BISPIPERIDINES COMME AGENTS ANTITHROMBOTIQUES

La présente invention concerne de nouveaux composés qui sont des inhibiteurs de la fixation du fibrinogène sur les récepteurs plaquettaires Gp IIb/IIIa, et qui sont utilisables en thérapeutique comme antithrombotiques.

Au cours des processus pathologiques qui conduisent à la constitution du thrombus (caillot) puis de son extension, l'agrégation plaquettaire représente une étape-clé parce qu'elle est à l'origine de la gravité du phénomène. En effet, dès l'initiation du thrombus, en particulier dans la circulation sanguine artérielle, la mise en jeu de plusieurs réactions biochimiques interdépendantes induit l'agrégation d'un nombre de plus en plus grand de plaquettes par l'intermédiaire de la transformation du fibrinogène soluble en filaments de fibrine insolubles qui augmentent la taille de l'amas de plaquettes, d'abord au siège même de la lésion vasculaire artérielle, puis de plus en plus dans la lumière du vaisseau.

Dans ce mécanisme d'agrégation plaquettaire, l'activation des récepteurs Gp IIb/IIIa est à l'origine de l'amplification de l'agrégation plaquettaire. Le fibrinogène, qui peut se lier par ses deux dimères à ces récepteurs, amplifie la liaison des plaquettes entre elles et induit ainsi la formation d'une masse plaquettaire formant un thrombus au site de rupture de la plaque d'athérome.

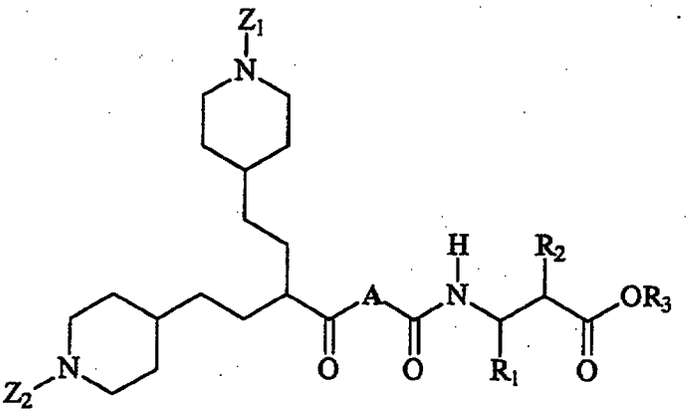
Ce mécanisme d'agrégation plaquettaire est particulièrement actif dans toutes les thromboses artérielles qu'elles apparaissent au cours de pratiques de cardiologie interventionnelle (angioplastie percutanée transluminale ; pose de "stents"), de chirurgie cardiaque (pontage aorto-coronarien ; chirurgie valvulaire), au cours de maladies cardiaques aiguës (infarctus du myocarde, angor instable, syndromes coronariens aigus, ..) ou au cours de certaines ischémies cérébrales, ou enfin au cours des ischémies myocardiques qui peuvent venir compliquer les suites d'un traitement anti-thrombotique.

Réduire ou empêcher l'activation des plaquettes au contact d'une plaque athérosclérotique rompue représente donc une approche thérapeutique originale et efficace du traitement des thromboses, en particulier des thromboses artérielles et donc un moyen de prévention efficace des syndromes coronariens aigus, dont l'angor instable et l'infarctus du myocarde.

La présente invention vise à fournir de nouveaux inhibiteurs compétitifs de la fixation du fibrinogène sur les récepteurs Gp IIb/IIIa.

La présente invention vise en outre à fournir des composés qui puissent être administrés par voie orale, qui permettent l'obtention d'une durée d'action prolongée et qui évitent les risques de saignement.

La présente invention a pour objet des composés de formule générale (I) :



Formule I

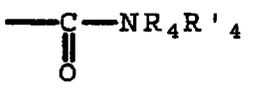
dans laquelle :

i) ou bien R_1 est choisi parmi :

- les groupes alkyle en C_1-C_4, cycloalkyle mono ou bicyclique en C_3-C_{12}, alkényle en C_2-C_4 ou alkynyle en C_2-C_4, ces groupes étant éventuellement substitués par des groupes choisis parmi les halogènes et le groupe hydroxy ;
- les groupes aryle mono, bi ou tricycliques en C_6-C_{14},
- les groupes hétéroaryle choisis parmi les groupes pyridyle, thiényle, furannyle, quinolyle, benzodioxannyle, benzodioxolyle, benzothiényle, benzofurannyle et pyrazinyle ;
- les groupes phénylalkyle(C_1-C_4) et naphtylalkyle(C_1-C_4) éventuellement substitués sur le noyau aryle.

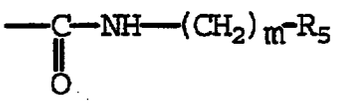
les groupes aryle et hétéroaryle pouvant être substitués par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment parmi les halogènes, les groupes alkyle en C_1-C_4, trifluorométhyle, alkyl(C_1-C_4)thio, alkyl(C_1-C_4)sulfonyle, alkyl(C_1-C_4)oxy, nitro, les groupes -COOR, -CH_2COOR ou -O-CH_2-COOR, R étant un groupe alkyle en C_1-C_4,

- les groupes de formule :



où R_4 et R'_4 sont choisis parmi les groupes alkyle en C_1-C_8, cycloalkyle mono ou polycyclique en C_3-C_{12}, ces groupes étant éventuellement substitués par des groupes choisis parmi les halogènes et le groupe hydroxy, R'_4 pouvant en outre être l'hydrogène ou bien R_4 et R'_4 forment ensemble un groupe tétraméthylène ou pentaméthylène, ces deux derniers groupes pouvant être eux-mêmes substitués notamment par un reste aryle en C_6-C_{14} ou aryle (C_6-C_{14})alkyle(C_1-C_4);

- les groupes de formule :



où m = 1 à 4 et R_5 est choisi parmi les groupes phényle, méthoxyphényle, indolyle, benzodioxolyle, benzodioxannyle, benzothiényle et benzofurannyle,

et R_2 est l'hydrogène,

ii) ou bien R_1 est l'hydrogène et R_2 est choisi parmi les groupes de formule :

-NH-CO-R_6,

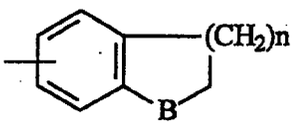
R_6 étant choisi parmi les groupes alkoxy en C_1-C_4, cycloalkoxy en C_3-C_7, benzyloxy, méthoxyphényle, diméthoxyphényle, benzodioxolyle et benzodioxannyle,

et les groupes de formule :

-NH-SO_2-R_7,

R_7 étant choisi parmi :

- les groupes alkyle en C_1-C_5 éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi les halogènes, les groupes hydroxy et le groupe trifluorométhyle ;
- les groupes alkényle en C_2-C_5;
- les groupes cycloalkyle mono ou bicycliques en C_3-C_{12};
- les groupes aryle mono, bi ou tricycliques en C_6-C_{14} ;
- les groupes hétéroaryle choisis parmi les groupes pyridyle, furyle, thiényle, quinolyle, benzodioxannyle, benzodioxolyle, isoxazolyle, benzodioxinnyle, benzothiényle, thiazolyle, pyrazolyle, benzofuryle et benzothiazolyle ;
- les groupes phénylalkyle (C_1-C_4) et naphtylalkyle (C_1-C_4) ;
- et les groupes de formule :

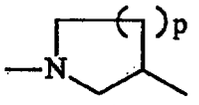


avec n = 1, 2 ou 3 et B étant choisi parmi $-CH_2-$, O ou S et -NH-

les groupes aryle ou hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment parmi les halogènes, les groupes alkyle en C_1-C_4, cycloalkyle en C_3-C_7, trifluorométhyle, alkyl (C_1-C_4)thio, alkyl(C_1-C_4)oxy, alkyl(C_1-C_4)sulfonyle, nitro, di(alkylC_1-C_4)amino, les groupes -COOR, -CH_2-COOR, ou -O-CH_2COOR, R étant un groupe alkyle en C_1-C_4, les groupes phényle, naphtyle et les groupes hétéroaryle choisis parmi les groupes thiènyle, furyle et pyridyle,

iii) R_3 est choisi parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_4 et un groupe phényl(alkyle en C_1-C_4);

iv) A est choisi parmi les groupes -NH-CHR_{10}-, -NH-CHR_{10}-CH_2- et



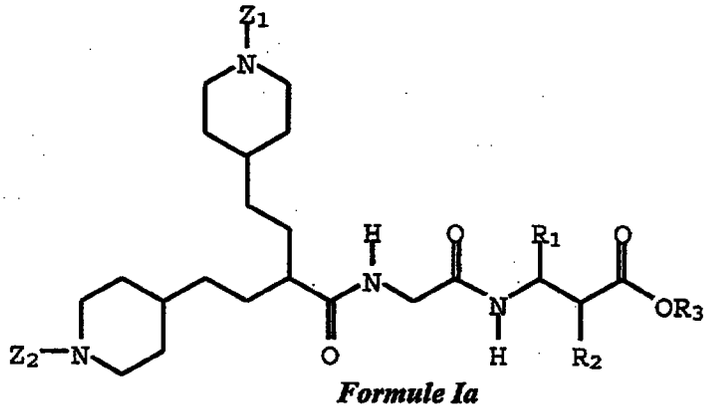
avec p = 1 ou 2,

- R_{10} étant choisi parmi l'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_4 et un groupe aryle en C_6-C_{14},

v) et Z_1 et Z_2 représentent l'hydrogène ou un groupe protecteur d'amine,

et leurs sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

Un groupe particulier de composés de formule (I) est représenté par les composés de formule (Ia) :



Formule Ia

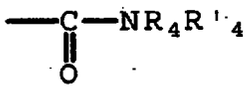
dans laquelle :

i) ou bien R_1 est choisi parmi :

- les groupes alkyle en C_1-C_4, cycloalkyle mono ou bicyclique en C_3-C_{12}, alkényle en C_2-C_4 ou alkynyle en C_2-C_4, ces groupes étant éventuellement substitués par des groupes choisis parmi les halogènes et le groupe hydroxy ;
- les groupes aryle mono, bi ou tricycliques en C_6-C_{14},
- les groupes hétéroaryle choisis parmi les groupes pyridyle, thiényle, furannyle, quinolyle, benzodioxannyle, benzodioxolyle, benzothiényle, benzofurannyle et pyrazinyle ;
- les groupes phénylalkyle(C_1-C_4), naphtylalkyle(C_1-C_4) éventuellement substitués sur le noyau aryle.

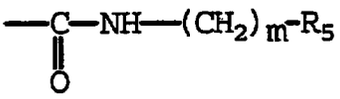
les groupes aryle et hétéroaryle pouvant être substitués par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment parmi les halogènes, les groupes alkyle en C_1-C_4, trifluorométhyle, alkyl(C_1-C_4)thio, alkyl(C_1-C_4)sulfonyle, alkyl(C_1-C_4)oxy, nitro, les groupes -COOR, -CH_2COOR ou -O-CH_2-COOR, R étant un groupe alkyle en C_1-C_4,

- les groupes de formule :



où R_4 et R'_4 sont choisis parmi les groupes alkyle en C_1-C_8, cycloalkyle mono ou polycyclique en C_3-C_{12}, ces groupes étant éventuellement substitués par des groupes choisis parmi les halogènes et le groupe hydroxy, R'_4 pouvant en outre être l'hydrogène ou bien R_4 et R'_4 forment ensemble un groupe tétraméthylène ou pentaméthylène, ces deux derniers groupes pouvant être eux-mêmes substitués notamment par un reste aryle en C_6-C_{14} ou aryle (C_6-C_{14})alkyle(C_1-C_4);

- les groupes de formule :



où m = 1 à 4 et R_5 est choisi parmi les groupes phényle, méthoxyphényle, indolyle, benzodioxolyle, benzodioxannyle, benzothiényle et benzofurannyle,

et R_2 est l'hydrogène,

ii) ou bien R_1 est l'hydrogène et R_2 est choisi parmi les groupes de formule :

-NH-CO-R_6,

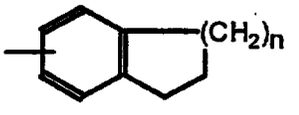
R_6 étant choisi parmi les groupes alkoxy en C_1-C_4, cycloalkoxy en C_3-C_7, benzyloxy, méthoxyphényle, diméthoxyphényle, benzodioxolyle et benzodioxannyle,

et les groupes de formule :

-NH-SO_2-R_7,

R_7 étant choisi parmi :

- les groupes alkyle en C_1-C_5 éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi les halogènes, les groupes hydroxy et le groupe trifluorométhyle ;
- les groupes cycloalkyle mono ou bicycliques en C_3-C_{12} ;
- les groupes aryle mono, bi ou tricycliques en C_6-C_{14} ;
- les groupes hétéroaryle choisis parmi les groupes pyridyle, thiényle, quinolyle, benzodioxannyle, benzodioxolyle, et isoxazolyle ;
- les groupes phénylalkyle (C_1-C_4) et naphtylalkyle (C_1-C_4) ;
- et les groupes de formule :



avec n = 1, 2 ou 3 ;

les groupes aryle ou hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment parmi les halogènes, les groupes alkyle en C_1-C_4, trifluorométhyle, alkyl (C_1-C_4)thio, alkyl(C_1-C_4)oxy, alkyl(C_1-C_4)sulfonyle, nitro, di(alkylC_1-C_4)amino, les groupes -COOR, -CH_2-COOR, ou -O-CH_2COOR, R étant un groupe alkyle en C_1-C_4,

iii) R_3 est choisi parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_4 et un groupe phényl(alkyle en C_1-C_4),

iv) et Z_1 et Z_2 représentent l'hydrogène ou un groupe protecteur d'amine,

et leurs sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

Un groupe préféré de composés est représenté par les composés dans lequels R_1 = H et R_2 est un groupe de formule -NH-SO_2-R_7.

On préfère tout particulièrement les composés de ce type dans lesquels R_7 est un groupe choisi parmi les groupes naphtyle, naphtyle substitué, biphényle, phénylthiényle.

Comme exemple de groupe aryle on peut citer les groupes phényle, α-naphtyle, β-naphtyle, fluorényle, biphényle.

Les groupes alcoyle en C_1-C_5 peuvent être linéaires ou ramifiés. Comme exemples on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *tert*iobutyle, pentyle.

Les groupes cycloalkyle monocycliques peuvent être par exemple des groupes cyclopentyle ou cyclohexyle.

Les groupes cycloalkyle polycycliques peuvent être par exemple des groupes adamantyle, norbornyle et camphoryle.

Les groupes alkynyle peuvent être par exemple les groupes éthynyle, propargyle, butynyle.

Les groupes alkényle peuvent être par exemple les groupes vinyle, penténylé et allyle.

Les groupes alcoxy en C_1-C_4 peuvent de même être linéaires ou ramifiés. Comme exemples on peut citer les groupes méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy et terbutoxy.

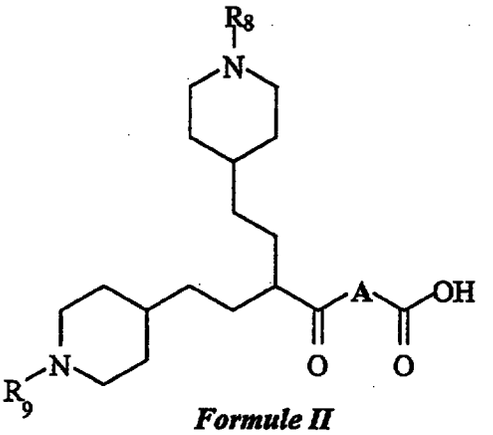
Les halogènes peuvent être choisis parmi le fluor, le chlore, le brome et l'iode.

Comme groupes protecteurs d'amine, on peut citer les groupes éthoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, p-nitrobenzyloxycarbonyle et t-butoxycarbonyle.

Les "sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables" désignent les sels qui donnent les propriétés biologiques des bases libres, sans avoir d'effet indésirable. Ces sels peuvent être notamment ceux formés avec des acides minéraux, tels que l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, l'acide nitrique, l'acide phosphorique ; des sels métalliques acides, tels que l'orthophosphate disodique et le sulfate monopotassique, et des acides organiques.

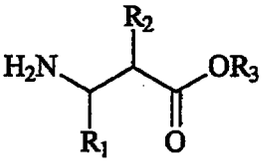
Les composés de formule (I) peuvent être préparés par :

a_1) réaction d'un acide de formule :



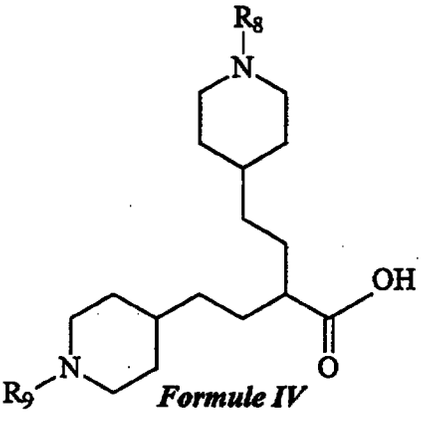
Formule II

où R_8 et R_9 sont des groupes protecteurs, avec une amine de formule



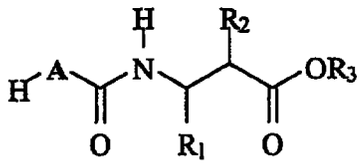
Formule III

ou a_2) réaction d'un acide de formule



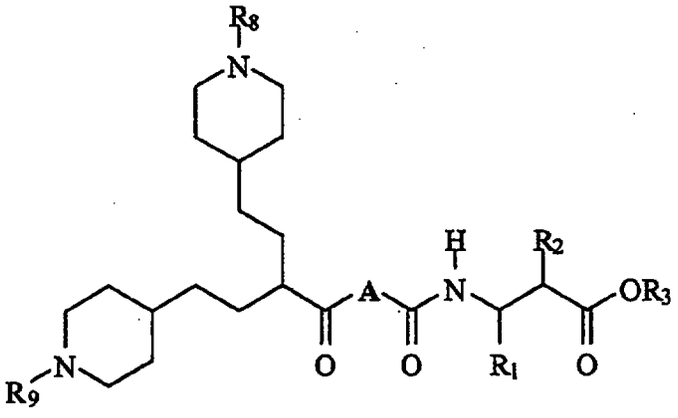
Formule IV

où R_8 et R_9 sont des groupes protecteurs, avec une amine de formule



Formule V

pour obtenir des composés de formule (I b) :



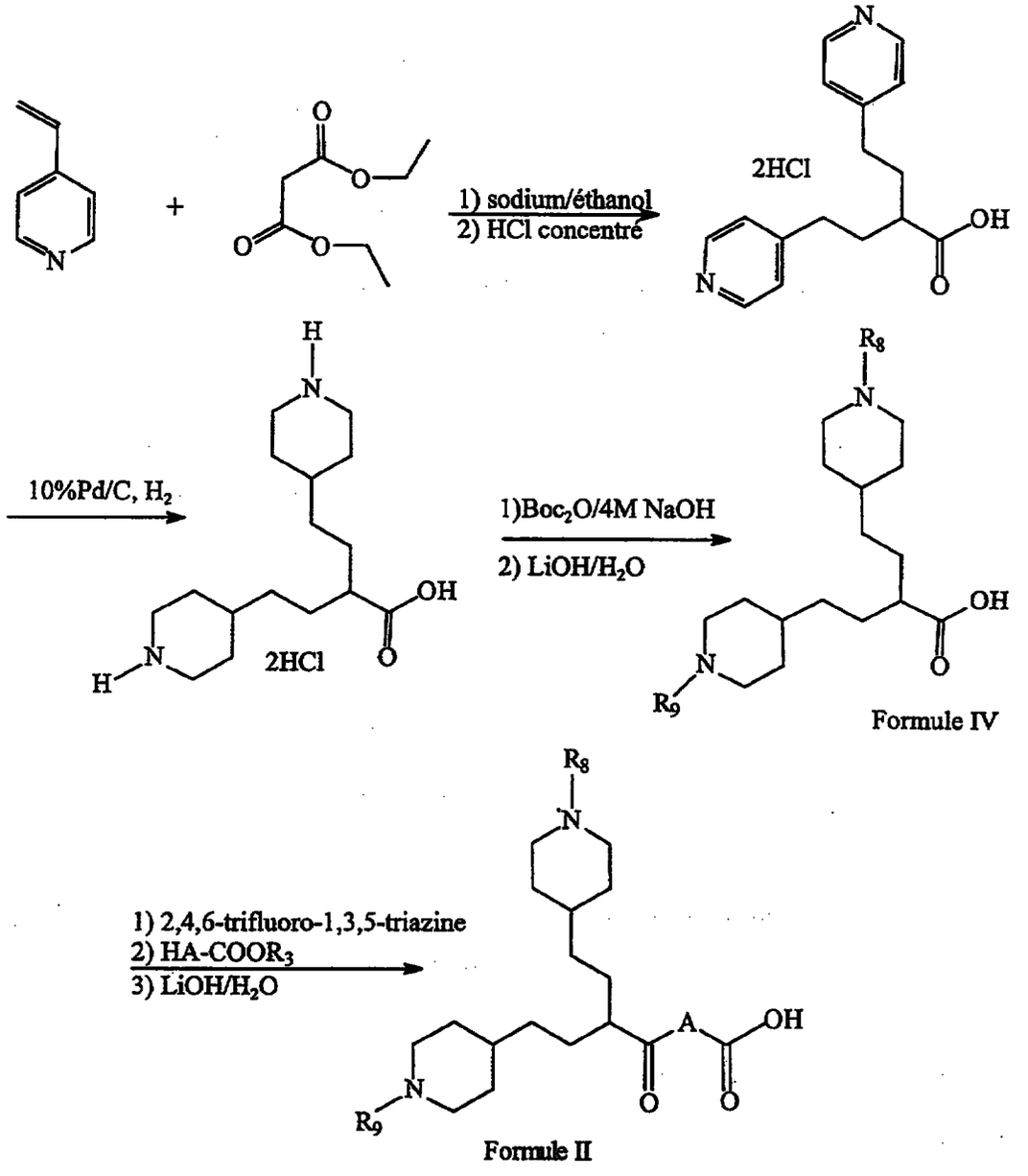
Formule Ib

b) éventuellement conversion d'un groupe R_2 en un autre groupe R_2,

c) et éventuellement élimination des groupes protecteurs.

Les composés de formule (II) peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant (dans le cas où R_8 et R_9 = Boc) :

SCHEMA 1



Formule IV

Formule II

Les sels d'addition s'obtiennent de façon classique par réaction du composé de formule (I) avec un acide pharmaceutiquement acceptable dans un solvant approprié. Inversement, les bases peuvent être obtenues à partir des sels d'addition par traitement par une base forte.

Les exemples suivants illustrent la préparation des composés de formule (I)

A - Préparation de l'acide de formule IV

Synthèse de l'acide 4-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-2-{2-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]éthyl} butanoïque (composé 3)

A-1 Synthèse du dichlorhydrate de l'acide 4-(4-pyridinyl)-2-[2-(4-pyridinyl)éthyl] butanoïque (composé 1)

A une solution de 4-vinylpyridine (165 g, 1,49 mol) et de malonate de diéthyle (120 g, 0,75 mol) dans 400 ml d'éthanol, est ajouté du sodium (3,5 g, 0,15 mol). Le mélange est chauffé à reflux pendant 18 heures. On évapore la plupart de l'éthanol et le reste est repris par l'éther (environ 300 ml), puis lavé à la saumure. On évapore le solvant pour obtenir une huile qui est chauffée à reflux dans 400 ml d'acide chlorhydrique 12 N pendant 12 heures. On évapore à sec pour obtenir une huile rouge-brune qui est reprise dans environ 1 l d'isopropanol et laissée reposer à température ambiante. On filtre, rince à l'isopropanol et l'acétone, sèche sous vide pour obtenir 190 g d'un solide beige.

Rendement = 74%

Point de fusion = 172°C

^{1}H-RMN (400MHz, CD_3OD) : δ 2,1(m, 4H), 2,5 (m, 1H), 3,0 (t, 4H), 8,0 (d, 4H), 8,7 (d, 4H).

A-2 Synthèse du dichlorhydrate de l'acide 4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl] butanoïque (composé 2)

Un mélange du dichlorhydrate de l'acide 4-(4-pyridinyl)-2-[2-(4-pyridinyl)éthyl] butanoïque (118 g, 0,344 mol) dans 1,5 l d'acide acétique est hydrogéné en présence de charbon palladié à 10% (10 g) sous 100 psi à 60°C pendant 24 heures. On filtre et évapore pour obtenir une huile que l'on triture dans de l'éther pour donner une suspension. On filtre, rince à l'éther et sèche pour obtenir 126 g d'un solide beige.

Rendement = 104% (contenant de l'acide acétique)

Point de fusion = 180°C

^{1}H-RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,35 (m, 8H), 1,6 (m, 6H), 2,0 (bd, 4H), 2,3 (m, 1H), 3,0 (bt, 4H), 3,4 (bd, 4H).

A-3 Synthèse de l'acide 4-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-2-{2-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]éthyl} butanoïque (composé 3)

A une solution du dichlorhydrate de l'acide 4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl] butanoïque (71,5 g, 0,203 mol) dans 300 ml (1,2 mol) de NaOH 4M et 300 ml de *tert*-butanol, est ajouté du dicarbonate de di-*tert*-butyle (90 g, 0,413 mol) à température ambiante. L'agitation est maintenue pendant 4 heures. La phase organique est séparée, puis lavée à l' HCl 1N et l'eau, séchée sur sulfate de sodium, évaporée pour donner le produit brut. On ajoute du cyclohexane et laisse cristalliser à environ 0°C. On filtre, rince au cyclohexane, sèche sous vide pour obtenir 71 g d'un solide blanc.

Rendement = 73%

Point de fusion = 162°C

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,05 (m, 4H), 1,25 (m, 4H), 1,35 (m, 3H), 1,45 (s, 19H), 1,6 (bd, 6H), 2,25 (m, 1H), 2,88 (bt, 4H), 4,05 (bs, 4H).

B - <u>Préparation des composés de formule II</u>

B-1 Synthèse de l'acide 2-[(4-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-2-{2-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]éthyl}butanoyl)amino]acétique (composé 4)

A une solution d'acide 4-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-2-{2-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]éthyl}butanoïque (18,6 g, 38,6 mmol) dans 150 ml de dichlorométhane et de pyridine (3,1 g, 39,2 mmol), on ajoute de la 2,4,6-trifluoro-1,3,5-triazine (3,6 g, 26,7 mmol) à température ambiante. Après 3 heures d'agitation, on ajoute de l'eau. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium, puis filtrée. Le filtrat est utilisé directement dans l'étape suivante.

La solution est ajoutée à un mélange de chlorhydrate du glycinate de méthyle (4,9 g, 39 mmol), de diisopropyléthylamine (11 g, 85,3 mmol) dans

50 ml de dichlorométhane. L'agitation est maintenue à température ambiante pendant une heure, puis de l'acide chlorhydrique 1N est ajouté. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium, évaporée pour donner une huile qui est hydrolysée directement.

Une solution du produit obtenu ci-dessus dans 150 ml de tétrahydrofurane, 30 ml d'eau et d' hydroxyde de lithium monohydraté (4,2 g, 100 mmol) est agitée à température ambiante pendant 30 minutes. On évapore le solvant organique, le résidu est repris dans l'eau, acidifié à pH 2 et extrait à l'acétate d'éthyle. Les extraits sont lavés à l'eau, séchés sur sulfate de sodium, évaporés pour donner 18,2 g d'un solide blanc.

Rendement = 88% (pour les trois étapes).

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 0,95~1,65 (m, 36H), 2,04 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 4,0 (bd, 6H), 6,39 (bs, 1H).

La synthèse B-1 a été utilisée pour la préparation des composés suivants :

B-2 Acide 3-[(4-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-2-{2-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]éthyl}butanoyl)amino] propanoïque (composé 5)

Produit de départ : le chlorhydrate du 3-amino-propanoate d'éthyle

Rendement = 86 %

B-3 Acide 3-[(4-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-2-{2-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]éthyl}butanoyl)amino]-3-méthyl-propanoïque (composé 6)

Produit de départ : le 3-amino-butanoate d'éthyle

Rendement = 49 %

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,03 (m, 4H), 1,15 (m, 4H), 1,25 (d, 3H), 1,35 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,63 (bd, 6H), 1,95 (m, 1H), 2,55 (dd, 2H), 2,65 (bt, 4H), 4,0 (bs, 4H), 4,35 (m, 1H), 6,25 (d, 1H).

B-4 Acide 3-[(4-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-2-{2-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]éthyl}butanoyl)amino]-3-phényl-propanoïque (composé 7)

Produit de départ : le chlorhydrate du 3-amino-3-phényl-propanoate d'éthyle

Rendement = 68 %

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 0,9~1,35 (m, 10H), 1,45 (s, 20H), 1,58 (m, 6H), 2,00 (m, 1H), 2,60 (bq, 4H), 2,90 (dq, 2H), 4,0 (bd, 4H), 5,45 (q, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,25 (m, 5H).

B-5 Acide (3R)-1-(4-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-2-{2-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]éthyl}butanoyl)hexahydro-3-pyridinecarboxylique (composé 8)

Produit de départ : le L-tartrate du (R)-nipecotate d'éthyle

Rendement = 66 %

C - <u>Préparation des composés de formule Ib</u>

C-1- <u>Préparation des composés de formule Ib ($R_1 \neq H$, $R_2 = H$)</u>

1) 4-{3-{[1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-éthoxy-3-oxopropyl]amino}-2-oxoéthyl)amino]carbonyl}-5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]pentyl} tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 9)

A une solution de l'acide 4-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-2-{2-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]éthyl}butanoyl)amino]acétique (composé 4) (5,4 g, 10 mmol) dans 50 ml d'acétate d'éthyle et de la N-méthylmorpholine (2,2g, 22 mmol), on ajoute du chloroformiate d'isobutyle (1,5 g, 11 mmol) à température ambiante. Après 10 minutes d'agitation, le chlorhydrate du 3-amino-3-(1,3-benzodioxol-5-yl)propionate d'éthyle (2,8 g, 10 mmol) est additionné. L'agitation est maintenue à 50°C pendant 2 heures, puis de l'acide chlorhydrique 2N est ajouté. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium, évaporée et purifiée par chromatographie flash (dichlorométhane/méthanol, 20/1) pour donner 6,7g d'un solide blanc.

Rendement = 88%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 0,9~1,7 (m, 39H), 2,05 (m, 1H), 2,6 (bs, 4H), 2,8 (dq, 2H), 4,0 (m, 8H), 5,3 (q, 1H), 6,55 (t, 1H), 6,75 (m, 3H), 7,55 (d, 1H).

La méthode décrite ci-dessus a été utilisée pour préparer les composés suivants :

2) 4-(5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-{[(2-{[3-éthoxy-1-(4-isopropylphényl)-3-oxopropyl]amino}-2-oxoéthyl)amino]carbonyl}pentyl)tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 10)

Produit de départ : le chlorhydrate du 3-amino-3-(4-isopropylphényl)propionate d'éthyle

Rendement = 82%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 0,9~1,7 (m, 45H), 2,05 (m, 1H), 2,6 (bs, 4H), 2,8 (m, 3H), 4,0 (m, 8H), 5,4 (q, 1H), 6,5 (t, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,2 (d, 2H), 7,45 (d, 1H).

3) 4-(5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-{[(2-{[3-éthoxy-1-(4-méthoxyphényl)-3-oxopropyl]amino}-2-oxoéthyl)amino]carbonyl}pentyl) tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 11)

Produit de départ: le chlorhydrate du 3-amino-3-(4-méthoxyphényl)propionate d'éthyle

Rendement = 59%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 0,9~1,7 (m, 39H), 2,05 (m, 1H), 2,6 (bs, 4H), 2,8 (dq, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,0 (m, 8H), 5,38 (q, 1H), 6,55 (t, 1H), 6,85 (d, 2H), 7,2 (d, 2H), 7,45 (d, 1H).

4) 4-(5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-{[(2-{[3-éthoxy-1-(3,4-diméthoxyphényl)-3-oxopropyl]amino}-2-oxoéthyl)amino]carbonyl} pentyl)tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 12)

Produit de départ : le chlorhydrate du 3-amino-3-(3,4-diméthoxy-phényl)propionate d'éthyle

Rendement = 82%

5) 4-[5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-({[2-({3-éthoxy-1-[3-(2-éthoxy-2-oxoéthoxy)phényl]-3-oxopropyl}amino)-2-oxoéthyl]amino} carbonyl)pentyl]tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 13)

Produit de départ : le chlorhydrate du 3-amino-3-(3-(2-éthoxy-2-oxoéthoxy)phényl)propionate d'éthyle

Rendement = 61%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 0,9~1,7 (m, 42H), 2,05 (m, 1H), 2,6 (bs, 4H), 2,8 (dq, 2H), 4,0 (m, 8H), 4,28 (q, 2H), 4,6 (s, 2H), 5,4 (q, 1H), 6,5 (t, 1H), 6,8 (dd, 1H), 6,9 (m, 2H), 7,2 (d, 1H), 7,45 (d, 1H).

6) 4-(5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-{[(2-{[3-éthoxy-1-(3-méthoxyphényl)-3-oxopropyl]amino}-2-oxoéthyl)amino]carbonyl} pentyl)tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 14)

Produit de départ : le chlorhydrate du 3-amino-3-(3-méthoxyphényl)propionate d'éthyle

Rendement = 78%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 0,9~1,7 (m, 39H), 2,05 (m, 1H), 2,6 (bs, 4H), 2,83 (dq, 2H), 3,8 (s, 3H), 4,0 (m, 8H), 5,4 (q, 1H), 6,5 (t, 1H), 6,8 (dd, 1H), 6,85 (m, 2H), 7,2 (t, 1H), 7,45 (d, 1H).

7) 4-{3-{[1-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-3-éthoxy-3-oxopropyl]amino}-2-oxoéthyl)amino]carbonyl}-5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]pentyl} tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 15)

Produit de départ : le chlorhydrate du 3-amino-3-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl) propionate d'éthyle

Rendement = 83%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 0,9~1,7 (m, 39H), 2,05 (m, 1H), 2,65 (bs, 4H), 2,8 (dq, 2H), 4,0 (m, 8H), 4,25 (s,4H), 5,3 (m, 1H), 6,55 (t, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,81 (d, 2H), 7,5 (d, 1H).

8) 4-(5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-{[(2-{[3-éthoxy-1-(3-pyridinyl)-3-oxopropyl]amino}-2-oxoéthyl)amino]carbonyl}pentyl) tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 16)

Produit de départ : le dichlorhydrate du 3-amino-3-(3-pyridinyl)propionate d'éthyle

Rendement = 69%

9) 4-(5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-{[(2-{[3-éthoxy-3-oxopropyl]amino}-2-oxoéthyl)amino]carbonyl}pentyl)tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 17)

Produit de départ : le chlorhydrate du 3-amino-propionate d'éthyle

Rendement = 69%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,05 (m, 4H), 1,2 (m, 4H), 1,25 (t, 3H), 1,3 (m, 2H), 1,4 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,5 (t, 2H), 2,6 (bt, 4H), 3,5 (q, 2H), 3,9 (d, 2H), 4,0 (bs, 4H), 4,15 (q, 2H), 6,4 (bt, 1H), 6,65 (bt, 1H).

10) 4-(5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-{[(2-{[3-éthoxy-1-méthyl-3-oxopropyl]amino}-2-oxoéthyl)amino]carbonyl}pentyl)tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 18)

Produit de départ : le chlorhydrate du 3-amino-butanoate d'éthyle

Rendement = 70%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,0 (m, 4H), 1,1~1,35 (m, 13H), 1,4 (s, 19H), 1,55 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,5 (m, 2H), 2,6 (bt, 4H), 3,85 (m, 2H), 4,0 (bs, 4H), 4,1 (q, 2H), 4,3 (m, 1H), 6,4 (t, 1H), 6,75 (d, 1H).

11) 4-(5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-{[(2-{[3-éthoxy-3-oxo-1-phénéthylpropyl]amino}-2-oxoéthyl)amino]carbonyl}pentyl) tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 19)

Produit de départ : le chlorhydrate du 3-amino-5-phényl-pentanoate d'éthyle

Rendement = 27%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,0 (m, 4H), 1,1~1,3 (m, 10H), 1,4 (s, 19H), 1,55 (m, 6H), 1,85 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 2,5 (d, 2H), 2,6 (m, 6H), 3,85 (d, 2H), 4,0 (bs, 4H), 4,1 (q, 2H), 4,25 (m, 1H), 6,25 (t, 1H), 6,6 (d, 1H), 7,1 (m, 3H), 7,2 (t, 2H).

12) Synthèse du 4-{3-({[2-({1-[(1-adamantylamino)carbonyl]-(1S)-3-benzyloxy-3-oxopropyl}amino)-2-oxoéthyl]amino}carbonyl)-5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]pentyl}tétrahydro-1(2H)-pyridine carboxylate de *tert*-butyle (composé 20)

A une solution d'acide 2-[(4-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-2-{2-[(1-*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]éthyl}butanoyl)amino]acétique (composé 4) (6,9 g, 11 mmol) dans 150 ml d'acétate d'éthyle et de N-méthylmorpholine (5 g, 49,5 mmol), on ajoute du chloroformiate d'isobutyle (1,7 g, 12,4 mmol) à température ambiante. On obtient une suspension blanche. Après 10 minutes d'agitation, une solution de trifluoroacétate de (3S)-3-amino-4-(1-adamantylamino)-4-oxobutanoate de benzyle (6,9 g, 11,2 mmol) dans 20 ml d'acétate d'éthyle est ajoutée. L'agitation est maintenue à température ambiante pendant 18 heures. On ajoute de l'acide chlorhydrique 2N. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium, évaporée pour donner le produit brut qui est purifié par flash-chromatographie (dichlorométhane/méthanol, 20/1) pour donner 6,6 g d'un solide beige.
Rendement = 68%

La méthode décrite ci-dessus a été utilisée pour préparer les composés suivants :

13) 4-{3-({[2-({1-[[2-(1H-indol-4-yl)éthyl]amino]carbonyl]-(1S)-3-benzyloxy-3-oxopropyl}amino)-2-oxoéthyl]amino}carbonyl)-5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]pentyl}tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 21)

Produit de départ : le trifluoroacétate du (3S)-3-amino-4-[2-(1H-indol-4-yl)éthylamino]-4-oxobutanoate de benzyle
Rendement = 49%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,05 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,65 (m, 5H), 2,95 (m, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,78 (dq, 2H), 4,05 (bs, 4H), 4,8 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 6,3 (t, 1H), 6,8 (t, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,1 (t, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,35 (m, 6H), 7,6 (d, 1H), 8,2 (s, 1H).

14) 4-{3-({[2-({1-[{(4-méthoxyphénéthyl)amino}carbonyl]-(1S)-3-benzyloxy-3-oxopropyl}amino)-2-oxoéthyl]amino}carbonyl)-5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]pentyl}tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 22)

Produit de départ : le trifluoroacétate du (3S)-3-amino-4-[(4-méthoxyphénéthyl)amino]-4-oxobutanoate de benzyle

Rendement = 59%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,05 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,65 (m, 7H), 3,05 (dd, 1H), 3,4 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,85 (d, 2H), 4,05 (bs, 4H), 4,78 (m, 1H), 5,1 (s, 2H), 6,4 (t, 1H), 6,8 (m, 3H), 7,1 (d, 2H), 7,2 (d, 1H), 7,4 (m, 5H).

15) 4-{3-({[2-({1-[{(3-phénylpropyl)amino}carbonyl]-(1S)-3-benzyloxy-3-oxopropyl}amino)-2-oxoéthyl]amino}carbonyl)-5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4 pipéridinyl]- pentyl}tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 23)

Produit de départ : le trifluoroacétate du (3S)-3-amino-4-[(3-phénylpropyl)amino]-4-oxobutanoate de benzyle

Rendement = 79%

16) 4-{3-({[2-({1-[{(1,3-benzodioxol-5yl-méthyl)amino}carbonyl]-(1S)-3-benzyloxy-3-oxopropyl}amino)-2-oxoéthyl]amino}carbonyl)-5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]pentyl}tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 24)

Produit de départ : le trifluoroacétate du (3S)-3-amino-4-[(1,3-benzodioxol-5ylméthyl)amino]-4-oxobutanoate de benzyle

Rendement = 54%

17) 4-{3-({[2-({1-[{(3-méthoxyphénéthyl)amino}carbonyl]-(1S)-3-benzyloxy-3-oxopropyl}amino)-2-oxoéthyl]amino}carbonyl)-5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]pentyl}tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 25)

Produit de départ : le trifluoroacétate du (3S)-3-amino-4-[(3-méthoxyphénéthyl)amino]-4-oxobutanoate de benzyle

Rendement = 65%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 0,95~1,25 (m, 7H), 1,25~1,5 (m, 23H), 1,6 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,65 (m, 4H), 2,75 (t, 2H), 3,05 (dd, 1H), 3,45 (q, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,85 (d, 2H), 4,05 (bs, 4H), 4,78 (m, 1H), 5,1 (s, 2H), 6,48 (t, 1H), 6,75 (m, 3H), 6,9 (t, 1H), 7,4 (m, 6H).

18) 4-{3-({[2-({1-[{(2-hydroxy-1,1-diméthyléthyl)amino}carbonyl]-(1S)-3-benzyloxy-3-oxopropyl}amino)-2-oxoéthyl]amino}carbonyl)-5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]pentyl}tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 26)

Produit de départ : le trifluoroacétate du (3S)-3-amino-4-[(2-hydroxy-1,1-diméthyléthyl)amino] -4-oxobutanoate de benzyle

Rendement = 34%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,05 (m, 5H), 1,15~1,35 (m, 12H), 1,45 (s, 20H), 1,65 (m, 7H), 2,1 (m, 1H), 2,62 (m, 6H), 3,08 (dd, 1H), 3,5 (q, 2H), 3,8 (dd, 2H), 4,0 (bs, 4H), 4,8 (m, 1H), 5,1 (s, 2H), 6,8 (s, 1H), 6,9 (t, 1H), 7,8 (m, 6H).

19) 4-{3-({[2-({1-[{(1-isopropyl-2-méthylpropyl)amino}carbonyl]-(1S)-3-benzyloxy-3-oxopropyl}amino)-2-oxoéthyl]amino}carbonyl)-5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]pentyl}tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 27)

Produit de départ : le trifluoroacétate du (3S)-3-amino-4-[(1-isopropyl-2-méthylpropyl)amino]-4-oxobutanoate de benzyle

Rendement = 59%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 0,9 (m, 9H), 1,0~1,35 (m, 11H), 1,4 (s, 20H), 1,6 (bs, 6H), 1,79 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 2,65 (m, 6H), 3,1 (dd, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,9 (d, 2H), 4,05 (bs, 5H), 4,82 (m, 1H), 5,15 (dd, 2H), 6,3 (t, 1H), 6,45 (d, 1H), 7,3 (m, 6H).

20) 4-{3-({[2-({(1S)-3-(benzyloxy)-3-oxo-1-[(4-benzylpipéridino)carbonyl]-propyl}amino)-2-oxoéthyl]amino}carbonyl)-5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]pentyl}tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 28)

Produit de départ : le trifluoroacétate du (3S)-3-amino-4-oxo-4-(4-benzylpipéridino)butanoate de benzyle

Rendement = 55%

C-2- Préparation des composés de formule Ib (R_1 = H, $R_2 \neq$ H)

1) Synthèse du 4-[(10S)-3-{2-*[1-(tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl] éthyl}-10-(éthoxycarbonyl)-4,7,12-trioxo-14-phényl-13-oxa-5,8,11-triazatétradec-1-yl]tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 29)

A une solution d'acide 2-[(4-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-2-{2-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]éthyl}butanoyl)amino]acétique (composé 4) (46 g, 85,2 mmol) dans 550 ml d'acétate d'éthyle et de la N-méthylmorpholine (19 g, 188 mmol), on ajoute du chloroformiate d'isobutyle (13 g, 95,2 mmol) à température ambiante et obtient une suspension. Après 20 minutes d'agitation, le chlorhydrate du (2S)-3-amino-2-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}propanoate d'éthyle (26,3 g, 86,9 mmol) est additionné. L'agitation est maintenue à température ambiante pendant 18 heures, puis le milieu réactionnel est lavé à l'eau, à l'acide chlorhydrique 1N et à l'eau puis séché sur sulfate de sodium et évaporé pour donner le produit brut qui est purifié par flash-chromatographie (dichlorométhane/méthanol, 20/1) pour donner 61 g d'un solide blanc.

Rendement = 91 %

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,0 (m, 4H), 1,15 (m, 4H), 1,25 (m, 5H), 1,4 (s, 20H), 1,65 (m, 6H), 2,0 (m, 1H), 2,62 (bt, 4H), 3,62 (bs, 2H), 3,85 (m, 2H), 4,05 (bs, 4H), 4,2 (bt, 2H), 4,4 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 5,95 (d, 1H), 6,4 (bs, 1H), 6,9 (bs, 1H), 7,4 (bs, 5H).

La méthode décrite ci-dessus a été utilisée pour préparer les composés suivants :

2) 4-[5-*[1-(tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-({[2-({2-[(cyclohexylsulfonyl)amino]-3-méthoxy-3-oxopropyl}amino)-2-oxoéthyl]amino}carbonyl) pentyl]tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 30)

Produit de départ : le trifluoroacétate du 3-amino-2-[(cyclohexylsulfonyl)amino]propanoate de méthyle

Rendement = 81%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,05 (m, 4H), 1,1~1,5 (m, 31H), 1,6 (m, 6H), 1,7 (bd, 1H), 1,85 (bd, 2H), 2,05 (m, 1H), 2,2 (bt, 2H), 2,60 (bt, 4H), 2,85 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,95 (m, 2H), 4,05 (bs, 4H), 4,2 (m, 1H), 5,7 (d, 1H), 6,55 (t, 1H), 6,95 (t, 1H).

3) 4-[5-*[1-(tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-({[2-({2-[(isopropylsulfonyl)amino]-3-éthoxy-3-oxopropyl}amino)-2-oxoéthyl]amino}carbonyl) pentyl]tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 31)

Produit de départ : le trifluoroacétate du 3-amino-2-[(isopropylsulfonyl)amino]propanoate d'éthyle

Rendement = 60%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,05 (m, 4H), 1,2 (m, 4H), 1,3 (t, 3H), 1,35 (dd, 6H), 1,45 (s, 21H), 1,6 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 3,15 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,95 (t, 2H), 4,05 (bs, 4H), 4,20 (m, 1H), 4,25 (q, 2H), 5,6 (d, 1H), 6,45 (t, 1H), 6,85 (t, 1H).

4) 4-{3-({[2-({2-[(1,3-benzothiazol-2-ylsulfonyl)amino]-3-éthoxy-3-oxopropyl}amino)-2-oxoéthyl]amino}carbonyl)-5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-

4-pipéridinyl]pentyl}tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 32)

Produit de départ : le chlorhydrate du 3-amino-2-[(1,3-benzothiazol-2-ylsulfonyl)amino]propanoate d'éthyle

Rendement = 43%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,05 (m, 4H), 1,15 (t, 3H), 1,20 (m, 4H), 1,3 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,60 (m, 6H), 2,10 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 3,70 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,95 (d, 2H), 4,05 (m, 6H), 4,55 (dd, 1H), 6,50 (t, 1H), 6,85 (bs, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,95 (dd, 1H), 8,10 (dd, 1H).

5) 4-[(11S)-3-{2-*[1-(tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]éthyl}-11-(éthoxycarbonyl)-4,8,13-trioxo-15-phényl-14-oxa-5,9,12-triazapentadec-1-yl]tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 33)

Produits de départ : le composé 5 et le chlorhydrate du (2S)-3-amino-2-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}propanoate d'éthyle

Rendement = 65 %

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,0 (m, 4H), 1,15 (m, 4H), 1,25 (t, 5H), 1,4 (s, 20H), 1,55 (m, 6H), 1,9 (m, 1H), 2,3 (bt, 2H), 2,60 (bq, 4H), 3,4 (m, 2H), 3,6 (t, 2H), 4,0 (bs, 4H), 4,2 (q, 2H), 4,4 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 5,95 (d, 1H), 6,4 (t, 1H), 6,55 (t, 1H), 7,3 (s, 5H).

6) 4-[5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-({[3-({3-éthoxy-2-[(2-naphtylsulfonyl)amino]-3-oxopropyl}amino)-1-méthyl-3-oxopropyl]amino}carbonyl)pentyl]tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 34)

Produits de départ : le composé 6 et le chlorhydrate du (2S)-3-amino-2-[(2-naphtylsulfonyl)amino]propanoate d'éthyle

Rendement = 75 %

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 0,9 (t, 3H), 1,05 (m, 3H), 1,20 (m, 8H), 1,30 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,60 (m, 6H), 1,95 (m, 1H), 2,40 (dq, 2H), 2,65 (bt, 4H), 3,50 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 4,05 (m, 5H), 4,30 (m, 1H), 6,05 (d, 1H), 6,65 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,00 (d, 2H), 8,40 (s, 1H).

7) 4-[5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-({[3-({3-éthoxy-2-[(2-naphtylsulfonyl)amino]-3-oxopropyl}amino)-3-oxo-1-phénylpropyl]amino}carbonyl)pentyl]tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 35)

Produits de départ : le composé 7 et le chlorhydrate du (2S)-3-amino-2-[(2-naphtylsulfonyl)amino]propanoate d'éthyle

Rendement = 77 %

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 0,95 (t, 3H), 1,00 (m, 4H), 1,10 (m, 4H), 1,30 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,60 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,65 (bd, 4H), 2,70 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 4,00 (m, 6H), 5,40 (m, 1H), 5,85 (d, 1H), 6,40 (m, 1H), 7,25 (m, 5H), 7,65 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,95 (m, 2H), 8,40 (d, 1H).

8) 4-[5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-{[(3R)-3-[({3-éthoxy-2-[(2-naphthylsulfonyl)amino]-3-oxopropyl}amino)carbonyl]tétrahydro-1(2H) pyridinyl]carbonyl}pentyl)tétrahydro1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 36)

Produits de départ : le composé 8 et le chlorhydrate du (2S)-3-amino-2-[(2-naphthylsulfonyl)amino]propanoate d'éthyle

Rendement = 67%

9) Synthèse du chlorhydrate du 4-{3-[[(2-[[(2S)-2-amino-3-éthoxy-3-oxopropyl]amino}-2-oxoéthyl)amino]carbonyl}-5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]pentyl}tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 37)

Un mélange de 4-[(10S)-3-{2-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]éthyl}-10-(éthoxycarbonyl)-4,7,12-trioxo-14-phényl-13-oxa-5,8,11-triazatétradec-1-yl]tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 29) (60 g, 76,1 mmol), du charbon palladié à 10% (5 g) dans 400 ml d'éthanol et 77 ml d'éthanol chlorhydrique 1 N est hydrogéné à température ambiante sous environ 25 psi pendant 30 minutes. On filtre et évapore pour obtenir 52 g d'un solide beige.

Rendement = 99%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,0 (m, 4H), 1,18 (m, 4H), 1,27 (t, 5H), 1,42 (s, 20H), 1,58 (m, 6H), 2,0 (m, 1H), 2,6 (bt, 4H), 3,35 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,9 (d, 2H), 4,02 (bs, 4H), 4,18 (q, 2H), 6,38 (bt, 1H), 6,72 (bt, 1H).

La méthode décrite ci-dessus a été utilisée pour préparer les composés suivants :

10) Synthèse du 4-{3-{[(3-{[(2S)-2-amino-3-éthoxy-3-oxopropyl]amino}-3-oxopropyl)amino]carbonyl}-5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]pentyl}tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 38)

Produit de départ : le composé 33

Rendement = 97%

11) Synthèse du 4-[5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-({[2-({(2S)-3-éthoxy-3-oxo-2-[(phénylsulfonyl)amino]propyl}amino)-2-oxoéthyl]amino} carbonyl)pentyl]tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 39)

Le 4-{3-{[(2-{[(2S)-2-amino-3-éthoxy-3-oxopropyl]amino}-2-oxoéthyl) amino]carbonyl}-5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]pentyl}tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 37) (3,31 g, 4,8 mmol) est solubilisé dans 50 ml de dichlorométhane contenant de la triéthylamine (1,04 g, 5 mmol) puis le chlorure de benzènesulfonyle (0,9 g, 5 mmol) est ajouté à environ 5°C. Après 2 heures à température ambiante, on ajoute de l'eau. La phase organique est lavée à l' HCl 1N puis à l'eau, séchée sur sulfate de sodium puis évaporée pour donner le produit brut qui est purifié par flash-chromatographie (dichlorométhane/méthanol, 15/1) pour donner 2,8 g d'un solide blanc.

Rendement = 74%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,05 (m, 7H), 1,25 (m, 6H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,08 (m, 1H), 2,6 (bs, 4H), 3,5 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 4,0 (m, 9H), 6,28 (t, 1H), 6,62 (t, 1H), 7,1 (t, 1H), 7,5 (m, 3H), 7,82 (d, 2H).

La méthode décrite ci-dessus est utilisée pour préparer les composés suivants :

12) 4-[5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-({[2-({(2S)-3-éthoxy-3-oxo-2-[(1,3-benzodioxol-5-ylcarbonyl)amino]propyl}amino)-2-oxoéthyl]amino} carbonyl) pentyl]tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 40)

Produit de départ : le chlorure de l'acide pipéronylique

Rendement = 74%

13) 4-[5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-({[2-({(2S)-3-éthoxy-3-oxo-2-[(2-naphthylsulfonyl)amino]propyl}amino)-2-oxoéthyl]amino}carbonyl) pentyl]tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 41)

Produit de départ : le chlorure de 2-naphthylsulfonyle

Rendement = 74%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 0,95 (t, 3H), 1,05 (m, 4H), 1,2 (m, 4H), 1,35 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,63 (bt, 4H), 3,55 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,9 (q, 2H), 4,0 (m, 7H), 6,3 (bs, 1H), 6,55 (t, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,8 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,95 (d, 2H), 8,4 (s, 1H).

14) 4-[5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-({[2-({(2S)-3-éthoxy-3-oxo-2-[(4-propylphénylsulfonyl)amino]propyl}amino)-2-oxoéthyl]amino}carbonyl) pentyl]tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 42)

Produit de départ : le chlorure de 4-propylphénylsulfonyle

Rendement = 78%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 0,95 (t, 3H), 1,05~1,4 (m, 15H), 1,5 (s, 18H), 1,65 (m, 8H), 2,15 (m, 1H), 2,65 (bt, 6H), 3,45 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 4,0 (m, 9H), 6,0 (d, 1H), 6,55 (t, 1H), 6,9 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,75 (d, 2H).

15) 4-[5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-({[2-({(2S)-3-éthoxy-3-oxo-2-[((1,1'-biphényl)-4-ylsulfonyl)amino]propyl}amino)-2-

oxoéthyl]amino}carbonyl) pentyl]tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 43)

Produit de départ : le chlorure de 4-biphénylsulfonyle

Rendement = 81%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,05 (m, 7H), 1,15 (m, 4H), 1,35 (m, 2H), 1,4 (s, 20H), 1,55 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,6 (bt, 4H), 3,5 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,85~4,1 (m, 9H), 6,25 (bs, 1H), 6,6 (bt, 1H), 7,05 (bt, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,55 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,85 (d, 2H).

16) 4-[5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-({[2-({(2S)-3-éthoxy-3-oxo-2-[(1-naphthylsulfonyl)amino]propyl}amino)-2-oxoéthyl]amino}carbonyl) pentyl]tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 44)

Produit de départ : le chlorure de 1-naphthylsulfonyle

Rendement = 92%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 0,9 (t, 3H), 1,05 (m, 4H), 1,2 (m, 4H), 1,3 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,6 (bt, 4H), 3,45 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,8 (m, 2H), 4,0 (m, 5H), 6,3 (d, 1H), 6,4 (bt, 1H), 6,75 (bt, 1H), 7,5 (t, 1H), 7,6 (t, 1H), 7,7 (t, 1H), 7,9 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,65 (d, 1H).

17) 4-[5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-({[2-({(2S)-3-éthoxy-3-oxo-2-[(4-(méthylsulfonyl)phénylsulfonyl)amino]propyl}amino)-2-oxoéthyl]amino}carbonyl) pentyl]tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 45)

Produit de départ : le chlorure de 4-(méthylsulfonyl)phénylsulfonyle

Rendement = 80%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,0 (m, 4H), 1,1 (t, 3H), 1,2 (m, 4H), 1,3 (m, 2H), 1,4 (m, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 3,1 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,9 (d, 2H), 4,0 (m, 7H), 6,6 (bt, 2H), 7,05 (bt, 1H), 8,05 (dd, 4H).

18) 4-[5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-({[2-({(2S)-3-éthoxy-3-oxo-2-[(2-thienylsulfonyl)amino]propyl}amino)-2-oxoéthyl]amino}carbonyl) pentyl]tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 46)

Produit de départ : le chlorure de 2-thiènylsulfonyle

Rendement = 78%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,0 (m, 4H), 1,15 (m, 7H), 1,3 (m, 2H), 1,4 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,6 (bt, 4H), 3,55 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,9 (dq, 2H), 4,05 (m, 7H), 6,25 (bs, 1H), 6,55 (bt, 1H), 6,95 (bt, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,55 (dd, 2H).

19) 4-{5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-[({2-[((2S)-2-{[(4-chlorophényl)sulfonyl]amino}-3-éthoxy-3-oxopropyl)amino]-2-oxoéthyl}amino)carbonyl] pentyl}tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 47)

Produit de départ : le chlorure de 4-chlorophénylsulfonyle

Rendement = 63%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,05 (m, 4H), 1,15 (t, 3H), 1,2 (m, 4H), 1,3 (m, 2H), 1,4 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,6 (bt, 4H), 3,45 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 4,0 (m, 9H), 6,1 (bd, 1H), 6,45 (bt, 1H), 6,95 (bt, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,75 (d, 2H).

20) 4-{5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-[({2-[((2S)-2-{[(4-fluorophényl)sulfonyl]amino}-3-éthoxy-3-oxopropyl)amino]-2-oxoéthyl}amino)carbonyl] pentyl}tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 48)

Produit de départ : le chlorure de 4-fluorophénylsulfonyle

Rendement = 82%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,05 (m, 4H), 1,15 (t, 3H), 1,2 (m, 4H), 1,3 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 3,5 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 4,1 (m, 9H), 6,2 (bs, 1H), 6,55 (bt, 1H), 7,0 (bt, 1H), 7,2 (t, 2H), 7,85 (dd, 2H).

21) 4-[5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-({[2-({(2S)-3-éthoxy-3-oxo-2-[(6-méthoxy-2-naphtylsulfonyl)amino]propyl}amino)-2-oxoéthyl]amino}carbonyl) pentyl]tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 49)

Produit de départ : le chlorure de 6-méthoxy-2-naphtylsulfonyle

Rendement = 71%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 0,95 (t, 3H), 1,0 (m, 4H), 1,15 (m, 4H), 1,25 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,6 (bt, 4H), 3,45 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,75 (q, 2H), 3,9 (s, 3H), 4,0 (m, 8H), 6,05 (bd, 1H), 6,45 (bt, 1H), 6,75 (bt, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,75 (m, 3H), 8,25 (s, 1H).

22) 4-[5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-({[2-({(2S)-3-éthoxy-3-oxo-2-[(mésitylsulfonyl)amino]propyl}amino)-2-oxoéthyl]amino}carbonyl) pentyl]tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 50)

Produit de départ : le chlorure de mésitylsulfonyle

Rendement = 67%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,0 (m, 4H), 1,10 (t, 3H), 1,20 (m, 4H), 1,35 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,65 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,65 (s, 6H), 2,67 (m, 4H), 3,50 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,85~4,15 (m, 9H), 5,90 (d, 1H), 6,40 (bt, 1H), 6,70 (bt, 1H), 6,90 (s, 2H).

23) 4-[5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-({[2-({(2S)-3-éthoxy-3-oxo-2-[(butylsulfonyl)amino]propyl}amino)-2-oxoéthyl]amino}carbonyl) pentyl]tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 51)

Produit de départ : le chlorure de n-butylsulfonyle

Rendement = 66%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 0,9 (t, 3H), 1,0 (m, 4H), 1,15 (m, 4H), 1,25~1,4 (s, 27H), 1,6 (m, 6H), 1,75 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 3,0 (t, 2H), 3,5 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,9 (t, 2H), 4,05 (bs, 4H), 4,2 (m, 3H), 5,85 (d, 1H), 6,55 (bt, 1H), 7,0 (bt, 1H).

24) 4-[5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-({[2-({(2S)-3-éthoxy-3-oxo-2-[(4-méthylphénylsulfonyl)amino]propyl}amino)-2-oxoéthyl]amino}carbonyl) pentyl]tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 52)

Produit de départ : le chlorure de 4-méthylphénylsulfonyle

Rendement = 68%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,0 (m, 4H), 1,15 (t, 3H), 1,2 (m, 4H), 1,35 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,65 (bt, 4H), 3,45 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,85~4,15 (m, 9H), 5,95 (bd, 1H), 6,5 (bt, 1H), 6,85 (bt, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,7 (d, 2H).

25) 4-[5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-({[2-({(2S)-3-éthoxy-3-oxo-2-[(3-méthylphénylsulfonyl)amino]propyl}amino)-2-oxoéthyl]amino}carbonyl) pentyl]tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 53)

Produit de départ : le chlorure de 3-méthylphénylsulfonyle

Rendement = 86%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,0 (m, 4H), 1,05 (t, 3H), 1,1 (m, 4H), 1,3 (m, 2H), 1,4 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,65 (bt, 4H), 3,4 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,85~4,1 (m, 9H), 5,9 (bs, 1H), 6,45 (bt, 1H), 6,8 (bt, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,6 (m, 2H).

26) 4-[(10S)-3-{2-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]éthyl}-10-(éthoxycarbonyl)-4,7,12,12-tétraoxo-13-phényl-12λ^6-thia-5,8,11-triazatridec-1-yl]tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 54)

Produit de départ : le chlorure de 4-benzylsulfonyle

Rendement = 49%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,0 (m, 4H), 1,2 (m, 4H), 1,25 (m, 5H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,6 (bt, 4H), 3,5 (m, 2H), 3,9 (m, 2H), 4,0 (bs, 4H), 4,2 (q, 2H), 4,3 (q, 2H), 5,75 (bd, 1H), 6,4 (bt, 1H), 6,75 (bt, 1H), 7,55 (m, 5H).

27) 4-[(10S, 13E)-3-{2-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]éthyl}-10-(éthoxycarbonyl)-4,7,12,12-tétraoxo-14-phényl-12λ^6-thia-5,8,11-triaza-13-tétradecèn-1-yl]tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 55)

Produit de départ : le chlorure de *trans*-β-styrènesulfonyle

Rendement = 57%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,0 (m, 4H), 1,1~1,2 (m, 7H), 1,3 (m, 2H), 1,45 (m, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,6 (bt, 4H), 3,5 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,85~4,15 (m, 9H), 5,95 (bs, 1H), 6,5 (bt, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,95 (bt, 1H), 7,35~7,5 (m, 6H).

28) 4-[(10S)-3-[2-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]éthyl}-10-(éthoxycarbonyl)-4,7,12,12-tétraoxo-14-phényl-12λ^6-thia-5,8,11-triazatétradec-1-yl]tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 56)

Produit de départ : le produit de l'hydrogénation du composé 55

Rendement = 96%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,0 (m, 4H), 1,15 (m, 4H), 1,25 (m, 5H), 1,4 (s, 20H), 1,55 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,6 (bt, 4H), 3,0~3,3 (m, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,9 (d, 2H), 4,05 (bs, 5H), 4,25 (d, 2H), 6,0 (bs, 1H), 6,55 (bt, 1H), 7,0 (bt, 1H), 7,1~7,5 (m, 5H).

29) 4-[5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-{[(2-{[(2S)-3-éthoxy-3-oxo-2-({[3-(trifluorométhyl)phényl]sulfonyl}amino)propyl]amino}-2-oxoéthyl)amino]carbonyl}pentyl)tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 57)

Produit de départ : le chlorure de 3-trifluorométhylphénylsulfonyle

Rendement = 77%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,0 (m, 7H), 1,15 (m, 4H), 1,25 (m, 2H), 1,4 (s, 20H), 1,55 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,55 (bt, 4H), 3,5 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,85~4,05 (m, 9H), 6,4 (bs, 1H), 6,55 (bt, 1H), 7,0 (bt, 1H), 7,6 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,05 (s, 1H).

30) 4-[5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-{[(2-{[(2S)-3-éthoxy-2-({[3-nitrophényl]sulfonyl}amino)-3-oxopropyl]amino}-2-oxoéthyl)amino]carbonyl}pentyl)tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 58)

Produit de départ : le chlorure de 3-nitrophénylsulfonyle

Rendement = 55%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,0 (m, 4H), 1,15(t, 3H), 1,2 (m, 4H), 1,35 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 3,65 (m, 2H), 3,9~4,2 (m, 9H), 6,65 (bt, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,7 (t, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,7 (s, 1H).

31) 4-[5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-{[(2-{[(2S)-3-éthoxy-2-({[3-méthoxyphényl]sulfonyl}amino)-3-oxopropyl]amino}-2-oxoéthyl)amino]carbonyl}pentyl)tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 59)

Produit de départ : le chlorure de 4-méthoxyphénylsulfonyle

Rendement = 55%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,0 (m, 4H), 1,15 (t, 3H), 1,2 (m, 4H), 1,35 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,65 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 3,45 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,9~4,1 (m, 9H), 5,9 (bs, 1H), 6,5 (bt, 1H), 6,85 (bt, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,75 (d, 2H).

32) 4-[5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-({[2-({(2S)-3-éthoxy-3-oxo-2-[(8-quinolinylsulfonyl)amino]propyl}amino)-2-oxoéthyl]amino}carbonyl) pentyl]tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 60)

Produit de départ : le chlorure de 8-quinolinylsulfonyle

Rendement = 55%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 0,9 (t, 3H), 1,05 (m, 4H), 1,2 (m, 4H), 1,3 (m, 2H), 1,45 (m, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 3,5 (m, 1H), 3,65~4,2 (m, 10H), 6,35 (bt, 1H), 6,65 (bt, 1H), 7,2 (bs, 1H), 7,55 (q, 1H), 7,65 (t, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 9,05 (d, 1H).

33) 4-{5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-[({2-[((2S)-2-{[(3,5-diméthyl-4-isoxazolyl)sulfonyl]amino}-3-éthoxy-3-oxopropyl)amino]-2-oxoéthyl}amino)carbonyl] pentyl}tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 61)

Produit de départ : le chlorure de 3,5-diméthyl-4-isoxazolylsulfonyle

Rendement = 81%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,05 (m, 4H), 1,2 (m, 7H), 1,3 (m, 2H), 1,45 (m, 20H), 1,65 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,6 (s, 3H), 2,65 (bt, 4H), 3,5 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,85~4,1 (m, 9H), 6,4 (bs, 1H), 6,55 (bt, 1H), 7,0 (bt, 1H).

34) 4-{5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-[({2-[((2S)-2-{([5-(diméthylamino)-1-naphtyl]sulfonyl)amino}-3-éthoxy-3-oxopropyl)amino]-2-oxoéthyl}amino)carbonyl] pentyl}tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 62)

Produit de départ : le chlorure de 5-diméthylamino-1-naphtylsulfonyle

Rendement = 73%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 0,9 (t, 3H), 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 2H), 1,45 (m, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,6 (bt, 4H), 2,85 (s, 6H), 3,45 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,8 (m, 4H), 3,9~4,1 (m, 5H), 6,15 (bs, 1H), 6,35 (bt, 1H), 6,6 (bt, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,5 (t, 1H), 7,6 (t, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,55 (d, 1H).

35) 4-{3-{[(2-{[(2S)-2-({[2-(acétylamino)-4-méthyl-1,3-thiazol-5-yl]sulfonyl}amino)-3-éthoxy-3-oxopropyl]amino}-2-oxoéthyl)amino]carbonyl}-5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]pentyl}tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 63)

Produit de départ : le chlorure de 2-(acétylamino)-4-méthyl-1,3-thiazol-5-ylsulfonyle

Rendement = 64%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$: δ 1,05 (m, 4H), 1,15~1,4 (m, 9H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (bd, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,65 (bt, 4H), 3,55 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,9~4,2 (m, 9H), 6,85 (bt, 1H), 7,2 (bt, 1H).

36) 4-{5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-[({2-[((2S)-2-{([3-chloropropyl]sulfonyl)amino}-3-éthoxy-3-oxopropyl)amino]-2-oxoéthyl}amino)carbonyl] pentyl}tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 64)

Produit de départ : le chlorure de 3-chloropropylsulfonyle

Rendement = 68%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,05 (m, 4H), 1,2 (m, 4H), 1,35 (m, 5H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,3 (m, 2H), 2,65 (bt, 4H), 3,2 (t, 2H), 3,6 (m, 1H), 3,65 (t, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,95 (d, 2H), 4,05 (bs, 4H), 4,25 (q, 3H), 6,1 (bd, 1H), 6,6 (bt, 1H), 7,1 (bt, 1H).

37) 4-{5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-[({2-[((2S)-2-{([4-méthoxy-1-naphtyl]sulfonyl)amino}-3-éthoxy-3-oxopropyl)amino]-2-oxoéthyl}amino)carbonyl] pentyl}tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 65)

Produit de départ : le chlorure de 4-méthoxy-1-naphtylsulfonyle

Rendement = 71%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 0,9 (t, 3H), 1,05 (m, 4H), 1,15 (m, 4H), 1,35 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 3,45 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,75~4,05 (m, 9H), 4,1 (s, 3H), 6,2 (d, 1H), 6,35 (bt, 1H), 6,65 (bt, 1H), 6,8 (d, 1H), 7,6 (t, 1H), 7,7 (t, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,6 (d, 1H).

38) 4-{5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-[({2-[((2S)-2-{([6,7-diméthoxy-2-naphtyl]sulfonyl)amino}-3-éthoxy-3-oxopropyl)amino]-2-oxoéthyl}amino)carbonyl] pentyl}tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 66)

Produit de départ : le chlorure de 6,7-diméthoxy-2-naphtylsulfonyle

Rendement = 63%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,0 (t, 3H), 1,05 (m, 4H), 1,2 (m, 4H), 1,35 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 3,45 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,8~4,1 (m, 15H), 6,0 (d, 1H), 6,5 (bt, 1H), 6,9 (bt, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,25 (s, 1H).

39) 4-{5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-{[(2-{[(2S)-2-({[2,4-diméthyl-1,3-thiazol-5-yl]sulfonyl}amino)-3-éthoxy-3-oxopropyl]amino}-2-oxoéthyl)amino]carbonyl}pentyl}tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 67)

Produit de départ : le chlorure de 2,4-diméthyl-1,3-thiazol-5-ylsulfonyle

Rendement = 54%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,05 (m, 4H), 1,2 (m, 7H), 1,35 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,6 (s, 3H), 2,7 (m, 7H), 3,55 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,85~4,15 (m, 9H), 6,35 (d, 1H), 6,5 (bt, 1H), 6,95 (bt, 1H).

40) 4-{5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-{[(2-{[(2S)-2-({[3,5-diméthyl-1H-pyrazol-4-yl]sulfonyl}amino)-3-éthoxy-3-oxopropyl]amino}-2-oxoéthyl)amino]carbonyl}pentyl}tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 68)

Produit de départ : le chlorure de 3,5-diméthyl-1H-pyrazol-4-ylsulfonyle

Rendement = 50%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,05 (m, 4H), 1,2 (m, 7H), 1,3 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,65 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,4 (s, 6H), 2,65 (bt, 4H), 3,5 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,9 (bs, 2H), 4,05 (m, 7H), 6,4 (bd, 1H), 6,75 (bt, 1H), 7,15 (bs, 1H), 11,8 (bs, 1H).

41) 4-[5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-({[2-({(2S)-3-éthoxy-3-oxo-2-[(3-pyridinylsulfonyl)amino]propyl}amino)-2-oxoéthyl]amino}carbonyl) pentyl]tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 69)

Produit de départ : le chlorure de 3-pyridinylsulfonyle

Rendement = 61%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,05 (m, 4H), 1,15 (t, 3H), 1,2 (m, 4H), 1,35 (m, 2H), 1,45 (m, 20H), 1,65 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 3,6 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,9~4,15 (m, 9H), 6,65 (bt, 1H), 6,7 (d, 1H), 7,15 (bt, 1H), 7,45 (q, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,8 (d, 1H), 9,05 (s, 1H).

42) 4-{3-{[(2-{[(2S)-2-({1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl}amino)-3-éthoxy-3-oxopropyl]amino}-2-oxoéthyl)amino]carbonyl}-5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]pentyl}tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 70)

Produit de départ : le chlorure de 1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyle

Rendement = 61%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,05 (m, 4H), 1,2 (m, 7H), 1,3 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,65 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 3,5 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,85~4,1 (m, 9H), 6,05 (d, 1H), 6,1 (s, 2H), 6,55 (bt, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,9 (bt, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,4 (d, 1H).

43) 4-{5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-{[(2-{[(2S)-2-({2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylsulfonyl}amino)-3-éthoxy-3-oxopropyl]amino}-2-oxoéthyl)amino]carbonyl}pentyl}tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 71)

Produit de départ : le chlorure de 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylsulfonyle

Rendement = 61%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,05 (m, 4H), 1,2 (m, 7H), 1,35 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,65 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 3,45 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,9~4,1 (m, 9H), 4,3 (dd, 4H), 5,95 (bs, 1H), 6,5 (bt, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,3 (dd, 1H), 7,35(d, 1H).

44) 4-{3-{[(2-{[(2S)-2-({1-benzothiophèn-2-ylsulfonyl}amino)-3-éthoxy-3-oxopropyl]amino}-2-oxoéthyl)amino]carbonyl}-5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]pentyl}tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 72)

Produit de départ : le chlorure de 1-benzothiophèn-2-ylsulfonyle

Rendement = 74%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 0,95 (t, 3H), 1,05 (m, 4H), 1,2 (m, 4H), 1,3 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 3,5 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,85 (m, 4H), 4,05 (m, 5H), 6,45 (bt, 2H), 6,9 (bt, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,9 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,25 (s, 1H).

45) 4-{5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-{[(2-{[(2S)-2-({[2,5-diméthyl-3-furyl]sulfonyl}amino)-3-éthoxy-3-oxopropyl]amino}-2-oxoéthyl)amino]carbonyl}pentyl}tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 73)

Produit de départ : le chlorure de 2,5-diméthyl-3-furylsulfonyle

Rendement = 78%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,05 (m, 4H), 1,2 (m, 7H), 1,3 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,65 (bt, 4H), 3,45 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,85~4,15 (m, 9H), 5,9 (bs, 1H), 6,1 (s, 1H), 6,45 (bt, 1H), 6,85 (bt, 1H).

46) 4-{5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-{[(2-{[(2S)-2-({[4-cyclohexylphényl]sulfonyl}amino)-3-éthoxy-3-oxopropyl]amino}-2-oxoéthyl)amino]carbonyl}pentyl}tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 74)

Produit de départ : le chlorure de 4-cyclohexylphénylsulfonyle

Rendement = 64%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,1 (m, 7H), 1,15~1,5 (m, 30H), 1,6 (m, 6H), 1,8 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,65 (m, 5H), 3,45 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,85~4,15 (m, 9H), 5,9 (bs, 1H), 6,45 (bt, 1H), 6,85 (bt, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,75 (d, 2H).

47) 4-[5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-{[(2-{[(2S)-3-éthoxy-2-({[4-fluoro-1-naphtyl]sulfonyl}amino)-3-oxopropyl]amino}-2-oxoéthyl)amino]carbonyl}pentyl)tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 75)

Produit de départ : le chlorure de 4-fluoro-1-naphtylsulfonyle

Rendement = 64%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 0,9 (t, 3H), 1,05 (m, 4H), 1,2 (m, 4H), 1,35 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 3,5 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,8 (q, 2H), 3,85 (bd, 2H), 4,05 (m, 5H), 6,3 (bs, 1H), 6,45 (bt, 1H), 6,8 (bt, 1H), 7,2 (t, 1H), 7,7 (t, 1H), 7,75 (t, 1H), 8,23 (t, 1H), 8,65 (d, 1H).

48) 4-[5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-{[(2-{[(2S)-3-éthoxy-2-({[4-chloro-1-naphtyl]sulfonyl}amino)-3-oxopropyl]amino}-2-oxoéthyl)amino]carbonyl}pentyl)tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 76)

Produit de départ : le chlorure de 4-chloro-1-naphtylsulfonyle

Rendement = 63%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 0,9 (t, 3H), 1,1 (m, 4H), 1,2 (m, 4H), 1,35 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 3,5 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,8 (q, 2H), 3,85 (bd, 2H), 3,95~4,15 (m, 5H), 6,4 (bt, 2H), 6,8(bt, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 8,4 (d, 1H), 8,7 (d, 1H).

49) 4-{5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-{[(2-{[(2S)-2-({[2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl]sulfonyl}amino)-3-éthoxy-3-oxopropyl]amino}-2-oxoéthyl)amino]carbonyl}pentyl}tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 77)

Produit de départ : le chlorure de 2,3-dihydro-1-benzofuran-5-ylsulfonyle

Rendement = 74%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,05 (m, 4H), 1,2 (m, 7H), 1,35 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 3,25 (t, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,85~4,1 (m, 9H), 4,65 (t, 2H), 5,8 (d, 1H), 6,45 (bt, 1H), 6,8 (d, 2H), 7,6 (d, 1H), 7,65 (s, 1H).

50) 4-[5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-({[2-({(2S)-3-éthoxy-3-oxo-2-{[4-(2-thiényl)phénylsulfonyl]amino}propyl}amino)-2-oxoéthyl]amino}carbonyl) pentyl]tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 78)

Produit de départ : le chlorure de 4-(2-thiényl)-phénylsulfonyle

Rendement = 78%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,1 (m, 7H), 1,2 (m, 4H), 1,35 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,65 (bq, 4H), 3,5 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,9~4,1 (m, 9H), 6,1 (d, 1H), 6,5 (bt, 1H), 6,9 (bt, 1H), 7,1 (t, 1H), 7,4 (dd, 2H), 7,7 (d, 2H), 7,85 (d, 2H).

51) 4-[5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-({[2-({(2S)-3-éthoxy-3-oxo-2-{[2-(2-thiényl)phénylsulfonyl]amino}propyl}amino)-2-

oxoéthyl]amino}carbonyl) pentyl]tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 79)

Produit de départ : le chlorure de 2-(2-thiényl)-phénylsulfonyle

Rendement = 63%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,05 (m, 4H), 1,2 (m, 7H), 1,3 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,65 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 3,5 (m, 2H), 3,8~4,1 (m, 9H), 5,3 (d, 1H), 6,25 (bt, 1H), 6,4 (bt, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,5 (m, 4H), 7,6 (t, 1H), 8,1 (d, 1H).

52) 4-[5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-({[2-({(2S)-3-éthoxy-3-oxo-2-{[4-(2-furyl)phénylsulfonyl]amino}propyl}amino)-2-oxoéthyl]amino}carbonyl) pentyl]tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 80)

Produit de départ : le chlorure de 4-(2-furyl)-phénylsulfonyle

Rendement = 62%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,1 (m, 7H), 1,2 (m, 4H), 1,35 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,65 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 3,5 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,85~4,1 (m, 9H), 6,05 (bs, 1H), 6,5 (bt, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,8 (d, 2H).

53) 4-{3-{[(2-{[(2S)-2-({1-benzofuran-2-ylsulfonyl}amino)-3-éthoxy-3-oxopropyl]amino}-2-oxoéthyl)amino]carbonyl}-5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]pentyl}tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 81)

Produit de départ : le chlorure de 1-benzofuran-2-ylsulfonyle

Rendement = 52%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,1 (m, 7H), 1,2 (m, 4H), 1,3 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 3,65 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,9~4,15 (m, 8H), 4,25 (m, 1H), 6,45 (bt, 1H), 6,9 (bt, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,48 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,7 (d, 1H).

54) 4-[5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-({[2-({(2S)-3-éthoxy-3-oxo-2-[(2-naphtylméthylsulfonyl)amino]propyl}amino)-2-oxoéthyl]amino}carbonyl) pentyl]tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 82)

Produit de départ : le chlorure de 2-naphtylméthanesulfonyle

Rendement = 61%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,05 (m, 4H), 1,1 (t, 3H), 1,2 (m, 4H), 1,3 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 3,4 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,75~4,1 (m, 9H), 4,4 (q, 2H), 5,7 (bs, 1H), 6,4 (bt, 1H), 6,7 (bt, 1H), 7,5 (m, 3H), 7,8 (m, 4H).

55) 4-{5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-{[(2-{[(2S)-2-({[2,3-dihydro-1H-indèn-5-yl]sulfonyl}amino)-3-éthoxy-3-oxopropyl]amino}-2-oxoéthyl)amino]carbonyl}pentyl}tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 83)

Produit de départ : le chlorure de 5-indanesulfonyle

Rendement = 62%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,05 (m, 4H), 1,1 (t, 3H), 1,2 (m, 4H), 1,35 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,1 (t, 2H), 2,65 (bt, 4H), 2,95 (t, 4H), 3,45 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,85~4,1 (m, 9H), 5,85 (d, 1H), 6,45 (bt, 1H), 6,8 (bt, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,65 (s, 1H).

56) 4-[5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-({[2-({(2S)-3-éthoxy-3-oxo-2-{[(5-phényl-2-thiényl)sulfonyl]amino}propyl}amino)-2-oxoéthyl]amino}carbonyl) pentyl]tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 84)

Produit de départ : le chlorure de 5-phényl-2-thiophènesulfonyle

Rendement = 60%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,05 (m, 4H), 1,15 (t, 3H), 1,2 (m, 4H), 1,35 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 3,55 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,9~4,15 (m, 9H), 6,4 (bt, 1H), 6,8 (bt, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,55 (m, 3H).

57) 4-[5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-({[2-({(2S)-3-éthoxy-3-oxo-2-[(5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthènylsulfonyl)amino]propyl}amino)-2-oxoéthyl]amino}carbonyl) pentyl]tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 85)

Produit de départ : le chlorure de 5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthalènesulfonyle

Rendement =12%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,05 (m, 4H), 1,1 (t, 3H), 1,2 (m, 4H), 1,3 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 1,8 (bs, 4H), 2,1 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 2,8 (bs, 4H), 3,45 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,85~4,15 (m, 9H), 5,9 (bs, 1H), 6,5 (bt, 1H), 6,85 (bt, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,65 (s, 1H).

58) 4-[(10S, 13E)-3-{2-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]éthyl}-10-(éthoxycarbonyl)-4,7,12,12-tétraoxo-12λ^6-thia-5,8,11-triaza-13-heptadècen-1-yl]tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 86)

Produit de départ : le chlorure de (E)-1-pentènylsulfonyle

Rendement = 21%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 0,9 (t, 3H), 1,05 (m, 4H), 1,2 (m, 4H), 1,27 (t, 3H), 1,30 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,2 (q, 2H), 2,65 (bt, 4H), 3,45 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,85~4,10 (m, 7H), 4,2 (q, 2H), 5,65 (d, 1H), 6,15 (d, 1H), 6,45 (bt, 1H), 6,75 (dt, 1H), 6,8 (bt, 1H).

59) 4-[5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-({[3-({(3S)-3-éthoxy-2-[(2-naphtylsulfonyl)amino]-3-oxopropyl}amino)-3-oxopropyl]amino}carbonyl)pentyl]tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 87)

Produits de départ : le composé 38 et le chlorure de 2-naphtylsulfonyle

Rendement = 76%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 0,95 (t, 3H), 1,05 (m, 4H), 1,2 (m, 4H), 1,30 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,0 (m, 1H), 2,4 (m, 2H), 2,65 (bq, 4H), 3,45 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,7 (m, 1H), 3,85 (q, 2H), 4,0 (bs, 4H), 4,1 (bs, 1H), 6,0

(bd, 1H), 6,75 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,8 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,95 (d, 2H), 8,4 (s, 1H).

60) 4-[5-*[1-(tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-({[3-({(3S)-3-éthoxy-3-oxo-2-[(phénylsulfonyl)amino]propyl}amino)-3-oxopropyl]amino}carbonyl) pentyl]tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 88)

Produits de départ : le composé 38 et le chlorure de benzènesulfonyle

Rendement = 76%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,05 (m, 4H), 1,1 (t, 3H), 1,2 (m, 4H), 1,30 (m, 2H), 1,45 (s, 20H), 1,6 (m, 6H), 2,0 (m, 1H), 2,4 (t, 2H), 2,65 (bt, 4H), 3,4 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,7 (m, 1H), 4,0 (q, 2H), 4,05 (bs, 4H), 5,9 (d, 1H), 6,5 (m, 2H), 7,5 (t, 2H), 7,6 (d, 1H), 7,85 (d, 1H)

61) 4-[(10S)-3-{2-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]éthyl}-13-(7,7-diméthyl-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-yl)-10-(éthoxycarbonyl)-4,7,12,12-tétraoxo-12λ^6-thia-5,8,11-triazatridec-1-yl]tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 89)

En suivant le mode opératoire décrit pour le composé 29, à partir du chlorhydrate de (2S)-3-amino-2-({[(7,7-diméthyl-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-yl)méthyl]sulfonyl}amino)propanoate d'éthyle et du composé 4.

Rendement = 78%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 0,90 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 1,05 (m, 4H), 1,20 (m, 4H), 1,30 (t, 5H), 1,45 (s, 20H), 1,55 (m, 6H), 1,95 (t, 3H), 2,05 (m, 2H), 2,15 (t, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,65 (bt, 4H), 3,00 (d, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,95 (dq, 2H), 4,05 (bs, 4H), 4,20 (q, 2H), 4,30 (m, 1H), 6,40 (t, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,70 (t, 1H).

62) Acide (2R)-3-({2-[(4-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-2-{2-[1-(tert-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]éthyl}butanoyl)amino]acétyl}amino)-2-[(2-naphtylsulfonyl)amino]propanoïque (composé 90)

A une solution d'acide 2-[(4-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-2-{2-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]éthyl}butanoyl)amino]acétique (composé 4) (10,8 g, 20 mmol) dans 200 ml de THF et de N-méthylmorpholine (5 g, 49,5

mmol), on ajoute du chloroformiate d'isobutyle (3,3 g, 24,2 mmol) à température ambiante. On obtient une suspension. Après 20 minutes d'agitation, on additionne, à 0°C, un mélange d'acide (2R)-3-amino-2-[(2-naphtylsulfonyl)amino]propanoïque (8 g, 25 mmol) et de l'eau (80 ml). L'agitation est maintenue à 0~5°C pendant 30 minutes puis à température ambiante pendant 18 heures. On évapore le THF et acidifie la solution aqueuse à pH 2 avec de l'acide chlorhydrique 1N. On extrait à l'éther. Les extraits sont lavés à l'eau, séchés sur sulfate de sodium, évaporés pour donner le produit brut qui est purifié par flash-chromatographie (dichlorométhane/méthanol/acide acétique, 10/0,5/0,5) pour donner 8,3 g d'un solide beige.

Rendement = 51%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1,0 (m, 4H), 1,15 (m, 4H), 1,25 (m, 2H), 1,4 (s, 20H), 1,55 (bd, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,6 (bq, 4H), 3,6 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,8~4,1 (m, 7H), 6,6 (d, 1H), 6,95 (bt, 1H), 7,25 (bt, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,85 (t, 2H), 7,95 (t, 2H), 8,45 (s, 1H).

D - Préparation des composés de formule Ib selon la voie a_2: réaction d'un acide de formule IV avec une amine de formule V

63) 4-[5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-({[2-({3-éthoxy-2-[(2-naphtylsulfonyl)amino]-3-oxopropyl}amino)-2-oxo-1-phényléthyl]amino}carbonyl)pentyl]tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 91)

A une solution du fluorure de 4-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-2-{2-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]éthyl}butanoyle (ref. la synthèse B-1) (1,55 g, 3 mmol) dans 50 ml de dichlorométhane, on ajoute du chlorhydrate de 3-[(2-amino-2-phényléthanoyl)amino]-2-[(2-naphtylsulfonyl)amino]propanoate d'éthyle (1,7 g, 3 mmol) et de la diisopropyléthylamine (0,8 g, 6,2 mmol) à température ambiante. Après 3 heures d'agitation, on ajoute de l'eau. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium, évaporée pour donner le produit brut qui est

purifié par flash-chromatographie (dichlorométhane/méthanol 20/1) pour donner 1,2 g d'un solide blanc.

Rendement = 44%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 0,95 (m, 3H), 1,00 (m, 4H), 1,20 (m, 4H), 1,40 (m, 2H), 1,47 (s, 20H), 1,60 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,60 (bd, 4H), 3,50 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,99 (m, 4H), 5,45 (m, 1H), 5,75 (dd, 1H), 6,40 (dt, 1H), 6,85 (dd, 1H), 7,35 (m, 5H), 7,52 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,95 (m, 3H), 8,37 (d, 1H).

Cette méthode a été utilisée pour préparer le composé suivant :

64) 4-[5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-3-({[2-({3-éthoxy-2-[(2-naphtylsulfonyl)amino]-3-oxopropyl}amino)-1-méthyl-2-oxoéthyl]amino}carbonyl)pentyl]tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 92)

Produit de départ : le chlorhydrate 3-[(2-aminopropanoyl)amino]-2-[(2-naphtylsulfonyl)amino]propanoate d'éthyle

Rendement = 71%

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ 0,95 (t, 3H), 1,05 (m, 4H), 1,20 (m, 4H), 1,30 (d, 5H), 1,45 (s, 20H), 1,60 (m, 6H), 2,00 (m, 1H), 2,65 (bs, 4H), 3,50 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 4,08 (m, 4H), 4,50 (m, 1H), 6,10 (bd, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,00 (d, 2H), 8,40 (s, 1H).

EXEMPLE 1 :

Dichlorhydrate du 3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}propanoate d'éthyle (CRL42725)

Le 4-{3-{[1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-éthoxy-3-oxopropyl]amino}-2-oxoéthyl)amino]carbonyl}-5-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]pentyl} tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 9) (3,3 g, 4,35 mmol) est solubilisé dans 5 ml de dioxane, ensuite 10 ml d'une solution de dioxane-acide chlorhydrique 4 N sont ajoutés. On maintient l'agitation à température ambiante pendant 20 minutes puis décante le dioxane. On

rajoute de l'éther et décante à nouveau puis évapore à sec. Une poudre blanche est obtenue qui est solubilisée dans environ 150 ml d'eau puis filtrée, le filtrat est lyophilisé pour donner 2,4 g d'un solide blanc.

Rendement = 87%

MS (ES) : *m/z* 559 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, CD_3OD) : δ 1,1 (m, 7H), 1,25 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,75 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (m, 6H), 3,2 (m, 4H), 3,62 (m, 2H), 4,0 (q, 2H), 5,12 (q, 1H), 6,0 (s, 2H), 6,8 (dd, 2H), 6,95 (s, 1H), 8,1 (t, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,8 (bs, 2H), 9,1 (bs, 2H).

La méthode décrite dans l'exemple 1 a été utilisée pour préparer les composés suivants :

EXEMPLE 2 :

Dichlorhydrate du 3-[3-(2-éthoxy-2-oxoéthoxy)phényl]-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino) acétyl]amino} propanoate d'éthyle (CRL42640)

Produit de départ : le composé 13

Rendement = 92%

^{1}H-RMN (400MHz, CD_3OD) : δ 1,3 (t, 3H), 1,45 (m, 13H), 1,7 (m, 4H), 1,95 (m, 4H), 2,35 (m, 1H), 3,0 (m, 6H), 3,4 (m, 4H), 3,75 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 4,18 (q, 2H), 4,35 (q, 2H), 4,8 (s, 2H), 5,42 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,35 (t, 1H).

EXEMPLE 3 :

Dichlorhydrate du 3-[3-(3-méthoxyphényl)]-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}propanoate d'éthyle (CRL42661)

Produit de départ : le composé 14

Rendement = 93%

^{1}H-RMN (400MHz, CD_3OD) : δ 1,3 (t, 3H), 1,5 (m, 17H), 2,0 (m, 4H), 2,33 (m, 1H), 3,0 (m, 6H), 3,4 (m, 4H), 3,9 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 4,2 (m, 2H), 5,42 (t, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,05 (bs, 2H), 7,32 (t, 1H).

EXEMPLE 4 :

Dichlorhydrate de (2S)-2-[(2-naphtylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino) acétyl]amino}propanoate d'éthyle (CRL42968)

Produit de départ : le composé 41

Rendement = 100%

$[\alpha]_D$ -16,5 (C = 0,97, H_2O)

MS (ES) : *m/z* 644 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 0,85 (t, 3H), 1,1 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,2 (m, 5H), 3,3 (m, 1H), 3,6 (m, 4H), 3,95 (m, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,8 (d, 1H), 8,0~8,2 (m, 5H), 8,4 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,85 (bd, 2H), 9,1 (bd, 2H).

EXEMPLE 5

Dichlorhydrate de l'acide 3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}propanoïque (CRL42630)

A une solution de 4-{3-{[1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-éthoxy-3-oxopropyl]amino}-2-oxoéthyl)amino]carbonyl}-5-*[1-(tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]pentyl}tétrahydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de *tert*-butyle (composé 9) (7,6 g, 10 mmol) dans 80 ml de tétrahydrofuranne et 20 ml d'eau, on ajoute 1 g (23,8 mmol) d' hydroxyde de lithium monohydraté. Après 4 heures à température ambiante, le solvant organique est évaporé. On ajoute de l'eau, acidifie à pH 2, puis extrait à l'acétate d'éthyle. Les extraits sont lavés à l'eau, séchés sur sulfate de sodium. Le filtrat est évaporé pour donner 6,3 g d'acide.

L'acide ainsi obtenu est solubilisé dans 10 ml d'acétate d'éthyle, puis on ajoute 50 ml d'une solution d'acétate d'éthyle-acide chlorhydrique 3 N. L'agitation est maintenue pendant 30 minutes à température ambiante. Le mélange est décanté. Après addition d'eau (environ 200 ml), puis lyophilisation, 4,7g d'un solide blanc sont obtenus.

Rendement = 78%

MS (ES) : *m/z* 531 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, CD_3OD) : δ 1,5 (m, 12H), 1,95 (m, 4H), 2,25 (m, 1H), 2,75 (bs, 2H), 2,9 (m, 4H), 3,3 (m, 4H), 3,85 (s, 2H), 5,29 (bs, 1H), 5,95 (s, 2H), 6,8 (d, 2H), 6,85 (m, 3H).

La méthode décrite dans l'exemple 5 a été utilisée pour préparer les composés suivants :

EXEMPLE 6 :

Dichlorhydrate de l'acide 3-(4-isopropylphényl)-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}propanoïque (CRL42548)

Produit de départ : le composé 10

Rendement = 98%

MS-CI : *m/z* 529 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, CD_3OD) : δ 1,5 (m, 16H), 1,65 (m, 4H), 1,95 (m, 5H), 2,35 (m, 1H), 3,0 (m, 6H), 3,4 (m, 4H), 3,95 (m, 2H), 5,4 (t, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,38 (d, 2H).

EXEMPLE 7 :

Dichlorhydrate de l'acide 3-(4-méthoxyphényl)-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}propanoïque (CRL42549)

Produit de départ : le composé 11

Rendement = 98%

MS-CI: *m/z* 517 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, CD_3OD) : δ 1,5 (m, 14H), 1,95 (m, 4H), 2,16 (m, 1H), 2,9 (dq, 2H), 3,0 (m, 4H), 3,4 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 5,35 (t, 1H), 6,92(d, 2H), 7,35 (d, 2H).

EXEMPLE 8 :

Dichlorhydrate de l'acide 3-(3,4-diméthoxyphényl)-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}propanoïque (CRL42590)

Produit de départ : le composé 12

Rendement = 80%

MS-CI: *m/z*: 547 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,15~1,65 (m, 14H), 1,8 (m, 4H), 2,25 (m, 1H), 2,85 (m, 6H), 3,3 (bs, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,85 (m, 2H), 5,25 (t, 1H), 6,85 (d, 2H), 6,95 (d, 1H).

EXEMPLE 9 :

Dichlorhydrate de l'acide 3-[(3-carboxyméthoxy)phényl]-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque (CRL42639)

Produit de départ : le composé 13

Rendement = 79%

^{1}H-RMN (400MHz, CD_3OD) : δ 1,2~1,65 (m, 14H), 1,85 (m, 4H), 2,25 (m, 1H), 2,7~3,0 (m, 6H), 3,3 (bs, 4H), 3,78 (d, 2H), 4,68 (s, 2H), 5,3 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,25 (t, 1H).

EXEMPLE 10 :

Dichlorhydrate de l'acide 3-(3-méthoxyphényl)-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}propanoïque (CRL42660)

Produit de départ : le composé 14

Rendement = 81%

MS (ES) : *m/z* 517 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, CD_3OD) : δ 1,4 (m, 8H), 1,55 (m, 2H), 1,68 (m, 4H), 1,95 (bs, 4H), 2,3 (m, 1H), 2,9 (dd, 2H), 3,0 (m, 4H), 3,4 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 5,4 (m, 1H), 6,9 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,3 (t, 1H).

EXEMPLE 11 :

Dichlorhydrate de l'acide 3-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque (CRL42718)

Produit de départ : le composé 15

Rendement = 84%

MS (ES) : *m/z* 545 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6 + D_2O) : δ 1,1 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,6 (t, 2H), 2,75 (m, 4H), 3,15 (bd, 4H), 3,7 (s, 2H), 4,05 (s, 4H), 5,05 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,78 (d, 2H).

EXEMPLE 12 :

Trichlorhydrate de l'acide 3-(3-pyridinyl)-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}propanoïque (CRL42722)

Produit de départ : le composé 16

Rendement = 95%

MS (ES) : *m/z* 488 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,1 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,65 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,85 (m, 4H), 2,9 (bd, 2H), 3,15 (m, 4H), 3,7 (m, 2H), 5,25 (m, 1H), 8,1 (bs, 1H), 8,25 (bs, 2H), 8,65 (d, 1H), 8,85 (bs, 1H), 8,95 (m, 4H), 9,2 (bs, 2H).

EXEMPLE 13 :

Dichlorhydrate de l'acide 3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}propanoïque (CRL43040)

Produit de départ : le composé 17

Rendement = 100%

MS (ES) : *m/z* 411 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,75 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,35 (t, 2H), 2,75 (bq, 4H), 3,15 (bd, 4H), 3,25 (q, 2H), 3,65 (d, 2H), 7,9 (t, 1H), 8,15 (t, 1H), 8,85 (bq, 2H), 9,15 (bd, 2H).

EXEMPLE 14 :

Dichlorhydrate de l'acide 3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}butanoïque (CRL43041)

Produit de départ : le composé 18

Rendement = 100%

MS (ES) : *m/z* 425 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,1 (d, 3H), 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,25 (q, 1H), 2,45 (q, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,15 (bd, 4H), 3,6 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,1 (t, 1H), 8,8 (bq, 2H), 9,1 (bd, 2H).

EXEMPLE 15 :

Dichlorhydrate de l'acide 5-phényl-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}pentanoique (CRL43042)

Produit de départ : le composé 19

Rendement = 100%

MS (ES) : *m/z* 515 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,15 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,75 (m, 6H), 2,2 (m, 1H), 2,4 (m, 2H), 2,5 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,15 (bd, 4H), 3,7 (bq, 2H), 4,05 (m, 1H), 7,2 (m, 3H), 7,25 (t, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,2 (t, 1H), 8,8 (bs, 2H), 9,15 (bd, 2H).

EXEMPLE 16 :

Dichlorhydrate de l'acide (3S)-4-(1-adamantylamino)-4-oxo-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} butanoïque (CRL42592)

Produit de départ : le composé 20

Rendement = 94%

MS (ES) : *m/z* 588 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, CD_3OD) : δ 1,25 (m, 10H), 1,5 (m, 4H), 1,6 (s, 6H), 1,82 (bd, 4H), 1,9 (bs, 9H), 2,2 (m, 1H), 2,6 (m, 2H), 2,86 (bt, 4H), 3,25 (bd, 4H), 3,7 (d, 2H), 4,5 (t, 1H).

EXEMPLE 17 :

Dichlorhydrate de l'acide (3S)-4-{[2-(1H-indol-4-yl)éthyl]amino}-4-oxo-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} butanoïque (CRL42678)

Produit de départ : le composé 21

Rendement = 100%

MS (ES) : *m/z* 597 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,75 (m, 4H), 2,2 (m, 1H), 2,55 (m, 2H), 2,75 (m, 6H), 3,15 (m, 4H), 3,35 (m, 2H), 3,75 (bs, 2H), 4,6 (m, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,2 (bs, 2H), 8,9 (bs, 2H), 9,2 (bs, 2H), 10,9 (bs, 1H).

EXEMPLE 18 :

Dichlorhydrate de l'acide (3S)-4-[(4-méthoxyphényl)éthylamino]-4-oxo-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} butanoïque (CRL42694)

Produit de départ : le composé 22

Rendement = 97%

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,15 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,8 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,5 (m, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,75 (bd, 4H), 3,15 (bd, 6H), 3,7 (s, 5H), 4,55 (m, 1H), 6,85 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 8,1 (d, 1H), 8,15 (m, 2H), 8,95 (bd, 2H), 9,2 (bd, 2H).

EXEMPLE 19 :

Dichlorhydrate de l'acide (3S)-4-(3-phénylpropylamino)-4-oxo-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}butanoïque (CRL42719)

Produit de départ : le composé 23

Rendement = 100%

MS (ES) : *m/z* 572 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (m, 6H), 2,15 (m, 1H), 2,55 (m, 4H), 2,75 (bd, 4H), 3,05 (m, 2H), 3,2 (bd, 4H), 3,7 (d, 2H), 4,55 (m, 1H), 7,2 (m, 5H), 8,15 (m, 3H), 8,9 (bs, 2H), 9,15 (bs, 2H).

EXEMPLE 20 :

Dichlorhydrate de l'acide (3S)-4-[(1,3-benzodioxol-5-ylméthyl)amino]-4-oxo-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}butanoïque (CRL42720)

Produit de départ : le composé 24

Rendement = 90%

MS (ES) : *m/z* 588 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,55 (bs, 2H), 2,75 (bd, 4H), 3,15 (d, 4H), 3,7 (d, 2H), 4,15 (d, 2H), 4,6 (m, 1H), 5,95 (s, 2H), 6,7 (d, 1H), 6,8 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 8,2 (m, 2H), 8,55 (t, 1H), 8,9 (bs, 2H), 9,15 (bs, 2H).

EXEMPLE 21 :

Dichlorhydrate de l'acide (3S)-4-[(3-méthoxyphényl)amino]-4-oxo-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}butanoïque (CRL42721)

Produit de départ : le composé 25

Rendement = 100%

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,5 (m, 4H), 2,7 (m, 6H), 3,15 (m, 6H), 3,7 (s, 5H), 4,55 (m, 1H), 6,75 (s, 3H), 7,15 (t, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,2 (bs, 2H), 8,9 (bs, 2H), 9,15 (bs, 2H).

EXEMPLE 22 :

Dichlorhydrate de l'acide (3S)-4-[(2-hydroxy-1,1-diméthyléthyl)amino]-4-oxo-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}butanoïque (CRL42726)

Produit de départ : le composé 26

Rendement = 100%

MS (ES) : *m/z* 526 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,1 (m, 7H), 1,25 (m, 7H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,5 (m, 2H), 2,6 (m, 1H), 2,7 (bd, 4H), 3,1 (bd, 4H), 3,3 (q, 1H), 3,7 (bs, 2H), 4,05 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 8,05~8,5 (m, 3H), 8,9 (bs, 2H), 9,15 (bs, 2H).

EXEMPLE 23 :

Dichlorhydrate de l'acide (3S)-4-[(1-isopropyl-2-méthylpropyl)amino]-4-oxo-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl] amino}butanoïque (CRL42727)

Produit de départ : le composé 27

Rendement = 89%

MS (ES) : *m/z* 552 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 0,8 (m, 9H), 1,15 (m, 11H), 1,25 (m, 4H), 1,85 (m, 6H), 2,15 (m, 1H), 2,6 (m, 1H), 2,75 (m, 4H), 3,15 (m, 4H), 3,4 (m, 4H), 3,7 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 7,3 (d, 1H), 8,3 (m, 2H), 8,95 (bs, 2H), 9,2 (bs, 2H).

EXEMPLE 24 :

Dichlorhydrate de l'acide (2S)-2-{[(benzyloxy)carboyl]amino}-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque (CRL42717)

Produit de départ : le composé 29

Rendement = 97%

$[\alpha]_D$ -8 (C = 2,2, H_2O)

MS (ES) : *m/z* 560 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,75 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,8 (bd, 4H), 3,2 (,bd, 4H), 3,3 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,7 (m, 2H), 4,1 (q, 1H), 5,05 (s, 2H), 7,35 (m, 4H), 7,55 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,9 (bs, 2H), 9,2 (bs, 2H).

EXEMPLE 25 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-[(1,3-benzodioxol-5-ylcarbonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}propanoïque (CRL42731)

Produit de départ : le composé 40

Rendement = 100%

MS (ES) : *m/z* 574 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,15 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,75 (m, 4H), 2,2 (m, 1H), 2,75 (m, 4H), 3,2 (bd, 4H), 3,48 (m, 1H), 3,65 (m, 3H), 4,45 (m, 1H), 6,1 (s, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 8,25 (bd, 2H), 8,65 (d, 1H), 8,95 (bs, 2H), 9,2 (bs, 2H).

EXEMPLE 26 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-[(phénylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}propanoïque (CRL42724)

Produit de départ : le composé 39

Rendement = 95%

MS-CI : *m/z* 566 $(M)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,15 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,75 (m, 4H), 2,2 (m, 1H), 2,75 (m, 4H), 3,15 (bd, 4H), 3,25 (m, 1H), 3,5 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,8 (m, 2H), 8,05 (bd, 2H), 8,25 (d, 1H), 9,0 (bd, 2H), 9,25 (bd, 2H).

EXEMPLE 27 :

Dichlorhydrate de l'acide (2S)-2-[(2-naphtylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque (CRL42796)

Produit de départ : le composé 41

Rendement = 91%

$[\alpha]_D$ -10,1 (C = 0,86, H_2O)

MS (ES) : *m/z* 616 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,1 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,7 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bd, 4H), 3,2 (bd, 5H), 3,4 (m, 1H), 3,55 (dq, 2H), 3,95 (q, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,8 (d, 1H), 8,0 (m, 3H), 8,15 (dd, 2H), 8,35 (d, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,7 (bs, 2H), 8,95 (bd, 2H).

EXEMPLE 28 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-{[(4-propylphényl)sulfonyl]amino}-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque (CRL42811)

Produit de départ : le composé 42

Rendement = 94%

MS (ES) : *m/z* 608 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 0,85 (t, 3H), 1,15 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,35 (m, 4H), 1,6 (q, 2H), 1,7 (m, 4H), 2,1 (m, 1H), 2,65 (t, 2H), 2,75 (m, 4H), 3,15 (m, 4H), 3,25 (m,1H), 3,5 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 8,0 (t, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,8 (bd, 2H), 9,05 (bd, 2H).

EXEMPLE 29 :

Dichlorhydrate de l'acide (3S)-4-oxo-4-(4-benzylpipéridino)-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}-butanoïque (CRL42591)

Produit de départ : le composé 28

Rendement = 89%

MS (ES) : *m/z* 612 $(M + H)^+$

1H-RMN(400Mhz, CD_3OD) : δ 1,3-1,6 (m, 12H), 1,9 (m, 6H), 2,26 (m, 1H), 2,55 (m, 4H), 2,92 (m, 6H), 3,45 (m, 6H), 3,85 (bd, 2H), 4 (bt, 1H), 4,4 (bd, 1H), 5,2 (bs, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,25 (t, 2H).

EXEMPLE 30 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-[([1,1'biphényl]-4-ylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}propanoïque (CRL 42913)

Produit de départ : le composé 43

Rendement = 96%

MS (ES) : *m/z* 642 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,15 (m, 4H), 1,30 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,75 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,20 (bd, 5H), 3,40 (m, 1H), 3,60 (dq, 2H), 3,9 (m, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,5 (t, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,85 (s, 4H), 8,05 (bs, 2H), 8,3 (d, 1H), 8,9 (bq, 2H), 9,15 (bd, 2H).

EXEMPLE 31 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-[(1-naphtylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque (CRL42914)

Produit de départ : le composé 44

Rendement = 96%

MS (ES) : *m/z* 616 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,05 (m, 4H), 1,2 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,1 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,15 (bd, 5H), 3,3 (m, 1H), 3,45 (dq, 2H), 3,85 (q, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,95 (m, 2H), 8,05 (d, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,5 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,75 (bs, 2H), 9,0 (bd, 2H).

EXEMPLE 32 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-({[4-(méthylsulfonyl)phényl]sulfonyl}amino)-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque (CRL42969)

Produit de départ : le composé 45

Rendement = 91%

MS (ES) : *m/z* 644 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,1 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,1 (m, 1H), 2,7 (bq, 4H), 3,15 (bd, 5H), 3,25 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 3,55 (dq, 2H), 3,9 (m, 1H), 7,95~8,1 (m, 6H), 8,55 (d, 1H), 8,8 (bq, 2H), 9,05 (bd, 2H).

EXEMPLE 33 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-[(2-thiénylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque (CRL 42985)

Produit de départ : le composé 46

Rendement = 97%

MS (ES) : *m/z* 572 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,05 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,7 (bq, 4H), 3,15 (bd, 5H), 3,35 (m, 1H), 3,55 (dq, 2H), 3,85 (q, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,5 (t, 1H), 7,9 (t, 1H), 8,0 (t, 1H), 8,05 (t, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,8 (bq, 2H), 9,1 (bd, 2H).

EXEMPLE 34 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-{[(4-chlorophényl)sulfonyl]amino}-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque (CRL42986)

Produit de départ : le composé 47

Rendement = 92%

MS (ES) : *m/z* 600 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 1,1 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,1 (m, 1H), 2,7 (bq, 4H), 3,15 (bd, 5H), 3,3 (m, 1H), 3,55 (dq, 2H), 3,8 (q, 1H), 7,6 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 8,05 (m, 2H), 8,35 (d, 1H), 8,85 (bq, 2H), 9,1 (bd, 2H).

EXEMPLE 35 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-{[(4-fluorophényl)sulfonyl]amino}-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque (CRL42999)

Produit de départ : le composé 48

Rendement = 97%

MS (ES) : *m/z* 584 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,75 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,2 (bd, 5H), 3,35 (m, 1H), 3,6 (dq, 2H), 3,85 (m, 1H), 7,4 (t, 2H), 7,85 (dd, 2H), 8,05 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,8 (bq, 2H), 9,1 (bd, 2H).

EXEMPLE 36 :

Dichlorhydrate de l'acide (2S)-2-{[(6-méthoxy-2-naphtyl)sulfonyl]amino}-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}propanoïque (CRL43000)

Produit de départ : le composé 49

Rendement = 90%

$[\alpha]_D$ -10 (C = 1, H_2O)

MS (ES) : *m/z* 646 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,1 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,2 (bd, 5H), 3,35 (m, 1H), 3,6 (dq, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 7,3 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,05 (m, 3H), 8,25 (d, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,8 (bq, 2H), 9,1 (bd, 2H).

EXEMPLE 37 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-[(mésitylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque (CRL43031)

Produit de départ : le composé 50

Rendement = 98%

MS (ES) : *m/z* 608 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,55 (s, 6H), 2,75 (bq, 4H), 3,2 (bd, 5H), 3,35 (m, 1H), 3,55 (dq, 2H), 3,8 (q, 1H), 7,0 (s, 2H), 8,0 (m, 3H), 8,85 (bq, 2H), 9,15 (bd, 2H).

EXEMPLE 38 :

Dichlorhydrate de l'acide (2S)-2-[(butylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}propanoïque (CRL43032)

Produit de départ : le composé 51

Rendement = 90%

$[\alpha]_D$ -10,5 (C = 1, H_2O)

MS (ES) : *m/z* 546 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 0,9 (t, 3H), 1,15 (m, 4H), 1,25~1,5 (m, 12H), 1,6~1,75 (m, 6H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,0 (m, 2H), 3,15 (bd, 4H), 3,25 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,7 (dq, 2H), 3,95 (m, 1H), 7,6 (d, 1H), 8,05 (t, 1H), 8,15 (t, 1H), 8,85 (bq, 2H), 9,1 (bd, 2H).

EXEMPLE 39 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-{[(4-méthylphényl)sulfonyl]amino}-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque (CRL43033)

Produit de départ : le composé 52

Rendement = 87%

MS (ES) : *m/z* 580 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,75 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,75 (bq, 4H), 3,15 (bd, 5H), 3,35 (m, 1H), 3,55 (dq, 2H), 3,8 (q, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,7 (d, 2H), 8,0 (t, 1H), 8,05 (t, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,8 (bq, 2H), 9,1 (bd, 2H).

EXEMPLE 40 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-{[(3-méthylphényl)sulfonyl]amino}-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque (CRL43043)

Produit de départ : le composé 53

Rendement = 99%

MS (ES) : *m/z* 580 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,1 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,1 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,7 (bq, 4H), 3,15 (bd, 5H), 3,3 (m, 1H), 3,5 (dq, 2H), 3,8 (m, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 8,0 (m, 2H), 8,15 (d, 1H), 8,8 (bq, 2H), 9,1 (bd, 2H).

EXEMPLE 41 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-[(benzylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque (CRL43055)

Produit de départ : le composé 54

Rendement = 99%

MS (ES) : *m/z* 580 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,75 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,15 (bd, 4H), 3,35 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,7 (d, 2H), 3,95 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 7,35 (m, 5H), 7,6 (d, 1H), 8,1 (t, 1H), 8,15 (t, 1H), 8,85 (bq, 2H), 9,1 (bd, 2H).

EXEMPLE 42 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-({[(E)-2-phényléthényl]sulfonyl}amino)-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque (CRL43057)

Produit de départ : le composé 55

Rendement = 100%

MS (ES) : *m/z* 592 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,75 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,15 (bd, 4H), 3,3 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,9 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,7 (m, 2H), 7,9 (d, 1H), 8,1 (m, 2H), 8,9 (bq, 2H), 9,15 (bd, 2H).

EXEMPLE 43 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-[(2-phénéthylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque (CRL43056)

Produit de départ : le composé 56

Rendement = 96%

MS (ES) : *m/z* 594 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 2,95 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,15 (bd, 5H), 3,3 (m, 2H), 3,5 (m, 1H), 3,7 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 7,3 (m, 5H), 7,8 (d, 1H), 8,1 (m, 2H), 8,9 (bq, 2H), 9,15 (bd, 2H).

EXEMPLE 44 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-({[3-(trifluorométhyl)phényl]sulfonyl}amino) 3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque (CRL43058)

Produit de départ : le composé 57

Rendement = 93%

MS (ES) : *m/z* 634 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO) : δ 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,75 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,2 (bd, 5H), 3,4 (m, 1H), 3,6 (dq, 2H), 3,95 (m, 1H), 7,85 (t, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,05 (m, 4H), 8,6 (t, 1H), 8,85 (bq, 2H), 9,1 (bd, 2H).

EXEMPLE 45 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-{[(3-nitrophényl)sulfonyl]amino}-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque (CRL43059)

Produit de départ : le composé 58

Rendement = 90%

MS (ES) : *m/z* 611 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,75 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,2 (bd, 5H), 3,35 (m, 1H), 3,6 (dq, 2H), 3,9 (m, 1H), 7,9 (t, 1H), 8,1 (m, 2H), 8,2 (d, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,85 (bq, 2H), 9,1 (bd, 2H).

EXEMPLE 46 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-{[(4-méthoxyphényl)sulfonyl]amino}-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque (CRL43060)

Produit de départ : le composé 59

Rendement = 95%

MS (ES) : *m/z* 596 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,75 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,2 (bd, 5H), 3,35 (m, 1H), 3,6 (dq, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 7,1 (d, 2H), 7,7 (d, 2H), 8,05 (m, 3H), 8,85 (bq, 2H), 9,1 (bd, 2H).

EXEMPLE 47 :

Trichlorhydrate de l'acide 2-[(8-quinolinylsulfonyl)amino] 3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque (CRL43061)

Produit de départ : le composé 60

Rendement = 100%

MS (ES) : *m/z* 617 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO) : δ 1,15 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,75 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,2 (bd, 4H), 3,35 (m, 2H), 3,55 (dq, 2H), 4,25 (m, 1H), 7,75 (m, 3H), 8,0 (t, 1H), 8,1 (t, 1H), 8,3 (m, 2H), 8,6 (d, 1H), 8,9 (bd, 2H), 9,1 (m, 1H), 9, (bd, 2H).

EXEMPLE 48 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-{[(3,5-diméthyl-4-isoxazolyl)sulfonyl]amino}-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque (CRL43068)

Produit de départ : le composé 61

Rendement = 85%

MS (ES) : *m/z* 585 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,75 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,6 (s, 3H), 2,75 (bq, 4H), 3,2 (bd, 5H), 3,4 (m, 1H), 3,6 (dq, 2H), 3,85 (m, 1H), 8,1 (t, 2H), 8,6 (d, 1H), 8,9 (bq, 2H), 9,15 (bd, 2H).

EXEMPLE 49 :

Trichlorhydrate de l'acide 2-({[5-(diméthylamino)-1-naphtyl)sulfonyl}amino)-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque (CRL43069)

Produit de départ : le composé 62

Rendement = 100%

MS (ES) : *m/z* 659 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,1 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,2 (bs, 11H), 3,35 (m, 2H), 3,5 (q, 1H), 3,9 (q, 1H), 7,75 (q, 2H), 7,9 (bs, 1H), 7,95 (t, 1H), 8,05 (t, 1H), 8,7 (dd, 2H), 8,9 (bq, 2H), 9,15 (bd, 2H).

EXEMPLE 50 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-({[2-(acétylamino)-4-méthyl-1,3-thiazol-5-yl]sulfonyl}amino)-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque (CRL43070)

Produit de départ : le composé 63

Rendement = 100%

MS (ES) : *m/z* 644 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,75 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,2 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,8 (bq, 4H), 3,2 (bd, 5H), 3,4 (m, 1H), 3,6 (dq, 2H), 3,9 (m, 1H), 8,1 (m, 2H), 8,45 (d, 1H), 8,85 (bq, 2H), 9,1 (bd, 2H).

EXEMPLE 51 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-{[(3-chloropropyl)sulfonyl]amino}-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque (CRL43078)

Produit de départ : le composé 64

Rendement = 100%

MS (ES) : *m/z* 566 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,15 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,75 (bd, 4H), 2,15 (m, 3H), 2,75 (bq, 4H), 3,15 (m, 7H), 3,45 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,75 (t, 2H), 3,95 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,1 (m, 2H), 8,8 (bq, 2H), 9,1 (bd, 2H).

EXEMPLE 52 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-{[(4-méthoxy-1-naphtyl)sulfonyl]amino}-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}propanoïque (CRL43079)

Produit de départ : le composé 65

Rendement = 95%

MS (ES) : *m/z* 646 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,1 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,15 (bd, 5H), 3,3 (m, 1H), 3,45 (dq, 2H), 3,8 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 7,1 (d, 2H), 7,60(t, 1H), 7,7 (t, 1H), 7,9 (t, 1H), 8,0 (t, 1H), 8,1 (d, 2H), 8,3 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,6 (d, 1H), 8,85 (bs, 2H), 9,1 (bs, 2H).

EXEMPLE 53 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-{[(6,7-diméthoxy-2-naphtyl)sulfonyl]amino}-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}propanoïque (CRL43080)

Produit de départ : le composé 66

Rendement = 86%

MS (ES) : *m/z* 676 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,75 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,15 (bd, 5H), 3,35 (m, 1H), 3,55 (dq, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 8,05 (bs, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,85 (bq, 2H), 9,1 (bd, 2H).

EXEMPLE 54 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-{[(2,4-diméthyl-1,3-thiazol-5-yl)sulfonyl]amino}-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque (CRL43120)

Produit de départ : le composé 67

Rendement = 94%

MS (ES) : *m/z* 601 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,75 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,75 (bq, 4H), 3,2 (bd, 5H), 3,4 (m, 1H), 3,6 (dq, 2H), 3,9 (q, 1H), 8,1 (m, 2H), 8,7 (d, 1H), 8,9 (bq, 2H), 9,15 (bd, 2H).

EXEMPLE 55 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-{[(3,5-diméthyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl]amino}-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque (CRL43121)

Produit de départ : le composé 68

Rendement = 98%

MS (ES) : *m/z* 584 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,15 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,3 (s, 6H), 2,75 (bq, 4H), 3,15 (bd, 5H), 3,3 (m, 1H), 3,6 (dq, 2H), 3,75 (m, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,0 (bt, 1H), 8,1 (bt, 1H), 8,8 (bq, 2H), 9,15 (bd, 2H).

EXEMPLE 56 :

Trichlorhydrate de l'acide 2-[(3-pyridinylsulfonyl)amino] 3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque (CRL43122)

Produit de départ : le composé 69

Rendement = 69%

MS (ES) : *m/z* 567 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO) : δ 1,1 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bd, 4H), 3,15 (bd, 5H), 3,45 (m, 1H), 3,55 (dq, 2H), 3,95 (q, 1H), 7,75 (t, 1H), 8,15 (bd, 2H), 8,35 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,9 (bd, 1H), 8,95 (bd, 2H), 9,0 (s, 1H), 9,2 (bd, 2H).

EXEMPLE 57 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque (CRL43123)

Produit de départ : le composé 70

Rendement = 91%

MS (ES) : *m/z* 610 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,1 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,15 (bd, 5H), 3,3 (m, 1H), 3,6 (dq, 2H), 3,75 (m, 1H), 6,1 (d, 2H), 7,0 (d, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 8,05 (m, 3H), 8,75 (bd, 2H), 9,05 (bd,2H).

EXEMPLE 58 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque (CRL43124)

Produit de départ : le composé 71

Rendement = 91%

MS (ES) : *m/z* 624 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,1 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,15 (bd, 5H), 3,3 (m, 1H), 3,6 (dq, 2H), 3,75 (q, 1H), 4,3 (dd, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 8,05 (m, 3H), 8,85 (bq, 2H), 9,1 (bd, 2H).

EXEMPLE 59 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-[(1-benzothiophèn-2-ylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}propanoïque (CRL 43125)

Produit de départ : le composé 72

Rendement = 99%

MS (ES) : *m/z* 622 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,1 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,15 (bd, 5H), 3,3 (m, 1H) , 3,45 (dq, 2H), 3,9 (q, 1H), 7,5 (m, 2H), 8,0 (m, 2H), 8,1 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,9 (bq, 2H), 9,15 (bd, 2H).

EXEMPLE 60 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-{[(2,5-diméthyl-3-furyl)sulfonyl]amino}-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}propanoïque (CRL 43131)

Produit de départ : le composé 73

Rendement = 99%

MS (ES) : *m/z* 584 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,15 (m, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,75 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 2,75 (bq, 4H), 3,2 (bd, 5H), 3,35 (m, 1H) , 3,6 (dq, 2H), 3,8 (m, 1H), 6,2 (s, 1H), 8,05 (m, 3H), 8,8 (bq, 2H), 9,05 (bd, 2H).

EXEMPLE 61 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-{[(4-cyclohexylphényl)sulfonyl]amino}-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}propanoïque (CRL 43132)

Produit de départ : le composé 74

Rendement = 94%

MS (ES) : *m/z* 648 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,0~1,5 (m, 20H), 1,75 (m, 8H), 2,15 (m, 1H), 2,6 (bt, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,2 (bd, 5H), 3,35 (m, 1H), 3,5 (dq, 2H), 3,85 (q, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,7 (d, 2H), 7,98 (t, 1H), 8,04 (t, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,8 (bq, 2H), 9,05 (bd, 2H).

EXEMPLE 62 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-{[(4-fluoro-1-naphtyl)sulfonyl]amino}-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}propanoïque (CRL 43133)

Produit de départ : le composé 75

Rendement = 90%

MS (ES) : *m/z* 634 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,1 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,1 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,15 (bd, 5H), 3,3 (m, 1H) , 3,5 (dq, 2H), 3,85 (q, 1H), 7,5 (t, 1H), 7,8 (m, 2H), 8,0 (m, 2H), 8,15 (m, 2H), 8,65 (d, 1H), 8,7 (d, 1H), 8,8 (bq, 2H), 9,05 (bd, 2H).

EXEMPLE 63 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-{[(4-chloro-1-naphtyl)sulfonyl]amino}-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}propanoïque (CRL 43134)

Produit de départ : le composé 76

Rendement = 91%

MS (ES) : *m/z* 650 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,1 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,15 (bd, 5H), 3,35 (m, 1H) , 3,5 (dq, 2H), 3,85 (q, 1H), 7,85 (m, 3H), 8,0 (m, 2H), 8,1 (t, 1H), 8,75 (m, 4H), 9,0 (bd, 2H).

EXEMPLE 64 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-[(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-ylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}propanoïque (CRL 43142)

Produit de départ : le composé 77

Rendement = 94%

MS (ES) : *m/z* 608 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,1 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,2 (m, 7H), 3,3 (m, 1H) , 3,6 (dq, 2H), 3,75 (q, 1H), 4,65 (t, 2H), 6,9 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,05 (t, 1H), 8,10 (t, 1H), 8,85 (bq, 2H), 9,1 (bd, 2H).

EXEMPLE 65 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-({[4-(2-thiényl)phényl]sulfonyl}amino) 3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque (CRL 43143)

Produit de départ : le composé 78

Rendement = 66%

MS (ES) : *m/z* 648 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,1 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,35 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,1 (bd, 5H), 3,3 (m, 1H) , 3,55 (dq, 2H), 3,85 (m, 1H), 7,2 (bs, 1H), 7,65 (bs, 2H), 7,75 (dd, 4H), 8,05 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,85 (bq, 2H), 9,1 (bd, 2H).

EXEMPLE 66 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-({[2-(2-thiényl)phényl]sulfonyl}amino) 3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque (CRL 43144)

Produit de départ : le composé 79

Rendement = 97%

MS (ES) : *m/z* 648 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,1 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,1 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,15 (bd, 4H), 3,3 (m, 1H) , 3,35 (m, 1H), 3,65 (dq, 2H), 3,8 (q, 1H), 7,1 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,5 (d, 2H), 7,6 (m, 3H), 7,85 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,1 (m, 2H), 8,8 (bq, 2H), 9,1 (bd, 2H).

EXEMPLE 67 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-({[4-(2-furyl)phényl]sulfonyl}amino)-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}propanoïque (CRL 43146)

Produit de départ : le composé 80

Rendement = 84%

MS (ES) : *m/z* 632 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,1 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,75 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,2 (bd, 5H), 3,35 (m, 1H), 3,6 (dq, 2H), 3,85 (q, 1H), 6,7 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,8 (d, 2H), 7,85 (m, 3H), 8,1 (m, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,85 (bq, 2H), 9,1 (bd, 2H).

EXEMPLE 68 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-[(1-benzofuran-2-ylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}propanoïque (CRL 43147)

Produit de départ : le composé 81

Rendement = 94%

MS (ES) : *m/z* 606 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,1 (m, 4H), 1,2 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,75 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,15 (bd, 5H), 3,5 (m, 1H) , 3,55 (dq, 2H), 4,05 (m, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,7 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,05 (bs, 2H), 8,8 (bd, 3H), 9,1 (bd, 2H).

EXEMPLE 69 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-{[(2-naphtylméthyl)sulfonyl]amino}-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}-propanoïque (CRL 43158)

Produit de départ : le composé 82

Rendement = 88%

MS (ES) : *m/z* 630 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,2 (m, 7H), 1,45 (m, 4H), 1,7 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,1 (bd, 4H), 3,4 (m, 2H), 3,7 (d, 2H), 4,05 (q, 1H), 4,5 (s, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,95 (m, 4H), 8,05 (t, 1H), 8,1 (t, 1H), 8,6 (bq, 2H), 8,85 (bd, 2H).

EXEMPLE 70 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-[(2,3-dihydro-1H-indèn-5-ylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}propanoïque (CRL 43159)

Produit de départ : le composé 83

Rendement = 94%

MS (ES) : *m/z* 606 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,15 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,05 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 2,9 (t, 4H), 3,15 (bd, 5H), 3,35 (m, 1H), 3,5 (dq, 2H), 3,8 (q, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,0 (m, 4H), 8,75 (bq, 2H), 9,0 (bd, 2H).

EXEMPLE 71 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-{[(5-phényl-2-thiényl))sulfonyl]amino}-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}propanoïque (CRL 43160)

Produit de départ : le composé 84

Rendement = 97%

MS (ES) : *m/z* 648 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,1 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,15 (bd, 5H), 3,4 (m, 1H), 3,6 (dq, 2H), 3,95 (q, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,55 (s, 2H), 7,75 (d, 2H), 8,05 (bs, 2H), 8,55 (d, 1H), 8,85 (bq, 2H), 9,1 (bd, 2H).

EXEMPLE 72 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-[(5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthalenylsulfonyl)amino]3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque (CRL 43161)

Produit de départ : le composé 85

Rendement = 97%

MS (ES) : *m/z* 620 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,1 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,75 (bs, 8H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bs, 8H), 3,2 (bd, 5H), 3,35 (m, 1H), 3,55 (dq, 2H), 3,8 (q, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 8,0 (m, 3H), 8,75 (bq, 2H), 9,0 (bd, 2H).

EXEMPLE 73 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-{[(E)-1-pentènylsulfonyl]amino}-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque (CRL43176)

Produit de départ : le composé 86

Rendement = 93%

MS (ES) : *m/z* 558 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 0,9 (t, 3H), 1,15 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,45 (m, 6H), 1,75 (bd, 4H), 2,15 (q, 3H), 2,75 (bq, 4H), 3,2 (bd, 5H), 3,4~3,75 (m, 4H), 6,3 (d, 1H), 6,5 (dt, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,0 (t, 1H), 8,1 (t, 1H), 8,75 (bq, 2H), 9,0 (bd, 2H).

EXEMPLE 74 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-[(cyclohexylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}propanoïque (CRL43190)

Produit de départ : le composé 30

Rendement = 93%

MS (ES) : *m/z* 572 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,05~1,40 (m, 15H), 1,45 (m, 4H), 1,60 (bd, 1H), 1,75 (m, 6H), 2,0~2,25 (m, 3H), 2,75 (bq, 4H), 2,85 (m, 1H), 3,15 (bd, 4H), 3,25 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 7,5 (d, 1H), 8,10 (m, 2H), 8,85 (bd, 2H), 9,1 (bd, 2H).

EXEMPLE 75 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-[(isopropylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}propanoïque (CRL43191)

Produit de départ : le composé 31

Rendement = 97%

MS (ES) : *m/z* 532 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,1~1,35 (m, 16H), 1,45 (m, 4H), 1,75 (bd, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,1 (m, 1H), 3,2 (bd, 4H), 3,3 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 7,5 (d, 1H), 8,05 (t, 1H), 8,10 (t, 1H), 8,8 (bq, 2H), 9,05 (bd, 2H).

EXEMPLE 76 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-[(1,3-benzothiazol-2-ylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}propanoïque (CRL43194)

Produit de départ : le composé 32

Rendement = 98%

MS (ES) : *m/z* 623 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,15 (m, 4H), 1,30 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,70 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bd, 4H), 3,15 (bd, 4H), 3,25 (m, 1H), 3,60 (m, 3H), 4,20 (q, 1H), 7,70 (m, 2H), 8,05 (bd, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,90 (bd, 2H), 9,20 (bd, 2H), 9,25 (d, 1H).

EXEMPLE 77 :

Dichlorhydrate de l'acide (2S)-2-{[(benzyloxy)carboyl]amino}-3-{[3-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)propanoyl]amino}propanoïque (CRL43022)

Produit de départ : le composé 33

Rendement = 88%

MS (ES) : *m/z* 574 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,10 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,75 (bd, 4H), 2,05 (m, 1H), 2,25 (t, 2H), 2,75 (bq, 4H), 3,15 (bd, 6H), 3,3 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 4,1 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 7,35 (s, 5H), 7,55 (d, 1H), 7,95 (t, 1H), 8,15 (t, 1H), 8,95 (bq, 2H), 9,15 (bs, 2H).

EXEMPLE 78 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-[(2-naphtylsulfonyl)amino]-3-{[3-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)propanoyl]amino}propanoïque (CRL43021)

Produit de départ : le composé 87

Rendement = 84%

MS (ES) : *m/z* 630 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,05 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,40 (m, 4H), 1,75 (bd, 4H), 2,05 (m, 3H), 2,75 (bq, 4H), 3,15 (m, 7H), 3,3 (m, 1H), 3,95 (q, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,8 (d, 1H), 7,9 (t, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,1 (m, 3H), 8,3 (d, 1H), 8,4 (s, 1H), 9,0 (bd, 2H), 9,25 (bd, 2H).

EXEMPLE 79 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-[(phénylsulfonyl)amino]-3-{[3-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)propanoyl]amino}propanoïque (CRL43145)

Produit de départ : le composé 88

Rendement = 86%

MS (ES) : *m/z* 580 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,05 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,40 (m, 4H), 1,70 (bd, 4H), 2,05 (m, 1H), 2,1 (q, 2H), 2,75 (bq, 4H), 3,15 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,85 (q, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,8 (d, 1H), 7,9 (t, 1H), 8,1 (t, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,9 (bd, 2H), 9,10 (bd, 2H).

EXEMPLE 80 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-[(2-naphtylsulfonyl)amino]-3-{[3-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)butanoyl]amino} propanoïque (CRL43195)

Produit de départ : le composé 34

Rendement = 100%

MS (ES) : *m/z* 644 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 0,9 (d, 3H), 1,05 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,40 (m, 4H), 1,70 (m, 4H), 1,95 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,15 (dd, 1H), 2,75 (bq, 4H), 3,05 (m, 1H), 3,20 (bd, 4H), 3,35 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 7,70 (m, 3H), 7,8 (d, 1H), 8,05 (m, 2H), 8,10 (dd, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,75 (bt, 2H), 9,0 (bd, 2H).

EXEMPLE 81:

Dichlorhydrate de l'acide 2-[(2-naphtylsulfonyl)amino]-3-{[3-phényl-3-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)butanoyl]amino} propanoïque (CRL43196)

Produit de départ : le composé 35

Rendement = 87%

MS (ES) : *m/z* 706 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 1,00 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,40 (m, 4H), 1,65 (dd, 4H), 2,10 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,75 (bd, 4H), 3,00 (m, 1H), 3,10 (bs, 4H), 3,25 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,98 (q, 1H), 7,25 (m, 5H), 7,65 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 8,00 (t, 1H), 8,10 (m, 3H), 8,30 (t, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,75 (bt, 2H), 9,05 (bt, 2H).

EXEMPLE 82 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-[(2-naphtylsulfonyl)amino]-3-{[((3R)-1-{4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}hexahydro-3-pyridinyl)carbonyl]amino} propanoïque (CRL43197)

Produit de départ : le composé 36

Rendement = 93%

MS (ES) : *m/z* 670 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 1,05 (m, 4H), 1,25~1,60 (m, 14H), 1,73 (bt, 4H), 2,00 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,75 (m, 6H), 3,10 (m, 5H), 3,35 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 4,30 (dd, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 8,10 (m, 3H), 8,40 (m, 2H), 8,85~9,25 (m, 4H).

EXEMPLE 83 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-[(2-naphtylsulfonyl)amino]-3-{[2-phényl-2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)éthanoyl]amino} propanoïque (CRL43210)

Produit de départ : le composé 91

Rendement = 94%

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (m, 1H), 1,0~1,5 (m, 13H), 1,60 (bd, 2H), 1,70 (bd, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,70 (m, 4H), 3,15 (m, 5H), 3,25 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 5,50 (t, 1H), 7,25 (m, 5H), 7,65 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,30 (q, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,50 (t, 2H), 8,75 (bs, 2H), 9,00 (bs, 2H).

EXEMPLE 84 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-[(2-naphtylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)propanoyl]amino} propanoïque (CRL43214)

Produit de départ : le composé 92

Rendement = 89%

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 1,00 (d, 3H), 1,08 (m, 4H), 1,27 (m, 6H), 1,42 (m, 4H), 1,70 (bd, 4H), 2,12 (m, 1H), 2,73 (bd, 4H), 3,00 (m, 1H), 3,20 (bs, 4H),

3,48 (m, 1H), 3,89 (q, 1H), 4,18 (t, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,06 (d, 2H), 8,15 (q, 2H), 8,35 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,85 (m, 2H), 9,10 (bs, 2H).

EXEMPLE 85 :

Dichlorhydrate de l'acide 2-({[(7,7-diméthyl-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-yl)méthyl]sulfonyl}amino)-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}propanoïque CRL43215)

Produit de départ : le composé 89

Rendement = 90%

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 0,80 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,15 (m, 4H), 1,30 (m, 6H), 1,45 (m, 6H), 1,75 (bd, 4H), 1,90 (m, 2H), 2,05 (t, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 2,75 (bq, 4H), 3,05 (d, 1H), 3,20 (bd, 4H), 3,30 (m, 1H), 3,35 (d, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,70 (dq, 2H), 4,00 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,10 (m, 2H), 8,85 (bs, 2H), 9,10 (bs, 2H).

EXEMPLE 86 :

Dichlorhydrate de l'acide (2R)-2-[(2-naphtylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque (CRL42956)

L'acide (2R)-3-({2-[(4-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]-2-{2-[1-(tert-butoxycarbonyl)-4-pipéridinyl]éthyl}butanoyl)amino]acétyl}amino)-2-[(2-naphtylsulfonyl)amino]propanoïque (composé 90) (8 g, 9,8 mmol) est solubilisé dans 30 ml d'acétate d'éthyle ; puis 150 ml d'acétate d'éthyle-acide chlorhydrique 3 N sont ajoutés à température ambiante. L'agitation est maintenue pendant 40 minutes puis de l'acétate d'éthyle est ajouté. Une poudre blanche est obtenue par sèchage sous vide. Après addition de 500 ml d'eau, on obtient 5,92 g d'un solide blanc par lyophilisation.

Rendement = 98 %

$[\alpha]_D$ + 9,5 (C = 0,15, H_2O)

MS (ES) : *m/z* 616 $(M + H)^+$

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1,1 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,45 (m, 4H), 1,7 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (bd, 4H), 3,2 (bd, 5H), 3,4 (m, 1H), 3,55 (dq, 2H), 3,95 (q,

1H), 7,7 (m, 2H), 7,8 (d, 1H), 8,0 (m, 3H), 8,15 (dd, 2H), 8,35 (d, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,7 (bs, 2H), 8,95 (bd, 2H).

L'étude de l'activité inhibitrice de l'agrégation plaquettaire des composés de formule I a été réalisée *in vitro*, c'est-à-dire par contact direct de solution de concentrations variables des composés avec des plaquettes fraîchement séparées d'un échantillon de sang total, prélevé dans des conditions standardisées, chez des animaux de laboratoire (cobaye) et chez des sujets humains en bonne santé n'ayant pas reçu de substances ou de médicaments pouvant interférer avec la coagulation du sang. L'activité anti-agrégante plaquettaire a été également étudiée *ex vivo/vitro*, c'est-à-dire après administration des substances revendiquées au cobaye pour mesurer l'intensité et la durée de l'action anti-agrégante induite par la fraction absorbée et circulant dans le sang du produit étudié.

1. Etudes pharmacologiques *in vitro*

1.1. Etudes sur plaquettes de cobaye

Du sang est prélevé par ponction intracardiaque sur des cobayes Dunkin-Hartley de sexe mâle (poids 330 g environ), à raison de 4,5 ml pour 0,5 ml de citrate trisodique (concentration de la solution aqueuse : 1,55 %) afin de prévenir toute trace de coagulation. Le plasma riche en plaquettes (PRP) est obtenu par centrifugation des tubes de sang total 15 minutes à 150 g.

Les PRP sont rassemblés en "pools". Une numération des plaquettes contenues dans ces pools est pratiquée à l'aide d'un automate d'hématologie de type Coulter ZM : si nécessaire, une dilution est réalisée afin que la concentration du plasma en plaquettes soit comprise entre 200 000 et 400 000 plaquettes/mm^3. Simultanément, d'autres échantillons de ces pools servent à préparer du plasma pauvre en plaquettes (PPP) par centrifugation à 1 500 g pendant 15 minutes.

L'étude cinétique de l'agrégation plaquettaire est réalisée par addition d'une solution de collagène (1 µg/ml) à un volume de PRP, à l'aide d'un

agrégomètre de type Chrono-log Corporation (490- D_1 ou 560 VS) qui utilise une détection optique de l'apparition du thrombus.

La détermination de la concentration inhibitrice 50 % (CI_{50}) est réalisée en additionnant à des échantillons des pools de PRP, un volume déterminé de solvant (référence contrôle) et des concentrations croissantes des composés : 1,5 $x10^{-6}$ M, 7 $x10^{-6}$ M, 1,5 $x10^{-7}$ M, 3 $x10^{-7}$ M, 7 x 10^{-7} M, 1,5 x 10^{-6} M et 7 x 10^{-5} M. Les mesures de l'inhibition de l'agrégation sont faites après 3 minutes de contact à 37°C sous agitation.

1.2 Etude sur plaquettes humaines

Chez un groupe d'une dizaine de sujets humains, d'âge homogène et en bonne santé, du sang veineux est prélevé par ponction dans une veine du pli du coude pour être recueilli dans un tube de verre contenant une solution aqueuse de citrate de sodium 0,129 M (1 volume de solution citratée pour 9 volumes de sang). Chaque tube est ensuite centrifugé une première fois à 20°C et 100 g pendant 15 minutes pour obtenir le plasma riche en plaquettes (PRP) ; après prélèvement de ce PRP, le tube est à nouveau centrifugé à 2 000 g pendant 15 minutes pour prélever cette fois le plasma pauvre en plaquettes (PPP).

Pour chaque échantillon identifié de PRP, une numération plaquettaire est réalisée à l'aide du compteur Coulter ZM. Chaque échantillon est alors utilisé pour étudier la variation de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire déclenchée par l'addition d'une solution glucose de collagène Chromo-par-Reagent de Coultronics (utilisé à la concentration de 5 µg/ml) en fonction de l'addition de concentrations croissantes de chaque composé dans une gamme couvrant l'intervalle 10^{-8} M→10^{-5} M (exemple de concentrations : 10^{-8} M, 5 x 10^{-7} M, 3 $x10^{-7}$ M, 10^{-7}M, 8 $x10^{-6}$ M, 6 $x10^{-6}$M, 4 x 10^{-6} M, 2 $x10^{-6}$M, 10^{-6}M, 5 x 10^{-6}M, 10^{-5}M). Au préalable, pour chaque composé, une solution aqueuse à 10^{-3}M est préparée. Dans chaque série de mesure, est introduit un essai contrôle destiné à vérifier l'effet éventuel des solvants (valeur référence) sur l'agrégation plaquettaire qui est mesurée après 3 minutes de contact à 37°C sous agitation.

A partir des pourcentages d'inhibition de l'agrégation plaquettaire mesurés pour chaque concentration de chaque composé, est calculée la concentration inhibitrice 50 % (CI_{50}).

2. Etude pharmacologique *ex vivo/vitro* chez le cobaye

L'évaluation de l'activité anti-agrégante plaquettaire des composés est réalisée chez les mêmes cobayes que ceux évoqués ci-dessus (souche Dunkin-Hartley). L'administration de chaque produit dans une gamme de doses qui va de 150 à 10 mg/kg et de chaque véhicule (5 ml/kg) est faite par voie gastrique (v.g.) 1h ou 2h ou 4h ou 6h ou 8h ou 12h avant le prélèvement de sang chez les cobayes mis à jeun la veille. L'allocation des traitements aux animaux est aléatoire.

Le sang est prélevé puis traité dans les mêmes conditions que celles décrites ci-dessus pour les études *in vitro*.

Les résultats de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire obtenus pour chaque concentration essayée, permettent de calculer la concentration CI_{50} de chaque produit essayé et la cinétique de l'effet inhibiteur, leur durée d'action.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau suivant :

Exemples	Composé CRL	Cl_{50} (M) *in vitro*		% d'inhibition v.g. cobaye *ex vivo*			
		Cobaye	Homme	d = 150 mg/kg		d = 10 mg/kg	
				1h	2h	1h	2h
6	42548	$1,4 \times 10^{-5}$	$2,7 \times 10^{-6}$	-9	-4	-	-
7	42549	10^{-5}		-39	0	-	-
8	42590	$3,5 \times 10^{-5}$	$1,6 \times 10^{-6}$	-10	-31	-	-
29	42591	$1,3 \times 10^{-5}$	10^{-5}	-35	-23		
16	42592	$3,5 \times 10^{-6}$	$8,5 \times 10^{-7}$	-54	-47	-5	-
5	42630	$2,0 \times 10^{-6}$	$2,8 \times 10^{-7}$	-63	-66	-15	-
9	42639	$5,0 \times 10^{-6}$	-	-53	-5	-	-
10	42660	$1,3 \times 10^{-5}$	$9,2 \times 10^{-7}$	-14	-18	-	-
17	42678	$7,4 \times 10^{-6}$	$6,0 \times 10^{-6}$	-19	-	-	-
12	42722	$9,8 \times 10^{-7}$	$1,5 \times 10^{-6}$	-74	-68	-	-
26	42724	$4,4 \times 10^{-7}$	$5,3 \times 10^{-7}$	-77	-68	-41	-20
25	42731	$2,9 \times 10^{-5}$	-	-33	-48	-	-
27	42796	$1,9 \times 10^{-6}$	4.4×10^{-6}	-	-	-	-
28	42811	$1,5 \times 10^{-6}$	$1,1 \times 10^{-6}$	-73	-75	-18	-
30	42913	$1,2 \times 10^{-7}$	$1,4 \times 10^{-7}$	-	-72	-67-	-
31	42914	$4,4 \times 10^{-8}$	$5,8 \times 10^{-7}$	-	-	-81	-81
32	42969	$1,2 \times 10^{-5}$	-	-	-	-8	-8
33	42985	$7,1 \times 10^{-7}$	$4,9 \times 10^{-7}$	-	-	-14	-5
34	42986	$5,0 \times 10^{-7}$	$8,9 \times 10^{-7}$	-	-	-19	-8
35	42999	$1,8 \times 10^{-6}$	$1,3 \times 10^{-6}$	-	-	-5	0
36	43000	$4,1 \times 10^{-8}$	$7,2 \times 10^{-8}$	-	-	-63	-69
78	43021	$4,6 \times 10^{-8}$	10^{-7}	-	-	-65	-73
37	43031	$1,4 \times 10^{-7}$	$1,3 \times 10^{-7}$	-	-	-9	-16
39	43033	$2,5 \times 10^{-7}$	-	-	-	-32	-10
15	43042	$4,3 \times 10^{-6}$	$1,5 \times 10^{-7}$	-84	-26	-	-
40	43043	$4,0 \times 10^{-7}$	-	-	-	-32	-10
41	43055	8.6×10^{-6}	-	-	-	13	1
46	43056	$1,2 \times 10^{-6}$	-	-	-	-15	-4
42	43057	$4,2 \times 10^{-7}$		-	-	-14	-26
44	43058	$5,1 \times 10^{-7}$		-	-	-22	-35
45	43059	$5,0 \times 10^{-7}$	-	-	-	-36	-51
46	43060	$3,8 \times 10^{-7}$	-	-	-	-18	-31

47	43061	$1,9 \times 10^{-6}$	-	-	-	-4	-17-
48	43068	$4,2 \times 10^{-7}$	-	-	-	-61	-15
49	43069	$4,9 \times 10^{-8}$	$5,6 \times 10^{-8}$	-	-	-69	-68
50	43070	$3,3 \times 10^{-6}$	-	-	-	-22	-39
51	43078	$1,1 \times 10^{-5}$	-	-	-	4	-21
52	43079	$3,5 \times 10^{-8}$	$9,3 \times 10^{-8}$			-58	-30
53	43080	$3,7 \times 10^{-8}$	$7,3 \times 10^{-8}$	-	-	-73	-9
54	43120	$1,3 \times 10^{-5}$	-	-	-	-40	-15
55	43121	$3,5 \times 10^{-6}$	-	-	-	-21	-17
56	43122	$2,3 \times 10^{-7}$	-	-	-	-61	-50
57	43123	$8,3 \times 10^{-7}$	-	-	-	-38	-24
58	43124	$5,9 \times 10^{-7}$	-	-	-	-36	-21
59	43125	$6,6 \times 10^{-8}$	$1,5 \times 10^{-7}$	-	-	-66	-34
60	43131	$6,6 \times 10^{-7}$	-	-	-	-53	-32
61	43132	$1,4 \times 10^{-6}$	-	-	-	-21	-9
62	43133	$9,5 \times 10^{-8}$	-	-	-	-69	-33
63	43134	$5,3 \times 10^{-8}$	10^{-6}	-	-	-69	-50
64	43142	$3,7 \times 10^{-7}$	-	-	-	-65	-5
65	43143	$2,0 \times 10^{-7}$	-	-	-	-65-	-12
66	43144	$3,5 \times 10^{-7}$	-	-	-	-18	0
68	43147	$1,8 \times 10^{-7}$	-	-	-	-72	-71
69	43158	$1,9 \times 10^{-6}$	-	-	-	-69	-3
70	43159	$4,0 \times 10^{-7}$	-	-	-	-32	-34
71	43160	$6,3 \times 10^{-8}$	$1,9 \times 10^{-7}$	-	-	-72	-70
72	43161	$3,4 \times 10^{-7}$	-	-	-	-60	-67

- : donnée non disponible.

La présente invention a donc également pour objet des compositions pharmaceutiques comprenant une quantité efficace d'un composé de formule (I) ou d'un de ses sels avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

Elle a plus particulièrement pour objet des compositions pour inhiber l'agrégation des plaquettes sanguines comprenant une quantité efficace d'un de ces composés.

Elle a également pour objet

- un procédé pour inhiber la fixation du fibrinogène sur les plaquettes sanguines chez un mammifère comprenant l'administration à ce mammifère d'une quantité efficace d'un de ces composés,

- un procédé pour traiter une thrombose chez un patient comprenant l'administration à ce patient d'une quantité efficace d'un de ces composés,

- un procédé de prévention du risque thrombotique chez un patient comprenant l'administration à ce patient d'une quantité efficace d'un de ces composés.

Les composés de formule (I) peuvent être utilisés, notamment dans les domaines suivants :

i) Prévention aiguë du risque thrombotique artériel au cours de la chirurgie cardiaque (pontage coronarien) ou de la cardiologie interventionnelle (angioplastie percutanée transluminale, endartectomie, pose de "stent") :

- dans ces situations, les composés sont ajoutés au traitement préventif reconnu du risque thrombotique artériel ; administration orale d'acide acétylsalicylique démarrant avant l'intervention (150 à 500 mg/j per os) puis se poursuivant ensuite ; perfusion intraveineuse d'héparine non fractionnée démarrée pendant l'intervention puis se poursuivant pendant 48 à 96 heures. L'administration du composé de formule I peut alors se faire soit par voie orale (0,5 à 1,5 mg/kg) en même temps que l'administration d'aspirine, soit par perfusion intraveineuse (0,25 à 1 mg/kg/24 h) associée ou non à un bolus. Après la 48ème heure, si le traitement a été administré par voie intraveineuse, il sera relayé par l'administration orale (0,25 à 10 mg/kg en deux prises espacées de 12 heures) afin de faciliter les soins en hospitalisation puis en traitement ambulatoire.

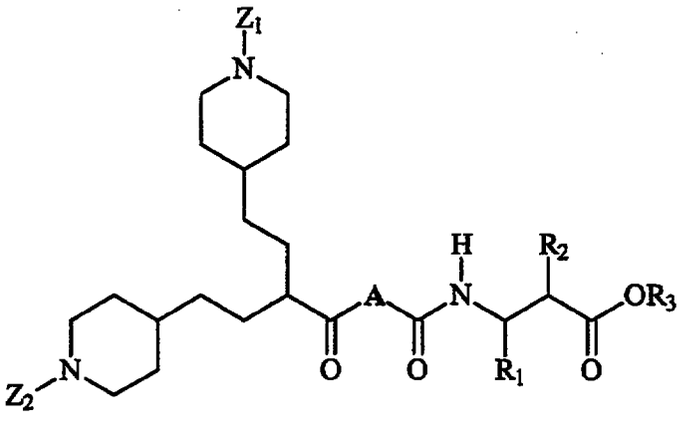
ii) Prophylaxie secondaire du risque thrombotique artériel chez les patients pouvant présenter des épisodes d'angor instable ou un infarctus du myocarde : dans ces situations, la biodisponibilité importante des composés revendiqués, c'est-à-dire la possibilité d'obtenir rapidement des concentrations circulantes efficaces car capables d'inhiber la fixation du fibrinogène sur les plaquettes permet d'utiliser les médicaments revendiqués par la voie orale

pendant la période où les patients présentent ce risque de thrombose artérielle. Dans ces situations, ces composés pourront être administrés avantageusement à raison de 1 à 3 prises orales par jour, grâce à leur biodisponibilité élevée et leur longue durée d'action, la dose étant choisie dans la gamme 0,5-10 mg/kg.

Les compositions pharmaceutiques qui comprennent l'un des principes actifs décrits dans la présente demande incorporent la substance active soit sous forme de base, soit sous forme de sel pharmaceutiquement acceptable, soit encore sous la forme d'une pro-drogue comprenant une fonction ester, fonction qui est ensuite libérée *in vivo* après administration orale. Ces compositions pharmaceutiques incorporent les adjuvants de fabrication, les véhicules qui sont connus de l'homme de l'art. Ceux-ci sont choisis parmi la panoplie des outils galéniques reconnus par les Pharmacopées. Comme exemples, peuvent être mentionnés pour la préparation des formes galéniques destinées à la voie orale : amidon, stéarate de magnésium, talc, gélatine, agar, pectine, lactose, polyéthylène-glycols, etc ... Les formes galéniques utilisables seront choisies parmi les propositions suivantes : comprimés sécables ou non, gélules, lyocs, granulés, poudres. Selon les caractéristiques de la pathologie à traiter et la morphologie de chaque patient, la posologie orale quotidienne sera comprise entre 0,02 et 50 mg/kg/jour en 1 à 3 prises régulièrement espacées afin de maintenir un taux d'occupation efficace des récepteurs GpIIb/IIIa plaquettaires. Pour la voie intraveineuse, les formes pharmaceutiques destinées à la phase aiguë du traitement sont conçues de manière à permettre une adaptation posologique individuelle sur la base de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire la plus efficace en fonction de l'évolution immédiate des suites opératoires. Dans ce cadre, le lyophilisat, le soluté pour perfusion prêt à l'emploi, permettent de moduler individuellement la posologie dans l'intervalle de dose 0,01 mg/kg/jour — 20 mg/kg/jour.

REVENDICATIONS

1. Composés de formule :



Formule I

dans laquelle :

i) ou bien R_1 est choisi parmi :

- les groupes alkyle en C_1-C_4, cycloalkyle mono ou bicyclique en C_3-C_{12}, alkényle en C_2-C_4 ou alkynyle en C_2-C_4, ces groupes étant éventuellement substitués par des groupes choisis parmi les halogènes et le groupe hydroxy ;

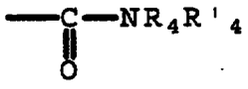
- les groupes aryle mono, bi ou tricycliques en C_6-C_{14},

- les groupes hétéroaryle choisis parmi les groupes pyridyle, thiényle, furannyle, quinolyle, benzodioxannyle, benzodioxolyle, benzothiényle, benzofurannyle et pyrazinyle ;

- les groupes phénylalkyle(C_1-C_4) et naphtylalkyle(C_1-C_4) éventuellement substitués sur le noyau aryle.

les groupes aryle et hétéroaryle pouvant être substitués par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment parmi les halogènes, les groupes alkyle en C_1-C_4, trifluorométhyle, alkyl(C_1-C_4)thio, alkyl(C_1-C_4)sulfonyle, alkyl(C_1-C_4)oxy, nitro, les groupes -COOR, -CH_2COOR ou -O-CH_2-COOR, R étant un groupe alkyle en C_1-C_4,

- les groupes de formule :

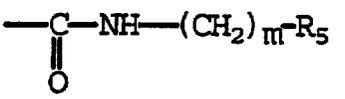


où R_4 et R'_4 sont choisis parmi les groupes alkyle en C_1-C_8, cycloalkyle mono ou polycyclique en C_3-C_{12}, ces groupes étant éventuellement substitués par des

* C L M S *

groupes choisis parmi les halogènes et le groupe hydroxy, R'_4 pouvant en outre être l'hydrogène ou bien R_4 et R'_4 forment ensemble un groupe tétraméthylène ou pentaméthylène, ces deux derniers groupes pouvant être eux-mêmes substitués notamment par un reste aryle en C_6-C_{14} ou aryle (C_6-C_{14})alkyle(C_1-C_4);

- les groupes de formule :



où m = 1 à 4 et R_5 est choisi parmi les groupes phényle, méthoxyphényle, indolyle, benzodioxolyle, benzodioxannyle, benzothiényle et benzofurannyle,

et R_2 est l'hydrogène,

ii) ou bien R_1 est l'hydrogène et R_2 est choisi parmi les groupes de formule :

-NH-CO-R_6,

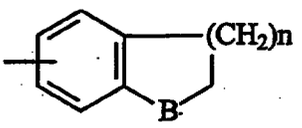
R_6 étant choisi parmi les groupes alkoxy en C_1-C_4, cycloalkoxy en C_3-C_7, benzyloxy, méthoxyphényle, diméthoxyphényle, benzodioxolyle et benzodioxannyle,

et les groupes de formule :

-NH-SO_2-R_7,

R_7 étant choisi parmi :

- les groupes alkyle en C_1-C_5 éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi les halogènes, les groupes hydroxy et le groupe trifluorométhyle ;
- les groupes alkényle en C_2-C_5;
- les groupes cycloalkyle mono ou bicycliques en C_3-C_{12};
- les groupes aryle mono, bi ou tricycliques en C_6-C_{14} ;
- les groupes hétéroaryle choisis parmi les groupes pyridyle, furyle, thiényle, quinolyle, benzodioxannyle, benzodioxolyle, isoxazolyle, benzodioxinnyle, benzothiényle, thiazolyle, pyrazolyle, benzofuryle et benzothiazolyle ;
- les groupes phénylalkyle (C_1-C_4) et naphtylalkyle (C_1-C_4) ;
- et les groupes de formule :

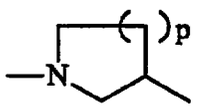


avec n = 1, 2 ou 3 et B étant choisi parmi $-CH_2-$, O ou S et -NH-

les groupes aryle ou hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment parmi les halogènes, les groupes alkyle en C_1-C_4, cycloalkyle en C_3-C_7, trifluorométhyle, alkyl (C_1-C_4)thio, alkyl(C_1-C_4)oxy, alkyl(C_1-C_4)sulfonyle, nitro, di(alkylC_1-C_4)amino, les groupes -COOR, -CH_2-COOR, ou -O-CH_2COOR, R étant un groupe alkyle en C_1-C_4, les groupes phényle, naphtyle et les groupes hétéroaryle choisis parmi les groupes thiènyle, furyle et pyridyle,

iii) R_3 est choisi parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_4 et un groupe phényl(alkyle en C_1-C_4);

iv) A est choisi parmi les groupes -NH-CHR_{10}-, -NH-CHR_{10}-CH_2- et



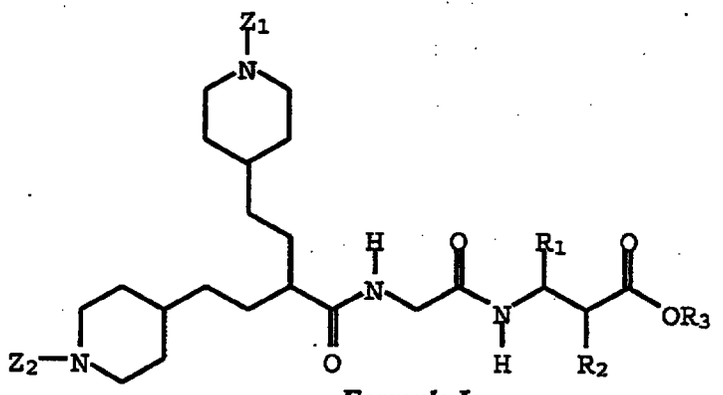
avec p = 1 ou 2,

- R_{10} étant choisi parmi l'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_4 et un groupe aryle en C_6-C_{14},

v) et Z_1 et Z_2 représentent l'hydrogène ou un groupe protecteur d'amine,

et leurs sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

2. Composés selon la revendication 1 de formule



Formule Ia

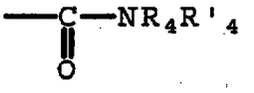
dans laquelle :

i) ou bien R_1 est choisi parmi :

- les groupes alkyle en C_1-C_4, cycloalkyle mono ou bicyclique en C_3-C_{12}, alkényle en C_2-C_4 ou alkynyle en C_2-C_4, ces groupes étant éventuellement substitués par des groupes choisis parmi les halogènes et le groupe hydroxy ;
- les groupes aryle mono, bi ou tricycliques en C_6-C_{14},
- les groupes hétéroaryle choisis parmi les groupes pyridyle, thiényle, furannyle, quinolyle, benzodioxannyle, benzodioxolyle, benzothiényle, benzofurannyle et pyrazinyle ;
- les groupes phénylalkyle(C_1-C_4), naphtylalkyle(C_1-C_4) éventuellement substitués sur le noyau aryle.

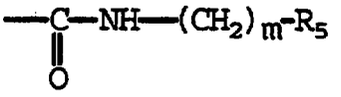
les groupes aryle et hétéroaryle pouvant être substitués par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment parmi les halogènes, les groupes alkyle en C_1-C_4, trifluorométhyle, alkyl(C_1-C_4)thio, alkyl(C_1-C_4)sulfonyle, alkyl(C_1-C_4)oxy, nitro, les groupes -COOR, -CH_2COOR ou -O-CH_2-COOR, R étant un groupe alkyle en C_1-C_4,

- les groupes de formule :



où R_4 et R'_4 sont choisis parmi les groupes alkyle en C_1-C_8, cycloalkyle mono ou polycyclique en C_3-C_{12}, ces groupes étant éventuellement substitués par des groupes choisis parmi les halogènes et le groupe hydroxy, R'_4 pouvant en outre être l'hydrogène ou bien R_4 et R'_4 forment ensemble un groupe tétraméthylène ou pentaméthylène, ces deux derniers groupes pouvant être eux-mêmes substitués notamment par un reste aryle en C_6-C_{14} ou aryle (C_6-C_{14})alkyle(C_1-C_4);

- les groupes de formule :



où m = 1 à 4 et R_5 est choisi parmi les groupes phényle, méthoxyphényle, indolyle, benzodioxolyle, benzodioxannyle, benzothiényle et benzofurannyle,

et R_2 est l'hydrogène,

ii) ou bien R_1 est l'hydrogène et R_2 est choisi parmi les groupes de formule :

* C L M S *

-NH-CO-R_6,

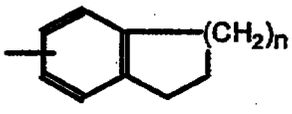
R_6 étant choisi parmi les groupes alkoxy en C_1-C_4, cycloalkoxy en C_3-C_7, benzyloxy, méthoxyphényle, diméthoxyphényle, benzodioxolyle et benzodioxannyle,

et les groupes de formule :

-NH-SO_2-R_7,

R_7 étant choisi parmi :

- les groupes alkyle en C_1-C_5 éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi les halogènes, les groupes hydroxy et le groupe trifluorométhyle ;
- les groupes cycloalkyle mono ou bicycliques en C_3-C_{12} ;
- les groupes aryle mono, bi ou tricycliques en C_6-C_{14} ;
- les groupes hétéroaryle choisis parmi les groupes pyridyle, thiényle, quinolyle, benzodioxannyle, benzodioxolyle, et isoxazolyle ;
- les groupes phénylalkyle (C_1-C_4) et naphtylalkyle (C_1-C_4) ;
- et les groupes de formule :



avec n = 1, 2 ou 3 ;

les groupes aryle ou hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment parmi les halogènes, les groupes alkyle en C_1-C_4, trifluorométhyle, alkyl (C_1-C_4)thio, alkyl(C_1-C_4)oxy, alkyl(C_1-C_4)sulfonyle, nitro, di(alkylC_1-C_4)amino, les groupes -COOR, -CH_2-COOR, ou -O-CH_2COOR, R étant un groupe alkyle en C_1-C_4,

iii) R_3 est choisi parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_4 et un groupe phényl(alkyle en C_1-C_4),

iv) et Z_1 et Z_2 représentent l'hydrogène ou un groupe protecteur d'amine,

et leurs sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

3. Composés selon la revendication 1, dans lesquels R_1 = H et R_2 est un groupe de formule -NH-SO_2-R_7.

4. Composés selon la revendication 3, dans lesquels R_7 est choisi parmi les groupes naphtyle, naphtyle substitué, phénylthiényle et biphényle.

* C L M S *

5. Composés selon la revendication 1 qui sont :

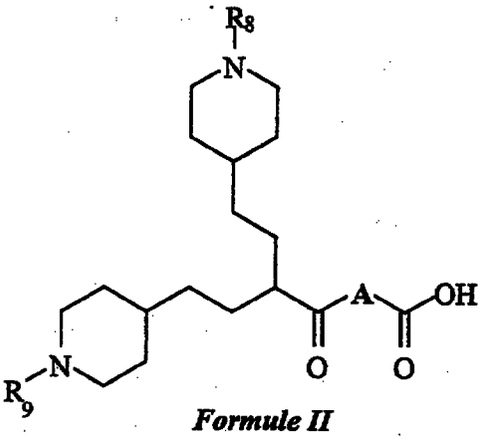
le (2S)-2-[(2-naphtylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino) acétyl]amino}propanoate d'éthyle ; l'acide 3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}propanoïque ; l'acide 2-[(phénylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}propanoïque ; l'acide (2S)-2-[(2-naphtylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque ; l'acide 2-[([1,1'biphényl]-4-ylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}propanoïque ; l'acide 2-[(1-naphtylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque ; l'acide 2-[(2-thiénylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque ; l'acide (2S)-2-{[(6-méthoxy-2-naphtyl)sulfonyl]amino}-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}propanoïque ; l'acide 2-[(mésitylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque ; l'acide 2-{[(4-méthylphényl)sulfonyl]amino}-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque ; l'acide 2-({[3-(trifluorométhyl)phényl]sulfonyl}amino) 3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque ; l'acide 2-{[(3-nitrophényl)sulfonyl]amino}-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque ; l'acide 2-{[(3,5-diméthyl-4-isoxazolyl)sulfonyl]amino}-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque ; l'acide 2-({[5-(diméthylamino)-1-naphtyl)sulfonyl}amino)-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque ; l'acide 2-{[(6,7-diméthoxy-2-naphtyl)sulfonyl]amino}-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}propanoïque ; l'acide 2-[(3-pyridinylsulfonyl)amino] 3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque ; l'acide 2-[(1,3-

benzodioxol-5-ylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque ; l'acide 2-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque ; l'acide 2-[(1-benzothiophèn-2-ylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}propanoïque ; l'acide 2-{[(2,5-diméthyl-3-furyl)sulfonyl]amino}-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}propanoïque ; l'acide 2-{[(4-fluoro-1-naphtyl)sulfonyl]amino}-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque ; l'acide 2-{[(4-chloro-1-naphtyl)sulfonyl]amino}-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque ; l'acide 2-[(1-benzofuran-2-ylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}propanoïque ; l'acide 2-[(2,3-dihydro-1H-indèn-5-ylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}propanoïque ; l'acide 2-{[(5-phényl-2-thiényl))sulfonyl]amino}-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino}propanoïque ; l'acide 2-[(5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthalenylsulfonyl)amino]3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque ; l'acide 2-[(2-naphtylsulfonyl)amino]-3-{[3-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)propanoyl]amino}propanoïque ; l'acide (2R)-2-[(2-naphtylsulfonyl)amino]-3-{[2-({4-(4-pipéridinyl)-2-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]butanoyl}amino)acétyl]amino} propanoïque

et leurs sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

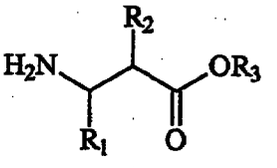
6. Procédé de préparation de composés de formule (I) par

a_1) réaction d'un acide de formule :



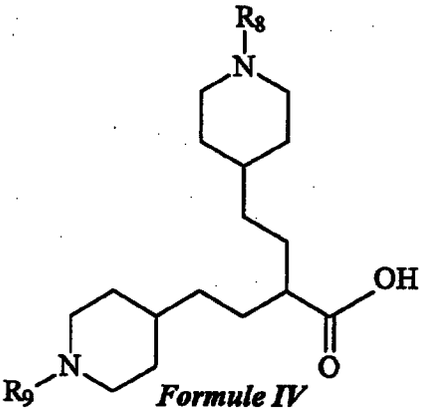
Formule II

où R_8 et R_9 sont des groupes protecteurs, avec une amine de formule



Formule III

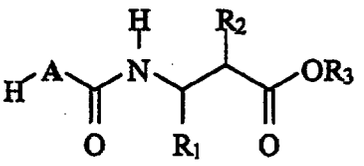
ou a_2) réaction d'un acide de formule



Formule IV

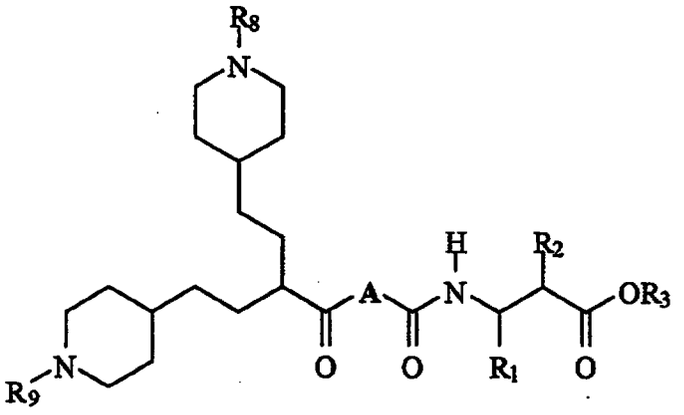
* C L M S *

où R_8 et R_9 sont des groupes protecteurs, avec une amine de formule



Formule V

pour obtenir des composés de formule (I b) :



Formule Ib

b) éventuellement conversion d'un groupe R_2 en un autre groupe R_2,

c) et éventuellement élimination des groupes protecteurs.

7. Composition thérapeutique qui comprend à titre de principe actif un composé tel que défini à la revendication 1.

8. Utilisation d'un composé tel que défini à la revendication 1 pour la fabrication d'un médicament antithrombotique.

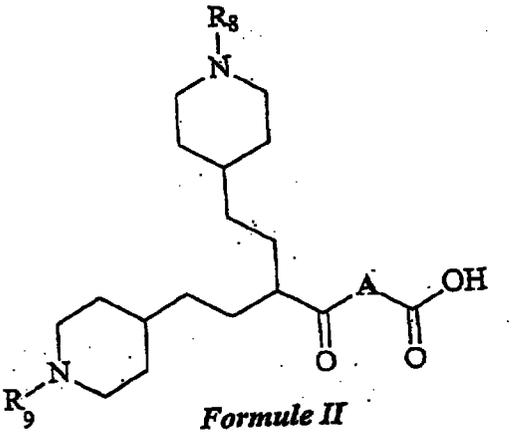
9. Procédé pour inhiber la fixation du fibrinogène sur les plaquettes sanguines chez un mammifère, comprenant l'administration à ce mammifère d'une quantité efficace d'un composé selon la revendication 1.

10. Procédé pour inhiber l'agrégation des plaquettes sanguines chez un patient, comprenant l'administration à ce patient d'une quantité efficace d'un composé selon la revendication 1.

11. Procédé pour traiter une thrombose chez un patient comprenant l'administration à ce patient d'une quantité efficace d'un composé selon la revendication 1.

12. Procédé de prévention de risque thrombotique chez un patient, comprenant l'administration à ce patient d'une quantité efficace d'un composé selon la revendication 1.

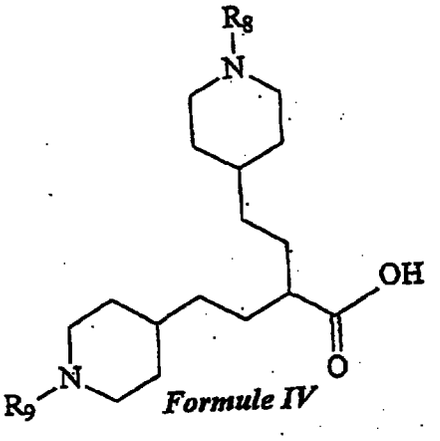
13. Composés de formule :



Formule II

où R_8 et R_9 sont des groupes protecteurs et A a la signification donnée à la revendication 1.

14. Composés de formule :



Formule IV

où R_8 et R_9 sont des groupes protecteurs.

* C L M S *