à 45 ont été préparés :

Exemple 35 : 3-(2-aminoethyl)-2-methyl-8-[(2,5-dimethylphenyl)methoxy]imidazo[1,2-a]pyridine

35

Formule II : $R_1 = 8-[(2,5\text{-dimethylphenyl)methoxy}]$, $R_2 = 2\text{-CH}_3$

Huile brune purifiée après traitement avec l'isopropanol chlorhydrique (6N).

Point de fusion du chlorhydrate : 272°C.

5

Exemple 36 : 3-(2-aminoethyl)-8-(2-methoxyethyloxy)imidazo
[1,2-a]pyridine

Formule II : $R_1 = 8-[(2\text{-methoxyethyl)oxy}]$, $R_2 = H$

10

Huile brune purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant chloroforme 90 % /
isopropylamine 10 %).

Exemple 37 : 3-(2-aminoethyl)-8-(cyclopentyloxy)imidazo[1,2-a]pyridine

15

Formule II : $R_1 = 8\text{-cyclopentyloxy}$, $R_2 = H$

Huile brune utilisée telle quelle sans purification.

Exemple 38 : 3-(2-aminoethyl)-8-(isopropyloxy)imidazo[1,2-a]pyridine

20

Formule II : $R_1 = 8\text{-isopropyloxy}$, $R_2 = H$

Huile brune utilisée telle quelle sans purification.

25

Exemple 39 : 3-(2-aminoethyl)imidazo[1,2-a]pyridine

Formule II : $R_1 = R_2 = H$

30

Huile brune purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant chloroforme 90 % /
isopropylamine 10 %).

Point de fusion du chlorhydrate : 217°C.

Ce composé contient en partie du 3-(2-aminoethyl)5,6,7,8-tetrahydro imidazo
[1,2-a]pyridine qui sera séparé à l'étape ultérieure.

35

Exemple 40 : 3-(2-aminoethyl)-6-methyl imidazo[1,2-a]pyridine**Formule II** : $R_1 = 6\text{-methyl}$, $R_2 = H$

5 Huile brune purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant chloroforme 90 % / isopropylamine 10 %).

Point de fusion du chlorhydrate : 190°C.

Exemple 41 : 3-(2-aminoethyl)-7-methyl imidazo[1,2-a]pyridine

10

Formule II : $R_1 = 7\text{-CH}_3$, $R_2 = H$

Huile purifiée après traitement dans de l'isopropanol chlorhydrique.

Point de fusion du chlorhydrate : 250°C.

15

Exemple 42 : 3-(2-aminoethyl)-2-phenyl imidazo[1,2-a]pyridine**Formule II** : $R_1 = 2\text{-phenyl}$, $R_2 = H$

20 Huile brune purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant chloroforme 95 % / isopropylamine 5 %).

Point de fusion du chlorhydrate > 260°C.

**Exemple 43 : 3-(2-aminoethyl)-8-[(3-methoxyphenyl)methoxy]imidazo
[1,2-a]pyridine**

25

Formule II : $R_1 = 8\text{-}[(3\text{-methoxyphenyl})\text{methoxy}]$, $R_2 = H$

30 Huile brune purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant chloroforme 95 % / isopropylamine 5 %).

**Exemple 44 : 3-(2-aminoethyl)-8-[(3,4-dichlorophenyl)methoxy]imidazo
[1,2-a]pyridine**

35

Formule II : $R_1 = 8\text{-}[(3,4\text{-dichlorophenyl})\text{methoxy}]$, $R_2 = H$

Huile brune purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant chloroforme 95 % / isopropylamine 5 %).

Exemple 45 : 3-(2-aminoethyl)-8-(naphthylmethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine

5

Formule II : $R_1 = 8\text{-(naphthylmethoxy)}$, $R_2 = H$

Point de fusion du chlorhydrate : 150-5°C.

Exemple 46 : 3-(2-aminoethyl)-8-phenyl imidazo[1,2-a]pyridine

10

Formule II : $R_1 = 8\text{-phenyl}$, $R_2 = H$

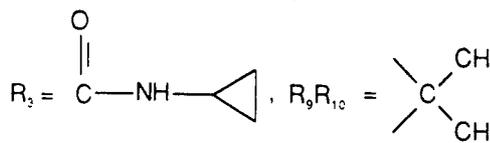
Huile purifiée par trois chromatographies sur gel de silice successives (éluant chloroforme 95 % / isopropylamine 5 % à deux reprises puis chloroforme 80 % / méthanol 20 %).

15

Exemple 47 : β -D-ribofuranuronamide, N-cyclopropyl-1-deoxy-1-[6-[[2-[8-(phenylmethoxy)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]ethyl]amino]-9H-purin-9-yl]-2,3-O-(1-methylethylidene)

20

Formule IV : $R_1 = 8\text{-phenylmethoxy}$, $R_2 = H$,



Un mélange de 7.3 g de 3-(2-aminoethyl) 8-(phenylmethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine préparé à l'exemple 34, 7.9 g de β -D-ribofuranuronamide, 1-(6-chloro-9H-purin-9-yl), N-cyclopropyl-1-deoxy-2,3-O-(1-methylethylidene) préparé à l'exemple 1, 100 ml d'éthanol et 9.6 ml de triéthylamine est chauffé au reflux pendant 7 h sous atmosphère d'azote. Concentrer puis reprendre au chloroforme, laver avec de l'eau et avec une solution d'eau et de NaCl. Sécher, concentrer pour obtenir 14 g d'un solide amorphe.

30

Une purification par chromatographie sur gel de silice (éluant chloroforme 95 % / méthanol 5 %) conduit à 12.8 g de β -D-ribofuranuronamide, N-cyclopropyl-1-deoxy-1-[6-[[2-[8-(phenylmethoxy)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]ethyl]amino]-9H-purin-9-yl]-2,3-O-(1-

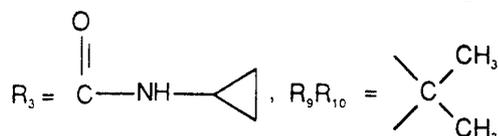
35

methylethylidene) sous forme de solide blanc amorphe.

Selon le mode opératoire de l'exemple 47, les composés amorphes des exemples 48 à 62 ont été préparés par réaction des 3-(2-aminoéthyl)imidazo[1,2-a]pyridine différemment substitués sur les 6-chloro purines appropriés.

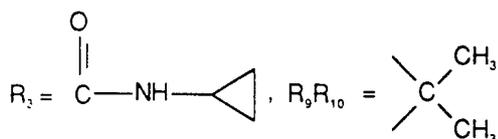
Exemple 48 : β -D-ribofuranuronamide, N-cyclopropyl-1-deoxy-1-[6-[[2-[8-[(2,5-diméthylphényl)méthoxy]imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]éthyl]amino]-9H-purin-9-yl]-2,3-O-(1-méthylethylidene)

Formule IV : $R_1 = 8-[(2,5\text{-diméthylphényl})\text{méthoxy}]$, $R_2 = \text{H}$,



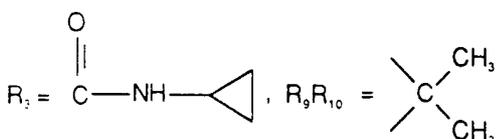
Exemple 49 : β -D-ribofuranuronamide, N-cyclopropyl-1-deoxy-1-[6-[[2-[8-(2-méthoxyéthoxy)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]éthyl]amino]-9H-purin-9-yl]-2,3-O-(1-méthylethylidene)

Formule IV : $R_1 = 8-[(2\text{-méthoxyéthyl})\text{oxy}]$, $R_2 = \text{H}$,



Exemple 50 : β -D-ribofuranuronamide, N-cyclopropyl-1-deoxy-1-[6-[[2-[8-[(2,5-diméthylphényl)méthoxy]-2-méthylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]éthyl]amino]-9H-purin-9-yl]-2,3-O-(1-méthylethylidene)

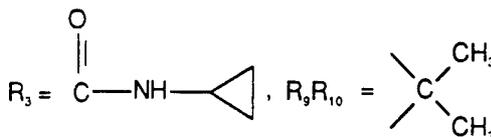
Formule IV : $R_1 = 8-[(2,5\text{-diméthylphényl})\text{méthoxy}]$, $R_2 = 2\text{-CH}_3$,



Exemple 51 : β -D-ribofuranuronamide, N-cyclopropyl-1-deoxy-1-[6-[[2-[8-(cyclopentyloxy)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]ethyl] amino]-9H-purin-9-yl]-2,3-O-(1-methylethylidene)

5

Formule IV : $R_1 = 8\text{-cyclopentyloxy}$, $R_2 = \text{H}$,

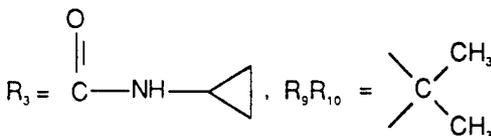


10

Exemple 52 : β -D-ribofuranuronamide, N-cyclopropyl-1-deoxy-1-[6-[[2-[8-(isopropyloxy)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]ethyl] amino]-9H-purin-9-yl]-2,3-O(1-methylethylidene)

15

Formule IV : $R_1 = \text{isopropyloxy}$, $R_2 = \text{H}$,

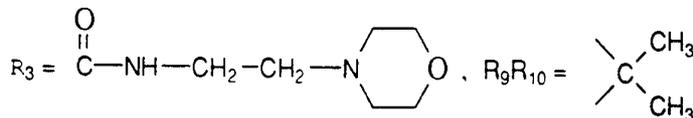


20

Exemple 53 : β -D-ribofuranuronamide, N-(2-morpholinoethyl)-1-deoxy-1-[6-[[2-[8-[(2,5-dimethylphenyl)methoxy]imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]ethyl] amino]-9H-purin-9-yl]-2,3-O(1-methylethylidene)

25

Formule IV : $R_1 = 8\text{-}[(2,5\text{-dimethylphenyl})\text{methoxy}]$, $R_2 = \text{H}$,



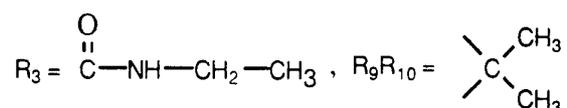
30

Purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant chloroforme 90 % / méthanol 10 %).

35

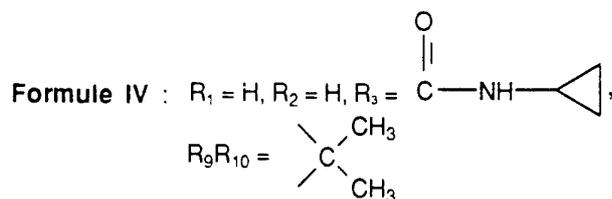
Exemple 54 : β -D-ribofuranuronamide, N-ethyl-1-deoxy-1-[6-
[[2-[8-[(2,5-diméthylphényl)méthoxy]imidazo[1,2-a]pyridin-3-
yl]éthyl] amino]-9H-purin-9-yl]-2,3-O(1-méthylethylidène)

5 **Formule IV** : $R_1 = 8-[(2,5\text{-diméthylphényl)méthoxy}]$, $R_2 = H$,



10 Purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant chloroforme 90 % / méthanol 10 %).

Exemple 55 : β -D-ribofuranuronamide, N-cyclopropyl-1-deoxy-1-[6-
[[2-[imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]éthyl] amino]-9H-purin-9-yl]-
15 2,3-O(1-méthylethylidène)



20

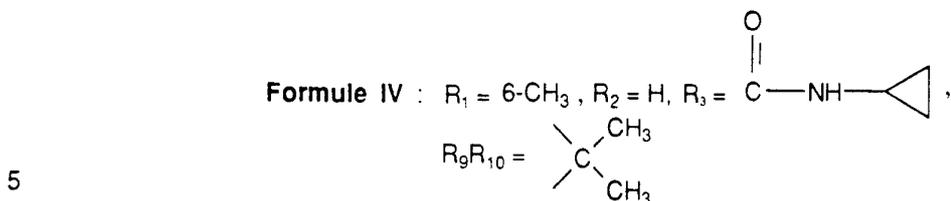
Purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant chloroforme 80 % / méthanol 20 %).

Point de fusion : 207°C.

25 On obtient également sous forme de solide amorphe le composé β -D-ribofuranuronamide, N-cyclopropyl-1-deoxy-1-[6-[[2-[5,6,7,8 tétrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]éthyl] amino]-9H-purin-9-yl]-2,3-O(1-méthylethylidène).

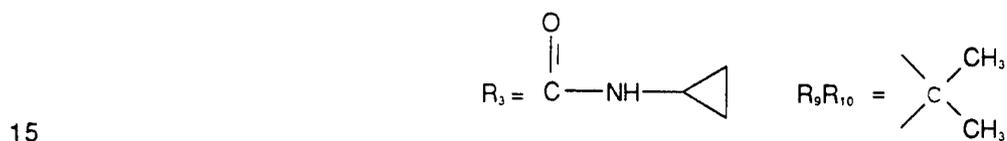
Exemple 56 : β -D-ribofuranuronamide, N-cyclopropyl-1-deoxy-1-[6-
30 [[2-[6-méthylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]éthyl] amino]-9H-purin-9-yl]-2,3-O(1-méthylethylidène)

35

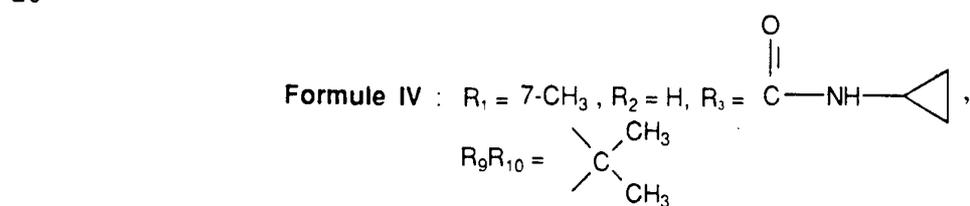


10 **Exemple 57** : β -D-ribofuranuronamide, N-cyclopropyl-1-deoxy-1-[6-
[[2-[2-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]ethyl] amino]-9H-
purin-9-yl]-2,3-O(1-methylethylidene)

15 Formule IV : $R_1 = 2\text{-phenyl}$, $R_2 = \text{H}$,



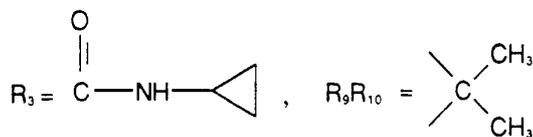
20 **Exemple 58** : β -D-ribofuranuronamide, N-cyclopropyl-1-deoxy-1-[6-
[[2-[7-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]ethyl] amino]-9H-
purin-9-yl]-2,3-O(1-methylethylidene)



Point de fusion : 228°-230°C.

30 **Exemple 59** : β -D-ribofuranuronamide, N-cyclopropyl-1-deoxy-1-[6-
[[2-[8-(3-methoxyphenyl)methoxy]imidazo[1,2-a]pyridin-3-
yl]ethyl] amino]-9H-purin-9-yl]-2,3-O(1-methylethylidene)

35 Formule IV : $R_1 = 8\text{-}[(3\text{-methoxyphenyl})\text{methoxy}]$, $R_2 = \text{H}$,

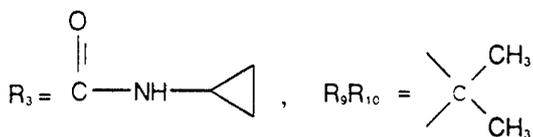


5

Exemple 60 : β -D-ribofuranuronamide, N-cyclopropyl-1-deoxy-1-[6-
[[2-[8-(3,4-dichlorophenyl)methoxy]imidazo[1,2-a]pyridin-3-
yl]ethyl] amino]-9H-purin-9-yl]-2,3-O(1-methylethylidene)

10

Formule IV : $R_1 = 8\text{-(3,4-dichlorophenyl)methoxy}$, $R_2 = \text{H}$,

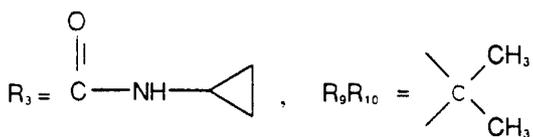


15

Exemple 61 : β -D-ribofuranuronamide, N-cyclopropyl-1-deoxy-1-[6-
[[2-[8-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]ethyl] amino]-9H-
purin-9-yl]-2,3-O(1-methylethylidene)

20

Formule IV : $R_1 = 8\text{-phényl}$, $R_2 = \text{H}$,

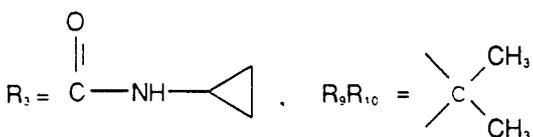


25

Exemple 62 : β -D-ribofuranuronamide, N-cyclopropyl-1-deoxy-1-[6-
[[2-[8-(naphthylmethoxy)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]ethyl]
amino]-9H-purin-9-yl]-2,3-O(1-methylethylidene)

30

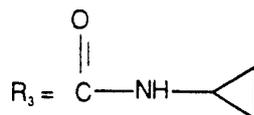
Formule IV : $R_1 = 8\text{-(naphthylmethoxy)}$, $R_2 = \text{H}$,



35

Exemple 63 : β -D-ribofuranuronamide, N-cyclopropyl-1-deoxy-1-[6-[[2-[8-(phénylméthoxy)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]éthyl]amino]-9H-purin-9-yl]

5 **Formule I** : $R_1 = 8$ -phénylméthoxy, $R_2 = H$,



10 Un mélange de 13 g de β -D-ribofuranuronamide de l'exemple 47 et 378 ml d'acide formique à 50 % est chauffé à 70°C pendant 1 h 15 min. Éliminer l'acide formique par évaporation. Reprendre à l'eau et concentrer. Cette opération est répétée une nouvelle fois puis le résidu repris au méthanol et concentré à nouveau. Reprendre dans l'eau, triturer pour obtenir 9.6 g d'un solide blanc.

Point de fusion : 191°C.

15 Une recristallisation dans le méthoxyéthanol permet d'obtenir 7.4 g de β -D-ribofuranuronamide, N-cyclopropyl-1-deoxy-1-[6-[[2-[8-(phénylméthoxy)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]éthyl]amino]-9H-purin-9-yl].

Formule brute : $C_{29}H_{30}N_8O_5$; 0.3 H_2O

Point de fusion : 177°C.

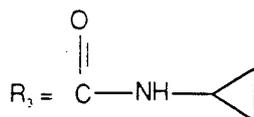
20

Selon le mode opératoire de l'exemple 63, les composés des exemples 64 à 88 ont été préparés.

Exemple 64 : β -D-ribofuranuronamide, N-cyclopropyl-1-deoxy-1-[6-[[2-[8-[(2,5-diméthylphényl)méthoxy]imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]éthyl]amino]-9H-purin-9-yl]

25

Formule I : $R_1 = 8$ -[(2,5-diméthylphényl)méthoxy], $R_2 = H$,



30

Purifié par deux chromatographies successives sur gel de silice [éluant (chloroforme 90 % / méthanol 10 %) et (chloroforme 80 % / méthanol 20 %) respectivement].

35

Formule brute : $C_{31}H_{34}N_8O_5$, 0.3 H_2O

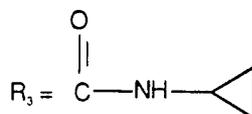
Point de fusion : 147°C.

Exemple 65 : β -D-ribofuranuronamide, N-cyclopropyl-1-deoxy-1-[6-
[[2-[8-(2-methoxyethoxy)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]
ethyl]amino]-9H-purin-9-yl]

5

Formule I : $R_1 = 8-[(2\text{-methoxyethyl})\text{oxy}]$, $R_2 = \text{H}$,

10



Purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant chloroforme 90 % / méthanol 10 %).

Formule brute : $\text{C}_{25} \text{H}_{30} \text{N}_8 \text{O}_6 \cdot 0.2 \text{H}_2\text{O}$

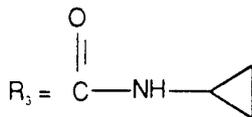
15

Point de fusion : 174°C.

Exemple 66 : β -D-ribofuranuronamide, N-cyclopropyl-1-deoxy-1-[6-
[[2-[[8-(2,5-dimethylphenyl)methoxy]-2-methyl imidazo
[1,2-a]pyridin-3-yl]ethyl]amino]-9H-purin-9-yl]

20

Formule I : $R_1 = 8-[(2,5\text{-dimethylphenyl})\text{methoxy}]$, $R_2 = 2\text{-CH}_3$,



25

Purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant chloroforme 90 % / méthanol 10 %) suivie d'une recristallisation dans l'isopropanol.

Formule brute : $\text{C}_{32} \text{H}_{36} \text{N}_8 \text{O}_5 \cdot 0.4 \text{H}_2\text{O}$

30

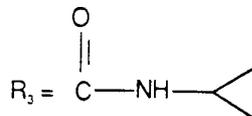
Point de fusion : 162°C.

Exemple 67 : β -D-ribofuranuronamide, N-cyclopropyl-1-deoxy-1-[6-
[[2-[8-(cyclopentyloxy)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]ethyl]
amino]-9H-purin-9-yl]

35

35

Formule I : $R_1 = 8\text{-cyclopentyloxy}$, $R_2 = H$,



5

Purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant chloroforme 90 % / méthanol 10 %).

Formule brute : $C_{27} H_{32} N_8 O_5 ; 0.9 H_2O$

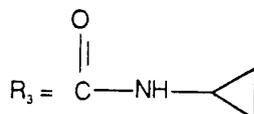
10

Point de fusion : 162°C .

Exemple 68 : $\beta\text{-D-ribofuranuronamide}$, **N-cyclopropyl-1-deoxy-1-[6-[[2-[8-(isopropoxy)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]ethyl]amino]-9H-purin-9-yl]**

15

Formule I : $R_1 = 8\text{-isopropoxy}$, $R_2 = H$,



20

Purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant chloroforme 80 % / méthanol 20 %) et recristallisé dans l'acétonitrile.

Formule brute : $C_{25} H_{30} N_8 O_5$

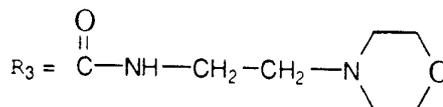
Point de fusion : 151°C

25

Exemple 69 : $\beta\text{-D-ribofuranuronamide}$, **N-(morpholinoethyl)-1-deoxy-1-[6-[[2-[8-[(2,5-dimethylphenyl)methoxy]imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]ethyl] amino]-9H-purin-9-yl]**

30

Formule I : $R_1 = 8\text{-}[(2,5\text{-dimethylphenyl)methoxy}]$, $R_2 = H$,



35

Purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant chloroforme 90 % / méthanol 10 %) et recristallisé dans l'isopropanol.

Formule brute : $C_{34}H_{41}N_9O_6$

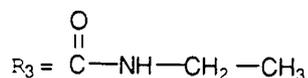
Point de fusion : 134°C.

5

Exemple 70 : β -D-ribofuranuronamide, N-ethyl-1-deoxy-1-[6-[[2-[8-[(2,5-dimethylphenyl)methoxy]imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]ethyl] amino]-9H-purin-9-yl]

10

Formule I : $R_1 = 8-[(2,5\text{-dimethylphenyl})\text{methoxy}]$, $R_2 = H$,



15

Purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant chloroforme 90 % / méthanol 10 %) et recristallisé dans l'isopropanol.

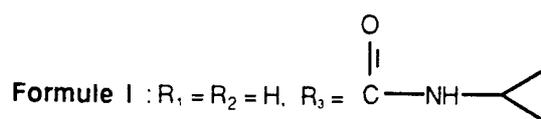
Formule brute : $C_{30}H_{34}N_8O_5$; 0.3 H_2O

Point de fusion : 140°C.

20

Exemple 71 : β -D-ribofuranuronamide, N-cyclopropyl-1-deoxy-1-[6-[[2-[imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]ethyl] amino]-9H-purin-9-yl]

25



Purifié après deux recristallisations successivement dans l'éthanol puis dans le méthoxyéthanol.

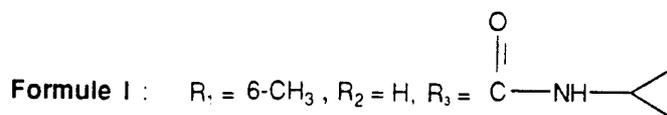
Formule brute : $C_{22}H_{24}N_8O_4$

Point de fusion : 261°C.

30

Exemple 72 : β -D-ribofuranuronamide, N-cyclopropyl-1-deoxy-1-[6-[[2-[6-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]ethyl] amino]-9H-purin-9-yl]

35



5 Purifié par recristallisation dans du méthoxyéthanol.

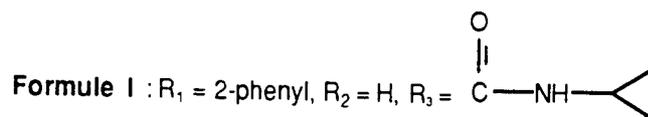
Formule brute : $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_4$

Point de fusion : 260°C .

10

Exemple 73 : β -D-ribofuranuronamide, N-cyclopropyl-1-deoxy-1-[6-
[[2-[2-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]ethyl] amino]-9H-
purin-9-yl]

15



Purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant chloroforme 80 % /
méthanol 20 %).

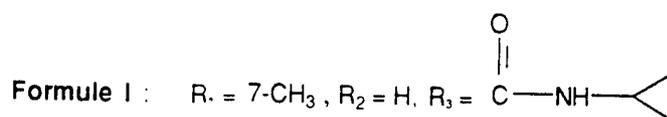
20

Formule brute : $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_4$; $0.4 \text{ H}_2\text{O}$

Point de fusion : 175°C .

25

Exemple 74 : β -D-ribofuranuronamide, N-cyclopropyl-1-deoxy-1-[6-
[[2-[7-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]ethyl] amino]-9H-
purin-9-yl]



30

Purifié par recristallisation dans du DMF.

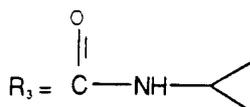
Formule brute : $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_4$; $0.1 \text{ H}_2\text{O}$

Point de fusion : 252°C .

35

Exemple 75 : β -D-ribofuranuronamide, N-cyclopropyl-1-deoxy-1-[6-
[[2-[8-[(3-methoxyphenyl)methoxy]imidazo[1,2-a]pyridin-3-
yl]ethyl] amino]-9H-purin-9-yl]

5 **Formule I** : $R_1 = 8-[(3\text{-methoxyphenyl)methoxy}]$, $R_2 = H$,



10 Purifié par recristallisation dans l'isopropanol.

Formule brute : $C_{30}H_{32}N_8O_6$

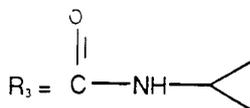
Point de fusion : 171°C

Exemple 76 : β -D-ribofuranuronamide, N-cyclopropyl-1-deoxy-1-[6-
[[2-[8-[(3,4-dichlorophenyl)methoxy]imidazo[1,2-a]pyridin-3-
yl]ethyl] amino]-9H-purin-9-yl]

15

Formule I : $R_1 = 8-[(3,4\text{-dichlorophenyl)methoxy}]$, $R_2 = H$,

20



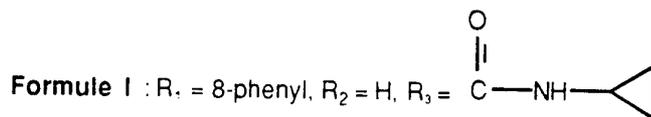
Purifié par recristallisation dans l'isopropanol.

Formule brute : $C_{29}H_{28}Cl_2N_8O_5$

25 Point de fusion : 161°C

Exemple 77 : β -D-ribofuranuronamide, N-cyclopropyl-1-deoxy-1-[6-
[[2-[8-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]ethyl] amino]-9H-
purin-9-yl]

30



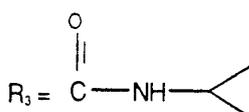
Purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CHCl_3 90 % / MeOH 10 %) et
recristallisé dans l'isopropanol.

35 Formule brute : $C_{28}H_{28}N_8O_4$

Point de fusion : 157-9°C

Exemple 78 : β -D-ribofuranuronamide, N-cyclopropyl-1-deoxy-1-[6-
[[2-[8-(naphthylmethoxy)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]ethyl]
amino]-9H-purin-9-yl]

Formule I : $R_1 = 8\text{-(naphthylmethoxy)}$, $R_2 = \text{H}$,



Purifié par recristallisation dans l'isopropanol.

Formule brute : $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{O}_5$

Point de fusion : 156°C

Exemple 79 : N⁶ 2-[[8-(2,5-diméthylphényl)méthoxy]imidazo[1,2a]
pyridin-3-yl]éthyl adenosine

Formule I : $R_1 = 8\text{-}[(2,5\text{-diméthylphényl})\text{méthoxy}]$, $R_2 = \text{H}$,
 $R_3 = \text{CH}_2\text{OH}$

Un mélange de 4.8 g de chlorhydrate préparé à l'exemple 33d), 4.5 g de 6-chloroadénosine, 5.3 ml de triéthylamine et 100 ml d'éthanol est porté 7 h au reflux.
Concentrer la solution obtenue. Reprendre au CHCl_3 et laver à l'eau et avec une solution saturée de $\text{H}_2\text{O}/\text{NaCl}$. Sécher la phase organique et concentrer. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant CHCl_3 90 % / méthanol 10 %). La recristallisation dans le méthanol conduit à 4.3 g de N⁶ 2-[[8-(2,5-diméthylphényl)méthoxy]imidazo[1,2a]pyridin-3-yl]éthyl adenosine analytiquement pur.

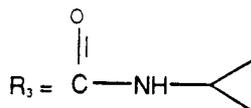
Formule brute : $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_5 ; 0.3\text{H}_2\text{O}$

Point de fusion : 141°C.

Exemple 80 : β -D-ribofuranuronamide, N-cyclopropyl-1-deoxy-1-[6-
[[2-[5,6,7,8-tetrahydro imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]ethyl]
amino]-9H-purin-9-yl]

5

Formule I : $R_1 - R_2 = 5,6,7,8$ tetrahydro



10

Purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant CHCl_3 80 % / isopropylamine 20%)

Formule brute : $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_4$

Point de fusion : 118°C

15

20

25

30

35

PHARMACOLOGIE

L'activité pharmacologique des produits des exemples a été évaluée selon trois approches distinctes : fixation sur les récepteurs à l'adénosine, mise en évidence d'une activité analgésique par le test à la phénylbenzoquinone, mise en évidence d'une activité inhibitrice de la prolifération cellulaire induite par un facteur de croissance dans les fibroblastes Balbc 3T3.

10 I Mode opératoire

1• Fixation sur les récepteurs à l'adénosine

Principe

15 L'affinité des produits des exemples pour les récepteurs adénoenergiques A1 et A2 centraux de rat est déterminée par la technique de compétition à l'aide d'un ligand radioactif fixé spécifiquement, soit sur les récepteurs A1 ($[^3\text{H}]$ PIA), soit sur les récepteurs A2 ($[^3\text{H}]$ NECA)

20

Méthode

• Méthode d'étude des récepteurs A1

25 - Préparation membranaire

Après sacrifice de l'animal par décapitation, le cerveau est rapidement prélevé et lavé dans du sérum physiologique froid. Les deux hémisphères sont séparés, pesés et chacun d'eux est introduit dans un tube polyallomer contenant 25 volumes de tampon d'homogénéisation froid (TRIS HCl 50 mM, pH 7.4). L'homogénéisation est réalisée à l'aide d'un Ultra-Turrax durant 30 secondes. Le broyat obtenu est centrifugé à 1000 g pendant 10 minutes à 4°C.

30

Le surnageant est centrifugé à nouveau à 48000 g durant 20 minutes à 4°C.

Au terme de cette étape, le culot est repris par 4 volumes de tampon d'homogénéisation, remis en suspension à l'aide d'un vortex et homogénéisé avec

35

l'Ultra-Turrax. L'adénosine déaminase est alors ajoutée à raison de 1 U/ml d'homogénat.

Ainsi traité, l'homogénat est agité pendant 30 minutes à température ambiante ; puis il est centrifugé à 48000 g durant 30 minutes à 4°C.

5

Le culot obtenu est remis en suspension dans 10 volumes de tampon d'homogénéisation et passé à l'Ultra-Turrax pendant 20 secondes.

L'homogénat ainsi préparé est utilisé pour les essais de compétition. Il est conservé à 4°C si les études ont lieu dans la journée, ou stocké à -20°C.

10

- Essai de compétition

Après avoir décongelé l'homogénat à température ambiante, celui-ci est passé au Potter (6 allers-retours manuels, vitesse 6) dilué au 2/5 dans le tampon d'incubation et placé dans le bain marie thermostaté à 4°C sous agitation jusqu'à la fin de l'expérimentation.

15

50 µl de [³H] PIA à 100 nM, soit 2.5 nM, dans le milieu réactionnel final en tenant compte de la dilution au 1/40, et 50 µl de produit de l'exemple aux concentrations finales envisagées (10⁻⁵ M et 10⁻⁷ M) sont introduits dans les tubes réactionnels en présence de 900 µl de tampon d'incubation (TRIS HCl 50 mM, pH 7.4) . La réaction est déclenchée par l'ajout de 1 ml d'homogénat.

20

Les tubes sont agités et incubés au bain-marie à 20°C pendant 30 minutes. Au terme de l'incubation, les tubes sont filtrés sur du papier Whatman GF/B. Chaque tube est lavé deux fois avec 2 ml de tampon de rinçage (TRIS HCl 50 mM, pH 7.4), puis les filtres eux-mêmes sont rincés avec 3 ml de ce même tampon.

25

Les filtres sont alors transférés dans des fioles de comptage et 10 ml de liquide scintillant (Ready Solv HP/b. Beckman) sont ajoutés.

30

Les fioles sont stockées au réfrigérateur durant une nuit après les avoir agitées, puis la radioactivité est déterminée dans un compteur à scintillation liquide.

Pour chaque concentration étudiée, 3 essais sont effectués. La fixation non spécifique du [³H] PIA est appréciée en mesurant la quantité de radioactivité retenue sur le

35

filtre en présence de 10^{-5} M de phénylisopropyladénosine (PIA). La valeur de la fixation non spécifique est systématiquement soustraite à celle des essais.

• *Méthode d'étude des récepteurs A_2*

5

- Préparation membranaire

Après décapitation de l'animal, le cerveau est rapidement prélevé et lavé dans du sérum physiologique froid. Les deux hémisphères sont séparés et sur chacun d'eux, le striatum est prélevé (Bruns et al., 1986), pesé et introduit dans un tube polyallomer
10 contenant 10 volumes de tampon d'homogénéisation froid (TRIS HCl 50 mM, $MgCl_2$ 10 mM, pH 7.7. Le tissu est homogénéisé avec un Ultra-Turrax durant 30 secondes. Le broyat est centrifugé à 50000 g durant 10 minutes à 4°C.

15

Le culot obtenu est remis en suspension dans 10 volumes de tampon d'homogénéisation à l'aide d'un vortex et homogénéisé avec l'Ultra-Turrax.

L'adénosine déaminase est alors ajoutée à raison de 1 U/ml d'homogénat. L'homogénat ainsi traité est agité à température ambiante pendant 30 minutes.

20

Au terme de l'incubation, celui-ci est centrifugé à 50000 g durant 10 minutes à 4°C.

Le culot est repris par 5 volumes de tampon d'homogénéisation froid, passé à l'Ultra-Turrax et l'homogénat ainsi préparé est finalement congelé à -70°C.

25

- Essai de compétition

Après avoir décongelé l'homogénat à température ambiante, 15 volumes de tampon d'incubation sont ajoutés. L'homogénat est agité au vortex, passé au Potter
30 (6 allers-retours, vitesse 6), dilué au 1/10 dans le tampon d'incubation et finalement placé dans le bain-marie thermostaté à 4°C sous agitation jusqu'à la fin de l'expérimentation.

35

50 μ l de [3H] NECA à 160nM, soit 4 nM, dans le milieu réactionnel final en tenant compte de la dilution au 1/40. et 50 μ l de produit de l'exemple aux concentrations finales envisagées (10^{-5} M et 10^{-7} M) sont introduits dans les tubes réactionnels en présence de

900 μ l de tampon d'incubation (TRIS HCl 50 mM, MgCl₂ 10 mM, cyclopentyl adénosine 0,11 μ M, pH 7.7) . La réaction est déclenchée par l'ajout de 1 ml d'homogénat. Pour tous les composés étudiés, la procédure est similaire.

5 Les tubes sont agités et incubés au bain-marie à 25°C pendant 60 minutes. Au terme de l'incubation, les tubes sont filtrés sur du papier Whatman GF/B. Chaque tube est lavé deux fois avec 2 ml de tampon de rinçage (TRIS HCl 50 mM, MgCl₂ 10 mM, pH 7.7), puis les filtres eux-mêmes sont rincés avec 3 ml de ce même tampon avant d'être transférés dans des fioles de comptage.

10

10 ml de liquide scintillant (Ready Solv HP/b, Beckman) sont ajoutés dans toutes les fioles. Celles-ci sont agitées et stockées au réfrigérateur durant une nuit. La radioactivité est déterminée dans un compteur à scintillation liquide.

15

Pour chaque concentration étudiée, 3 essais sont effectués. La fixation non spécifique du [³H] NECA est déterminée en mesurant la quantité de radioactivité retenue sur le filtre en présence de 5 μ M de N-éthylcarboxamido-adénosine (NECA). La valeur de la fixation non spécifique est systématiquement déduite de celle des essais.

20

• *Traitement des données*

Les résultats sont exprimés par produit sous forme de pourcentage (n = 3) de déplacement du radioligand marqué aux concentrations de 10⁻⁵ M et 10⁻⁷ M.

25

2• Test à la phénylbenzoquinone

Méthode

30

L'injection intrapéritonéale de phénylbenzoquinone provoque chez la souris des mouvements de torsion et d'étirement. Les analgésiques préviennent ou diminuent ce syndrome qui peut être considéré comme l'extériorisation d'une douleur abdominale diffuse.

35

La solution de phénylbenzoquinone à 0.02 % dans l'eau est administrée sous un volume de 1 ml/100 g.

5 Les produits des exemples sont administrés par voie orale une heure avant l'injection de phénylbenzoquinone.

Les étirements et torsions sont comptés pour chaque souris durant une période d'observation de 5 minutes.

10 I **Résultats**

Les résultats des expériences mettant en évidence l'affinité des produits des exemples pour les récepteurs à l'adénosine et leurs propriétés antalgiques sont respectivement présentées dans les tableaux 1 et 2.

15

20

25

30

35

Tableau 1

Produit de l'exemple	% de déplacement du radioligand			
	A1		A2	
	1 E-5M	1 E-7M	1 E-5M	1 E-7M
Exemple 63	94	45	89	13
Exemple 64	90	41	86	15
Exemple 65	100	98	80	1
Exemple 66	93	29	84	12
Exemple 67	96	44	80	6

Tableau 2

Produits de l'exemple	Test à la phénylbenzoquinone
	% Inhibition à 30 mg/kg V.O.
Exemple 63	39
Exemple 64	57
Exemple 65	25
Exemple 66	63
Exemple 67	57

Mesure de l'inhibition de la prolifération cellulaire induite par un facteur de croissance dans les fibroblastes Balbc lisses 3T3

5

I. Principe

L'inhibition de la prolifération cellulaire induite par un facteur de croissance (exemple : le PDGF) est évaluée par mesure de l'incorporation de ^3H -thymidine dans les fibroblastes Balbc 3T3.

10

II. Mode opératoire

Les fibroblastes Balbc 3T3 sont cultivés à 37°C, en 5 % CO_2 , jusqu'à la sous-confluence puis placés pendant 18 heures en quiescence dans un milieu pauvre en sérum. Ils sont ensuite prétraités pendant une heure par la molécule à tester (10^{-5}M et/ou 10^{-6}M) puis stimulés pendant 22 heures par un facteur de croissance (exemple : le PDGF). L'incorporation de ^3H -thymidine est effectuée pendant les 2 dernières heures. Toutes ces étapes sont effectuées à 37°C, en 5 % CO_2 .

15

La réaction est terminée par aspiration du milieu réactionnel, détachement des cellules, puis filtration des cellules lysées à travers des filtres en fibres de verre.

20

III. Expression des résultats

Les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition de la stimulation de l'incorporation de ^3H -thymidine induite par le facteur de croissance.

25

Les résultats obtenus, présentés dans le tableau 3 montrent que les composés de formule (I) inhibent de façon puissante la prolifération des fibroblastes Balbc 3T3 stimulés par le PDGF.

30

35

5 Tableau 3

Produit de l'exemple	% inhibition de l'incorporation de 3H-thymidine stimulée par le PDGF	
	1E - 5 M	1E - 6 M
Exemple 64		72
Exemple 66		80
Exemple 67	63	

20 III Toxicologie

La tolérance des produits des exemples décrits a été appréciée chez la souris après administration par voie orale. Celle-ci s'est révélée bonne jusqu'à la dose de 300 mg/kg.

25 IV Conclusion

Les produits des exemples décrits dans la présente invention possèdent des propriétés analgésiques particulièrement intéressantes. De plus ces mêmes composés inhibent de façon puissante la prolifération cellulaire des cellules musculaires lisses.

30

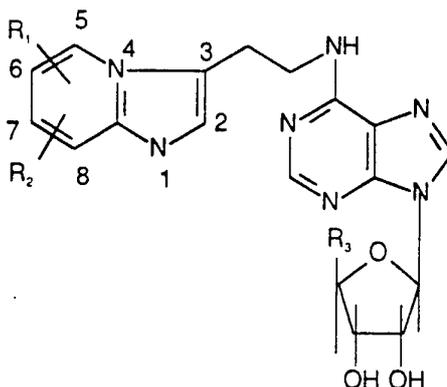
35

REVENDICATIONS

1. Dérivés de l'adénosine caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale (I) :

5

10



Formule (I)

15

dans laquelle :

R_1 et R_2 qui peuvent se trouver en position 2, 5, 6, 7 ou 8 de l'imidazopyridine, représentent indépendamment :

20

- l'atome d'hydrogène
- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone
- un atome d'halogène
- un radical $O-(CH_2)_n-R_4$

25

dans lequel n est un nombre entier de 0 à 5 et R_4 représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, un radical cycloalkyle en C_3-C_7 , un radical O-alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, un radical phényl non substitué ou substitué par un à quatre substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical O-alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, un radical pyridyl ou encore un radical naphthyl

30

- un radical phényl

R_3 représente :

- un groupement $-CO-NHR_5$,

35

dans lequel R_5 représente un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, un radical

cycloalkyle en C₃-C₇, un radical $-(CH_2)_m-OR_6$ ou un radical $-(CH_2)_m-NR_7R_8$ dans lesquels, m est un nombre entier de 2 à 5, R₆ est l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone et R₇ et R₈ représentent simultanément un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone ou forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont

5 rattachés un hétérocycle choisi parmi la morpholine, la pipéridine, la pyrrolidine,

- un groupement CH₂OH

ainsi que leurs sels d'addition, en particulier les sels d'addition pharmaceutiquement acceptables.

2. Dérivés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que :

10

R₁ et R₂ qui peuvent se trouver en position 2, 6, 7 ou 8 de l'imidazo pyridine représentent indépendamment :

- l'atome d'hydrogène

15

- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone

- un radical O-(CH₂)_n-R₄,

dans lequel n est un nombre entier de 0 à 5 et R₄ représente un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, un radical cycloalkyle en C₃-C₇, un radical O-alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, un radical phényl non substitué ou substitué par un ou deux

20 substitutants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical O-alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, un radical naphthyl,

25

- un radical phényl

R₃ représente :

- un groupement -CO-NHR₅,

30

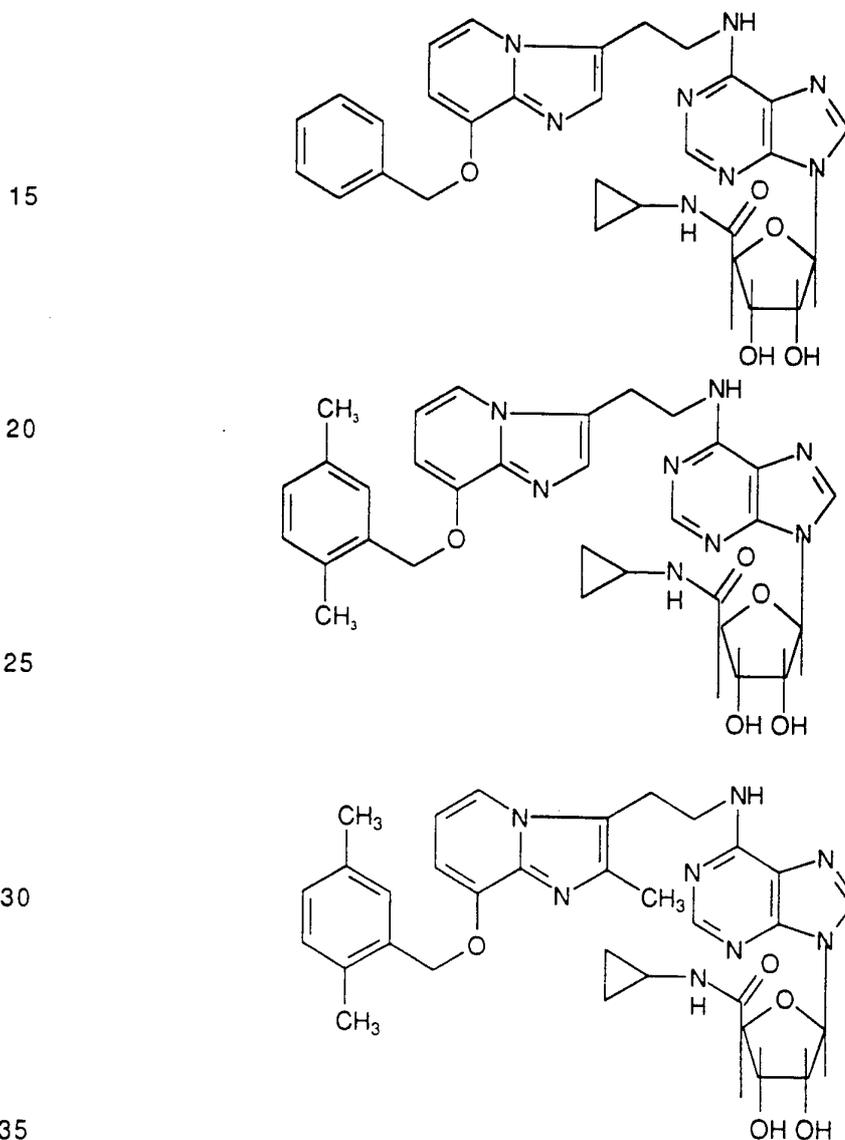
dans lequel R₅ représente un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, un radical cycloalkyle en C₃-C₇ ou un radical 2-morpholinoéthyle,

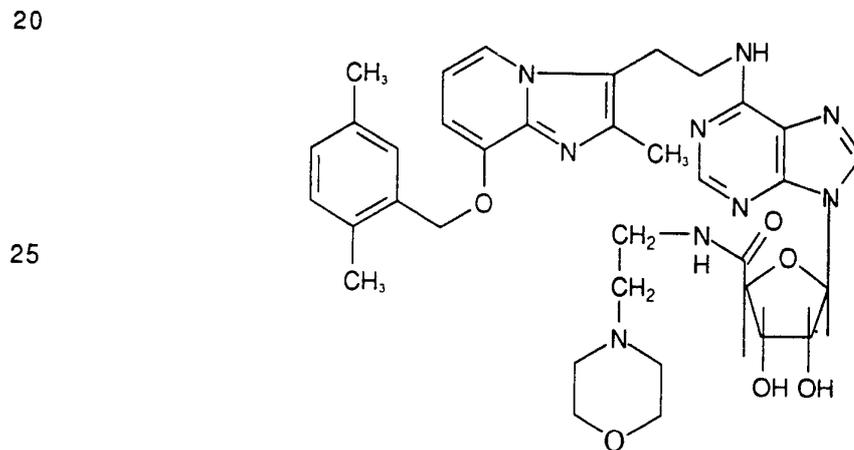
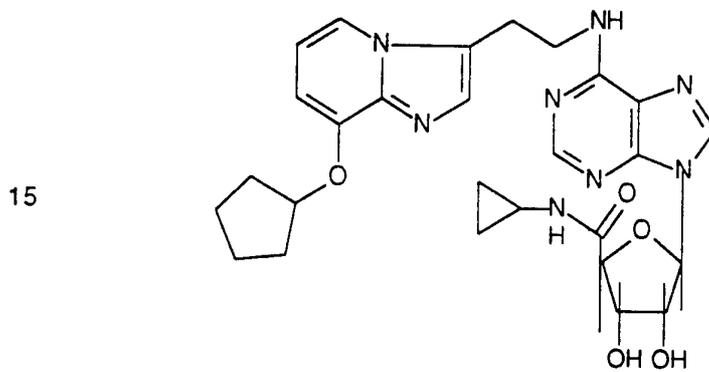
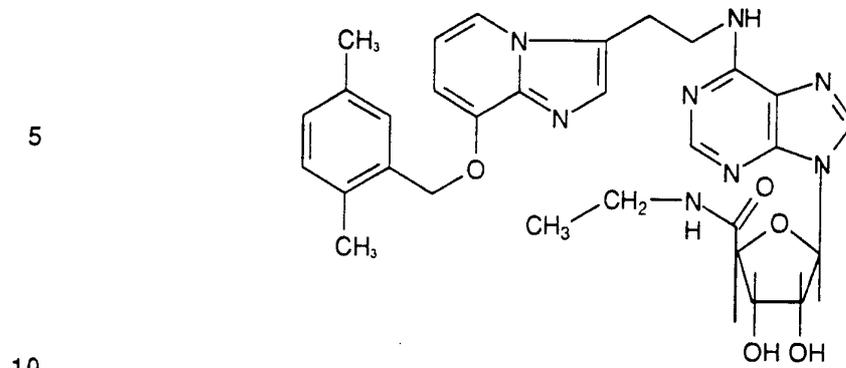
- un groupement -CH₂OH

35

ainsi que leurs sels d'addition, en particulier les sels d'addition pharmaceutiquement acceptables.

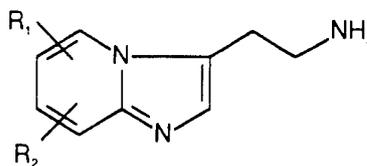
3. Dérivés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que R₁ est choisi parmi un groupement phénylméthoxy, un groupement (2,5-diméthylphényl)méthoxy ou un groupement cyclopentyloxy.
4. Dérivés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que R₂ représente l'atome d'hydrogène ou un radical méthyle.
5. Dérivés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que R₃ représente un radical N-cyclopropyl carboxamide, un radical N-éthylcarboxamide ou un radical N-2-morpholinoéthyl carboxamide.
6. Dérivés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi les dérivés de formule :





7. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 caractérisé en ce qu'il comprend la réaction d'une amine de formule

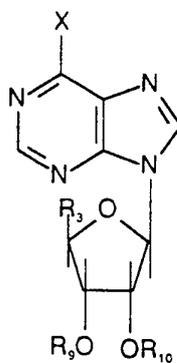
53



5

dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis dans la formule (I)
sur les 6-halopurines ribosides de formule

10



15

dans laquelle, X représente un atome d'halogène, R_3 est tel que défini dans la
20 formule (I), R_9 et R_{10} représentent des groupements protecteurs de la fonction alcool
comme un acétyl, un benzoyl ou un benzyl par exemple, ou peuvent former ensemble un
autre groupement protecteur de structure dioxalane par exemple,

dans un solvant, comme un alcool par exemple ou un solvant aprotique comme le
diméthyl formamide, en présence d'une base, comme la triéthylamine, la pyridine ou un
25 carbonate de sodium ou de potassium ou encore en présence de deux équivalents de
l'amine à une température comprise entre 20 et 140°C ; et
dans le cas où le radical R_3 représente le groupement CH_2OH , son oxydation par action de
l'anhydride chromique, du permanganate de potassium ou par le système $\text{RuCl}_3 / \text{NaIO}_4$,
l'acide ribouronique ainsi obtenu étant converti en chlorure d'acide par action du chlorure
30 de thionyle par exemple puis en amide par action d'une amine ;

puis la déprotection des alcools secondaires OR_9 et OR_{10} par exemple en milieu basique
comme dans l'alcool ammoniacal ou en milieu acide comme dans une solution d'acide
chlorhydrique normale ou d'acide formique à une température variant de 0° à 70°C selon la
nature des groupements protecteurs ; et éventuellement la transformation du composé
35 ainsi obtenu en un sel pharmaceutiquement acceptable.

8. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 6 ou un de ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables, éventuellement incorporé dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.
9. Composition pharmaceutique à activité antalgique, caractérisée en ce qu'elle renferme une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 6 ou un de ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables, éventuellement incorporé dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.
10. Composition pharmaceutique à activité antihypertensive, caractérisée en ce qu'elle renferme une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 6 ou un de ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables, éventuellement incorporé dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.
11. Composition pharmaceutique à activité antiproliférative, caractérisée en ce qu'elle renferme une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 6 ou un de ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables, éventuellement incorporé dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.
12. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique, caractérisé en ce qu'on incorpore une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 6 ou un de ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables, dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.
13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que la composition pharmaceutique est formulée sous forme de gélules, de comprimés dosés de 1 à 1000 mg ou sous forme de préparations injectables dosées de 0,1 à 500 mg.

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 95/00016

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 C07H19/167 A61K31/70

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 6 C07H A61K

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP,A,0 423 776 (G.D.SEARLE AND CO.) 24 April 1991 see page 1, line 1 - page 4, line 56 ---	1-13
Y	EP,A,0 423 777 (G.D.SEARLE AND CO.) 24 April 1991 see claim 1 ---	1-13
Y	US,A,5 229 505 (BRU-MAGNIEZ ET AL.) 20 July 1993 see abstract ---	1-13
Y	WO,A,92 05177 (RHONE-POULENC RORER INTERNATIONAL (HOLDINGS) INC.) 2 April 1992 see the whole document ---	1-13
	-/--	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in 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

6 March 1995

Date of mailing of the international search report

29. 03. 95

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

Scott, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Patent Application No

PCT/FR 95/00016

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO,A,93 14102 (LABORATOIRES UPSA) 22 July 1993 see the whole document -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 95/00016

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0423776	24-04-91	US-A- 5055569	08-10-91
		CA-A- 2027999	20-04-91
		JP-A- 3133995	07-06-91
EP-A-0423777	24-04-91	CA-A- 2028002	20-04-91
		JP-A- 3145423	20-06-91
US-A-5229505	20-07-93	FR-A- 2685918	09-07-93
		AU-B- 3455093	03-08-93
		CA-A- 2127472	22-07-93
		EP-A- 0623138	09-11-94
		FI-A- 943222	18-08-94
		WO-A- 9314102	22-07-93
WO-A-9205177	02-04-92	AU-B- 654507	10-11-94
		AU-A- 8726691	15-04-92
		CA-A- 2092305	26-03-92
		EP-A- 0550631	14-07-93
		US-A- 5217982	08-06-93
		US-A- 5364862	15-11-94
WO-A-9314102	22-07-93	FR-A- 2685918	09-07-93
		AU-B- 3455093	03-08-93
		CA-A- 2127472	22-07-93
		EP-A- 0623138	09-11-94
		FI-A- 943222	18-08-94
		US-A- 5229505	20-07-93

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem Internationale No
PCT/FR 95/00016

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 6 C07H19/167 A61K31/70		
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) CIB 6 C07H A61K		
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)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	EP,A,0 423 776 (G.D.SEARLE AND CO.) 24 Avril 1991 voir page 1, ligne 1 - page 4, ligne 56 ---	1-13
Y	EP,A,0 423 777 (G.D.SEARLE AND CO.) 24 Avril 1991 voir revendication 1 ---	1-13
Y	US,A,5 229 505 (BRU-MAGNIEZ ET AL.) 20 Juillet 1993 voir abrégé ---	1-13
Y	WO,A,92 05177 (RHONE-POULENC RORER INTERNATIONAL (HOLDINGS) INC.) 2 Avril 1992 voir le document en entier --- -/--	1-13
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> 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	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
6 Mars 1995	29.03.95.	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé	
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	Scott, J	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem Internationale No
PCT/FR 95/00016

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	WO,A,93 14102 (LABORATOIRES UPSA) 22 Juillet 1993 voir le document en entier -----	1-13

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem. Internationale No

PCT/FR 95/00016

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0423776	24-04-91	US-A- 5055569	08-10-91
		CA-A- 2027999	20-04-91
		JP-A- 3133995	07-06-91

EP-A-0423777	24-04-91	CA-A- 2028002	20-04-91
		JP-A- 3145423	20-06-91

US-A-5229505	20-07-93	FR-A- 2685918	09-07-93
		AU-B- 3455093	03-08-93
		CA-A- 2127472	22-07-93
		EP-A- 0623138	09-11-94
		FI-A- 943222	18-08-94
		WO-A- 9314102	22-07-93

WO-A-9205177	02-04-92	AU-B- 654507	10-11-94
		AU-A- 8726691	15-04-92
		CA-A- 2092305	26-03-92
		EP-A- 0550631	14-07-93
		US-A- 5217982	08-06-93
		US-A- 5364862	15-11-94

WO-A-9314102	22-07-93	FR-A- 2685918	09-07-93
		AU-B- 3455093	03-08-93
		CA-A- 2127472	22-07-93
		EP-A- 0623138	09-11-94
		FI-A- 943222	18-08-94
		US-A- 5229505	20-07-93
