

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
11 juillet 2002 (11.07.2002)

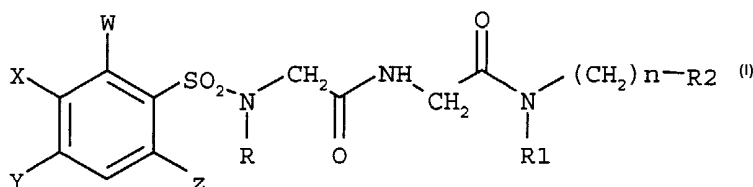
PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/053516 A2

- (51) Classification internationale des brevets⁷ : C07C (74) Mandataires : HUBERT, Philippe etc.; Cabinet Beau de Loménie, 158 Rue de l'Université, F-75340 Paris Cedex 07 (FR).
- (21) Numéro de la demande internationale : PCT/FR02/00033
- (22) Date de dépôt international : 7 janvier 2002 (07.01.2002)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité : 01/00195 8 janvier 2001 (08.01.2001) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : LAB-ORATOIRES FOURNIER SA [FR/FR]; 9 Rue Petitot, F-21000 Dijon (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BARTH, Martine [FR/FR]; 20 Rue Claude Deschault, F-21380 Asnières les Dijon (FR). BONDOUX, Michel [FR/FR]; 7 Allée des Montereys, F-21121 Fontaine les Dijon (FR). MATT, Christophe [FR/FR]; 22 Rue Pollet, F-69250 Neuville sur Saône (FR). DODEY, Pierre [FR/FR]; 10 Rue des Champs d'Aloux, F-21121 Fontaine les Dijon (FR). LUCCARINI, Jean-Michel [FR/FR]; 9 Rue de Cronstadt, F-21000 Dijon (FR). PAQUET, Jean-Luc [FR/FR]; Route de Beire le Châtel, F-21490 Brognon (FR). PRUNEAU, Didier [FR/FR]; 2 Rue du Dessus, F-21370 Pasques (FR).
- (81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publiée :
— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport
- En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: NOVEL N(PHENYLSULPHONYL)GLYCINE DERIVATIVES AND THEIR THERAPEUTIC USE

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES DE LA N(PHENYLSULFONYL)GLYCINE, ET LEUR UTILISATION EN THERAPEUTIQUE



(57) Abstract: The invention concerns novel N(phenylsulphonyl)-glycyl-glycine compounds, defined by formula (I) and in the description, as well as the method for preparing them and their therapeutic use.

(57) Abrégé : La présente invention concerne de nouveaux composés de la

N(phénylsulfonyl)glycyl-glycine, définis par la formule (I) et la description, ainsi que leur procédé de préparation et leur utilisation en thérapeutique.

WO 02/053516 A2

Nouveaux dérivés de la N(phénylsulfonyl)glycine et leur utilisation en thérapeutique.

La présente invention concerne de nouveaux composés de la N-(phénylsulfonyl)glycine, leur procédé de préparation et leur utilisation pour obtenir
5 des compositions pharmaceutiques.

Ces nouveaux composés sont utiles en thérapeutique, particulièrement pour le traitement de la douleur.

Art antérieur

On connaît déjà des composés comportant dans leur structure un
10 groupement du type arylsulfonamide et la glycine. Par exemple on peut citer selon EP 236 163 et EP 236 164 des dérivés N- α -arylsulfonylaminoacyl-p-amidino-phénylalaninamides qui sont des inhibiteurs sélectifs de la thrombine et sont utiles comme anti-thrombotiques. On connaît aussi, selon EP 614 911, des composés de structure
15 assez proche des précédentes, comportant simultanément un groupe arylsulfamoyle et un groupe phénylamidine substitué, qui ont la propriété de se fixer sur les récepteurs du neuropeptide Y et qui peuvent présenter une utilité pour soigner l'hypertension, l'angine de poitrine, l'athérosclérose, la dépression, l'anxiété, l'inflammation, l'allergie ou les surcharges grasses.

EP 558 961 suggère également l'utilisation de composés du type
20 arylsulfonamide d'acides aminés substitués pour le traitement de la thrombose en raison de propriétés anticoagulantes.

Des études relatives aux propriétés antithrombotiques de composés présentant dans leur structure un groupe arylsulfonamide et un groupe phénylamidine, ont également été publiées dans Pharmazie 1984 vol. 39 (5) pages
25 315-317 et Pharmazie 1986 vol 41 (4) p 233-235.

Dans un même domaine d'activité pharmacologique, WO 92/16549 A1 décrit des dérivés de la phénylalanine comportant un groupe arylsulfonamide, qui sont des inhibiteurs de protéinase, notamment des inhibiteurs de la thrombine.

On connaît aussi, selon WO 97/25315, des composés de structure N-
30 (arylsulfonyl)amino-acides, utiles pour traiter les maladies inflammatoires.

Dans un domaine thérapeutique différent, WO 00/34313 décrit des peptides qui peuvent comporter en extrémité de chaîne un groupe arylsulfonyl et qui sont revendiqués pour leur aptitude à inhiber la procollagène-C-protéinase. On connaît également par la publication J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1(1986), (9) p 1655-64,
35 des composés de structure proche qui sont présentés comme des inhibiteurs de l'élastase pancréatique porcine.

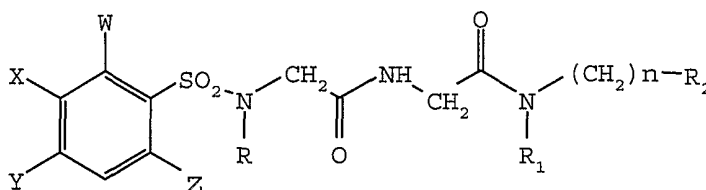
Objet de l'invention :

L'invention concerne de nouveaux composés comportant l'enchaînement N-(arylsulfonyl)glycyl-glycine substitué, lesdits composés étant notamment utiles en tant que principes actifs de médicaments destinés au traitement de la douleur, particulièrement les hyperalgésies et les algésies majeures.

Description

Selon la présente invention, on propose, en tant que produit industriel nouveau, un composé de N-(phénylesulfonyl) glycine caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble constitué par

10 i) les composés de formule :



I

dans laquelle

W représente un atome de chlore,

15 X représente un atome d'hydrogène, un groupe méthyle ou un atome de chlore, Y et Z représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un atome de chlore, ou

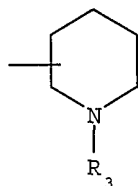
X et W ou X et Y forment ensemble, avec les atomes de carbone auxquels ils se rattachent un noyau phényle,

20 R représente un atome d'hydrogène, un groupe allyle ou un groupe alkyle en C₁-C₄ non substitué ou substitué par un groupe phényle, un groupe méthoxy, un groupe pyridinyle, un groupe carboxamide ou un groupe N-méthylcarboxamide,

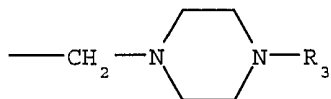
R₁ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄ ou un groupe (CH₂)_m-R'₂

25 n et m représentent chacun indépendamment 1, 2, 3 ou 4,

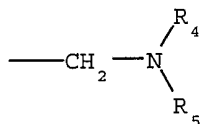
R₂ et R'₂ représentent chacun indépendamment un groupe



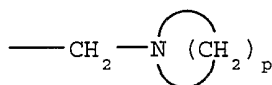
un groupe



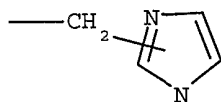
un groupe



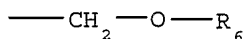
5 un groupe



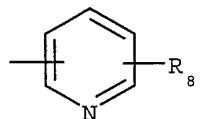
un groupe



10 un groupe

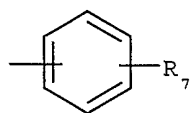


un groupe



, ou

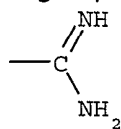
un groupe



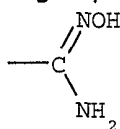
, et

- 15 R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄,
 R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupe COCH₃, un groupe COOCH₃, ou un groupe alkyle en C₁-C₄,
 R₅ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄, non substitué ou substitué par un groupe phényle,
 20 R₆ représente un atome d'hydrogène ou un groupe CONHC₂H₅,
 R₇ représente un atome d'hydrogène,

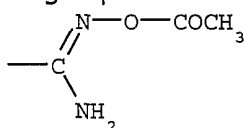
un groupe



un groupe

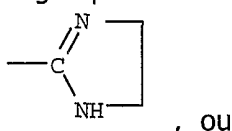


un groupe



5

un groupe



, ou

un groupe CONHCH₃

R₈ représente un atome d'hydrogène, un groupe NH₂, ou un groupe alkyle en C₁-C₄

10

p = 4, 5 ou 6

ii) les sels d'addition des composés de formule I ci-dessus avec un acide.

Selon l'invention, on préconise aussi un procédé pour la préparation des composés de formule I ainsi que de leurs sels d'addition.

15

On préconise également l'utilisation d'une substance choisie parmi les composés de formule I et leurs sels d'addition non toxiques pour la préparation d'un médicament, utile en thérapeutique humaine ou animale, destiné à la prévention ou au traitement de pathologies liées à la douleur, notamment les hyperalgésies consécutives à un état inflammatoire ou les algésies majeures liées à d'autres états pathologiques tels que, par exemple, le cancer.

20

Description détaillée

Dans la formule I, on entend par groupe alkyle en C₁-C₄ une chaîne hydrocarbonée ayant de 1 à 4 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, ou bien encore cyclique. Un groupe alkyle en C₁-C₄ est par exemple un groupe méthyle, éthyle, propyle, butyle, 1-méthyl-éthyle, 1-méthylpropyle, 2-méthylpropyle, 1,1-diméthyléthyle ou cyclopropylméthyle.

25

On entend par groupe alkyle en C₁-C₄ substitué par un groupe phényle, un groupe alkyle en C₁-C₄ dont l'un des atomes d'hydrogène est substitué par un groupe phényle. Un tel groupe est par exemple un groupe phénylméthyle, un

groupe 2-(phényl)-éthyle, un groupe 1-(phényl)éthyle, un groupe phénylpropyle ou un groupe phénylbutyle.

Lorsque R_2 ou R'_2 représentent un cycle pipéridine, éventuellement substitué par un groupe R_3 , les positions de liaison sur ce cycle peuvent se faire par l'un
5 quelconque des sommets substituables.

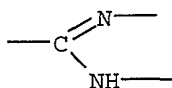
Lorsque R_2 ou R'_2 représentent un cycle pyridine, éventuellement substitué par un groupe R_8 , les positions de liaison et de substitution peuvent se faire sur l'un quelconque des carbones du cycle.

Lorsque R_2 ou R'_2 représentent un cycle phényle substitué par un groupe R_7
10 différent de H, la position relative des substituants peut être ortho, méta ou para, avec une préférence pour la position para.

Par sels d'addition, on entend les sels d'addition obtenus par réaction d'un composé de formule I contenant au moins une fonction basique sous sa forme non salifiée, avec un acide minéral ou organique. De préférence, il s'agira de sels
15 d'addition pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les acides minéraux convenant pour salifier un composé basique de formule I, on préfère les acides chlorhydrique, bromhydrique, phosphorique et sulfurique. Parmi les acides organiques convenant pour salifier un composé basique de formule I, on préfère les acides méthanesulfonique, benzènesulfonique,
20 toluènesulfonique, maléïque, fumarique, oxalique, citrique, tartrique, lactique et trifluoroacétique.

Parmi les composés selon la présente invention, on préfère ceux dans lesquels R représente un groupe phényléthyle ou un groupe méthyle ou un groupe acétamide et ceux dans lesquels l'un des substituants R_1 ou R_2 comprend dans sa
25 structure un groupe 5-imidazolyle ou un groupe « amidinyle », étant entendu que l'on comprend par groupe « amidinyle » un groupe qui contient dans sa structure les atomes liés :

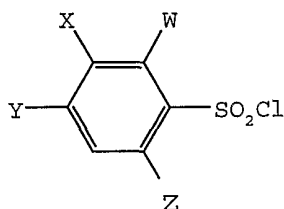


Ainsi le groupe « amidinyle » inclut par exemple les groupes amidine, 2-
30 imidazolyle ou 4,5-dihydro-2-imidazolyle.

Parmi les composés de l'invention, on préfère aussi ceux dans lesquels W représente un atome de chlore, X représente un groupe méthyle ou un atome de chlore, Y représente un atome d'hydrogène ou un atome de chlore et Z représente un atome d'hydrogène.

Selon l'invention, on préconise un procédé général de préparation des composés de l'invention comprenant les étapes consistant à :

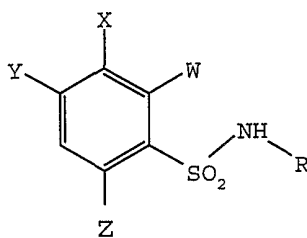
1) faire réagir le chlorure de benzènesulfonyle de formule



5

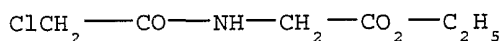
dans laquelle W, X, Y, Z sont tels que définis précédemment avec une amine de formule RNH_2 dans laquelle R représente un groupe tel que décrit précédemment, dans un solvant tel que le dichlorométhane et en présence d'une base aprotique telle que la triéthylamine, pour obtenir un dérivé de formule :

10



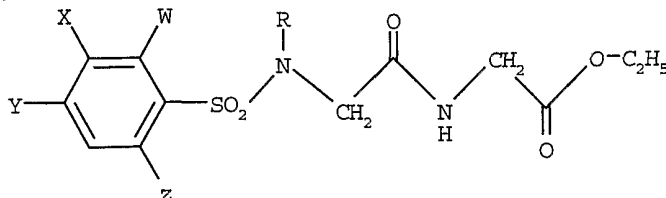
2) faire réagir le composé de formule III obtenu ci-dessus avec l'ester éthylique de la N-(2-chloroacétyl)-glycine

15



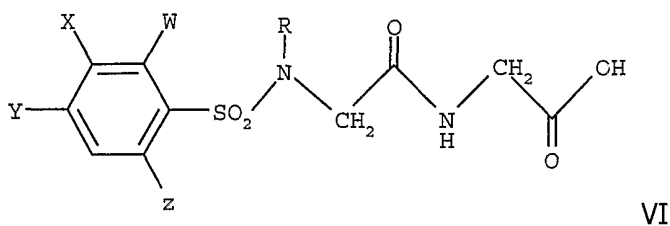
IV

dans un solvant tel que le diméthylformamide et en présence d'une base telle que par exemple le carbonate de potassium, pour obtenir un dérivé de formule :

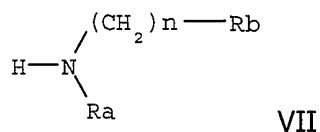


20

3) hydrolyser la liaison ester du composé de formule V, par action d'une base forte telle que la potasse en présence d'eau et éventuellement d'un solvant organique miscible, pour obtenir une glycine N-substituée de formule VI :



4) faire réagir la glycine N-substituée VI obtenue ci-dessus, avec une amine primaire ou secondaire de formule



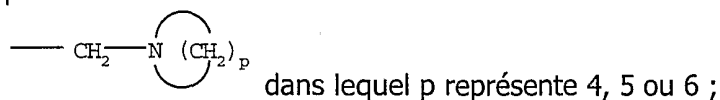
5 dans laquelle :

n représente 1, 2, 3 ou 4,

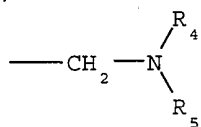
Ra représente un atome d'hydrogène ou un groupe $(\text{CH}_2)_m\text{R}'\text{b}$ dans lequel m représente 1, 2, 3 ou 4

Rb et R'b représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène,

10 un groupe

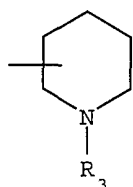


un groupe



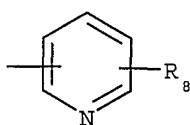
15 dans lequel R₄ représente un groupe aminoprotecteur, COCH₃, COOCH₃, ou un groupe alkyle en C₁-C₄ et R₅ représente un groupe alkyle en C₁-C₄ éventuellement substitué par un groupe phényle ;

un groupe



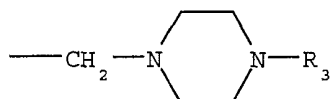
dans lequel R₃ représente un groupe aminoprotecteur ou un groupe alkyle en C₁-C₄ ;

20 un groupe



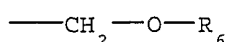
dans lequel R_8 représente H, C_1 - C_4 alkyle ou NHR_c dans lequel R_c représente un groupe aminoprotecteur ;

un groupe



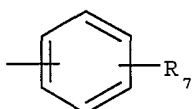
5 dans lequel R_3 représente un groupe alkyle en C_1 - C_4 ou un groupe aminoprotecteur ;

un groupe



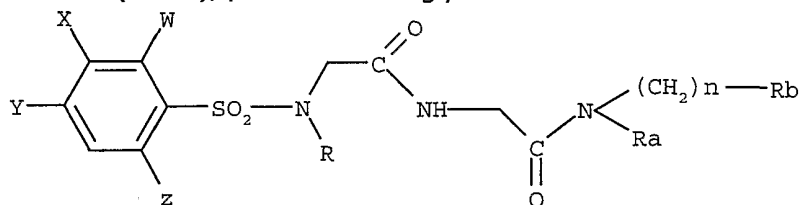
dans lequel R_6 représente H ou CONHC_2H_5 ;

10 ou un groupe



dans lequel R_7 représente H, CN ou CONHCH_3 dans un solvant tel que par exemple le dichlorométhane, en présence d'au moins un agent de couplage comme le 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide (EDCI) ou le 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAT), pour obtenir la glycinamide de formule VIII

15



VIII

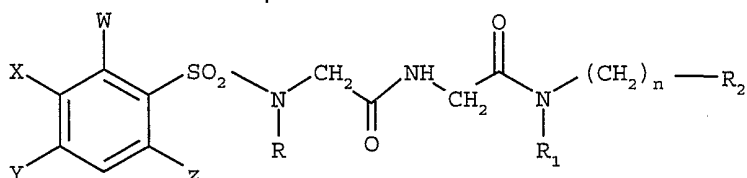
dans laquelle R_a , R_b et n conservent la même signification que ci-dessus,

5) si nécessaire, faire réagir le composé de formule VIII obtenu ci-dessus de façon à remplacer le ou les groupe(s) aminoprotecteurs R_3 ou R_c par un atome d'hydrogène, par exemple, si le groupe R_3 est un groupe t-butyloxycarbonyl (Boc), par action de l'acide trifluoroacétique en présence d'anisole et dans un solvant, pour obtenir le composé de formule VIII dans laquelle les substituants conservent la même signification que précédemment à l'exception de R_3 et R_c qui représentent un atome d'hydrogène

20 6) et, ou, si nécessaire, si le groupe R_7 est présent et représente un groupe cyano, faire réagir le composé de formule VIII :

25 a) avec l'éthylènediamine, en présence de soufre, pour transformer le groupe R_7 en groupe 4,5-dihydro-2-imidazolyle ; ou successivement :

- a) avec de l'hydroxylamine, dans un solvant tel que le DMSO pour transformer le groupe R₇ en groupe (amino)(hydroxyimino)méthyl,
 b) puis avec de l'anhydride acétique, dans un solvant pour convertir le groupe R₇ en groupe (acétoxyimino)(amino)méthyl,
 5 c) puis avec de l'hydrogène en présence d'un catalyseur d'hydrogénation tel que du charbon palladié, dans un solvant tel que le méthanol, pour transformer le groupe R₇ en groupe aminoiminométhyl,
 d) si nécessaire faire réagir le composé ainsi obtenu de façon à remplacer le (ou les) groupe(s) aminoprotecteurs R₃ ou R_c par un atome d'hydrogène et ainsi obtenir le composé de formule I

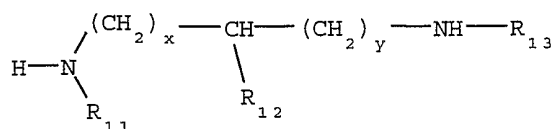


- 7) si nécessaire, faire réagir le composé de formule I obtenu précédemment, lorsque celui-ci comporte une fonction basique, avec un acide minéral ou organique pour obtenir le sel d'acide.

- 15 Selon l'invention, on préconise également un procédé de préparation des composés de formule I dans lesquels au moins l'un des substituants R₁ et R₂ comporte une fonction amine primaire ou secondaire (notamment les composés de formule I comportant un groupe dans lequel R₃ ou R₄ ou R₅ est un atome d'hydrogène), ledit procédé dit en phase solide consistant à :

20

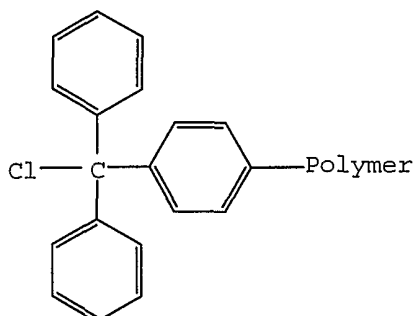
- a) fixer une diamine de formule générale :



IX

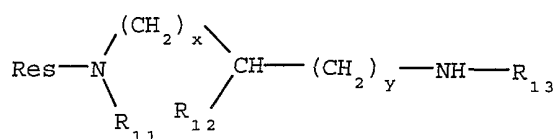
- 25 dans laquelle R₁₁ et R₁₂ représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄, ou forment ensemble une chaîne alkylène en C₁-C₃,
 x représente 2 ou 3,
 y représente 0 ou 1
 30 R₁₃ représente un groupe aminoprotecteur, tel que par exemple un groupe Fmoc,

sur une résine polystyrénique fonctionnalisée à l'aide d'un groupement chloro-trityl représenté par la formule :



X

- 5 dans laquelle "Polymer" représente le polymère styrénique, ladite résine étant dénommée en abrégé par la suite Res-Cl, en présence d'une amine tertiaire et d'un solvant de la diamine, pour obtenir la résine greffée de structure

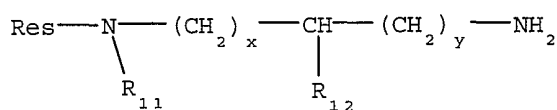


XI

10

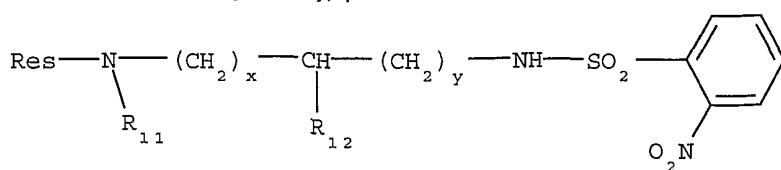
- dans laquelle R_{11} , R_{12} , x , y et R_{13} conservent la même signification que ci-dessus,
 b) déprotéger la fonction amine protégée par le groupe aminoprotecteur R_{13} , par exemple en faisant réagir la résine de formule XI avec la pipéridine en présence d'un solvant si le groupe R_{13} est un groupe Fmoc, de façon à obtenir la résine greffée de formule

15



XII

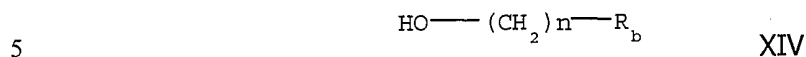
- dans laquelle R_{11} , R_{12} , x et y conservent la même signification que précédemment ;
 20 c) faire réagir la résine de formule XII avec le chlorure de 2-nitrobenzènesulfonyle en présence d'un solvant et d'une base aprotique, telle que par exemple la diisopropyléthylamine (DIPEA), pour obtenir la résine de formule



XIII

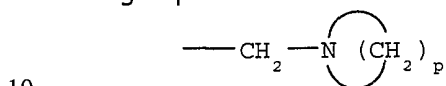
dans laquelle R_{11} , R_{12} , x et y conservent la même signification que précédemment ;

d) faire réagir la résine de formule XIII avec un alcool de formule générale XIV

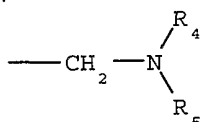


dans laquelle

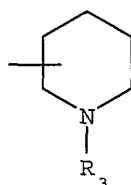
n représente 1, 2, 3 ou 4 et R_b représente un groupe



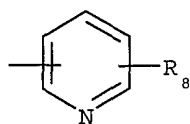
dans lequel p représente 4, 5 ou 6 un groupe



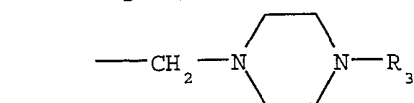
15 dans lequel R_4 représente un groupe aminoprotecteur, COCH_3 , COOCH_3 , ou un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$ et R_5 représente un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$ éventuellement substitué par un groupe phényle ; un groupe



20 dans lequel R_3 représente un groupe aminoprotecteur ou un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$ un groupe

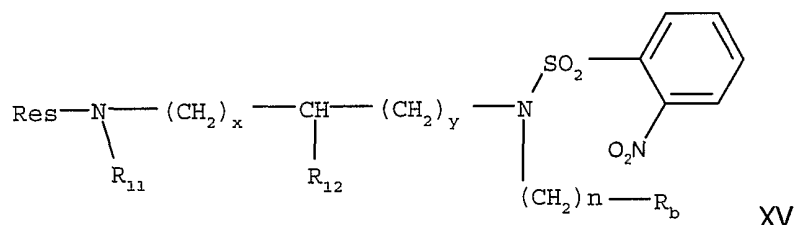


dans lequel R_8 représente H, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyle ou NHR_c dans lequel R_c représente un groupe aminoprotecteur, un groupe



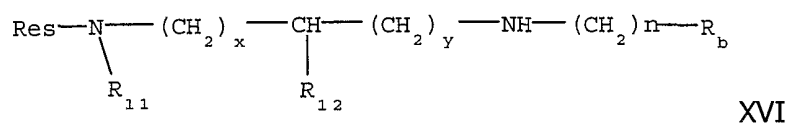
dans lequel R_3 représente un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$ ou un groupe aminoprotecteur,

en présence d'un solvant, de triphénylphosphine et d'un agent de couplage tel que le diisopropylazodicarboxylate (DIAD) pour obtenir la résine greffée de formule XV



5 dans laquelle R_{11} , R_{12} , x , y , n et R_b conservent la même signification que précédemment ;

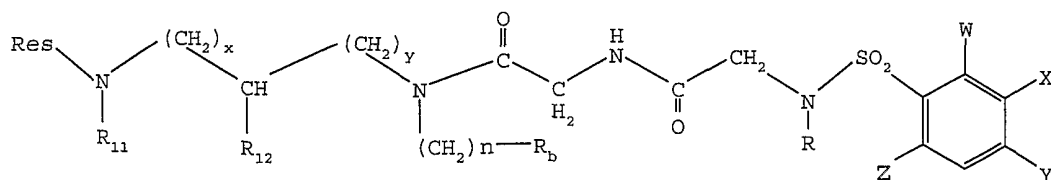
e) faire réagir la résine de formule XV avec le thiophénol en présence d'un solvant et de triéthylamine de façon à éliminer le groupe 2-nitrobenzènesulfonyle et
10 obtenir la résine greffée de formule



dans laquelle R_{11} , R_{12} , x , y , n et R_b conservent la même signification que précédemment ;

15

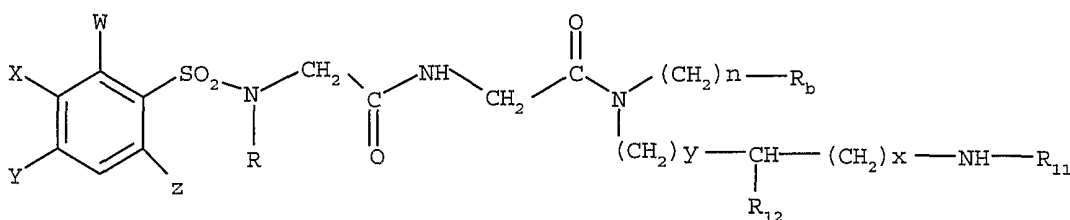
f) faire réagir la résine de formule XVI avec l'acide de formule VI obtenu selon les étapes 1 à 3 du procédé général décrit précédemment, en présence d'un solvant et d'agents de couplage tels que le diisopropylcarbodiimide (DIC) et l'hydroxybenzotriazole (HOBT), pour former la liaison amide et obtenir la résine
20 de formule XVII :



XVII

dans laquelle W , X , Y , Z , R_{11} , R_{12} , R_b , x , y et n conservent la même signification que
25 précédemment ;

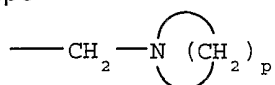
- g) faire réagir la résine de formule XVII avec l'acide trifluoroacétique en présence d'un solvant, de façon à rompre la liaison de greffage sur la résine et, simultanément, éliminer s'il existe, un groupement aminoprotecteur compris dans le groupe R_b et ainsi obtenir le composé de formule XVIII selon l'invention, sous forme de sel avec l'acide trifluoroacétique :



XVIII

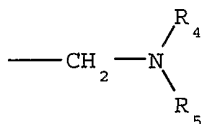
- dans laquelle R, R₁₁, R₁₂, x, y et n conservent la même signification que précédemment et R_b représente

un groupe



dans lequel p représente 4, 5 ou 6

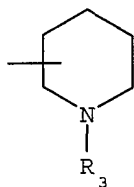
- 15 un groupe



dans lequel R₄ représente un atome d'hydrogène, COCH₃, COOCH₃,

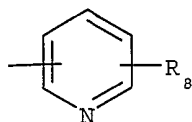
ou un groupe alkyle en C₁-C₄ et R₅ représente un groupe alkyle en C₁-C₄ éventuellement substitué par un groupe phényle ;

- 20 un groupe

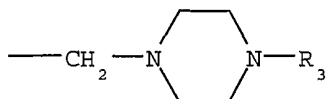


dans lequel R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄

un groupe



dans lequel R_8 représente un atome d'hydrogène,
un groupe alkyle en C_1 - C_4 ou NH_2
un groupe



5 dans lequel R_3 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1 - C_4 .

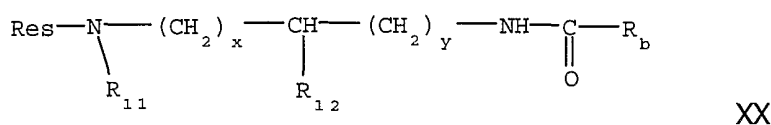
En variante du procédé sur phase solide décrit ci-dessus, certains composés selon l'invention peuvent être préparés en effectuant les étapes consistant à :

a) faire réagir une résine greffée de formule XII obtenue selon l'étape (b) du
10 procédé décrit ci-dessus, avec un acide de formule



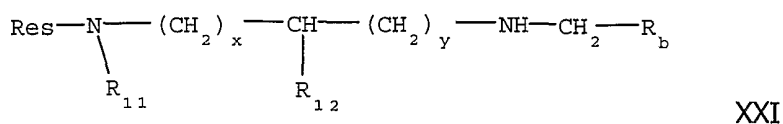
dans laquelle R_b représente un groupe N-Boc-pipéridine, dans un solvant et en présence d'agents de couplage tels que le diisopropylcarbodiimide et le 1-hydroxybenzotriazole, pour obtenir la résine de formule XX

15



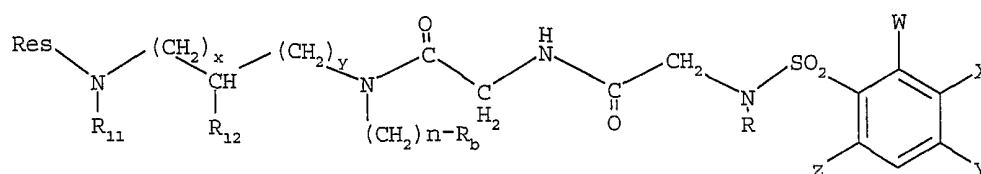
dans laquelle R_{11} , R_{12} , R_b , x et y conservent la même signification que dans les composés de départ ;

20 b) réduire la fonction amide de la résine greffée de formule XX par action du complexe borane-diméthylsulfure, en présence d'un solvant, pour obtenir la résine de formule XXI



25 dans laquelle R_{11} , R_{12} , x , y et R_b conservent la même signification que précédemment ;

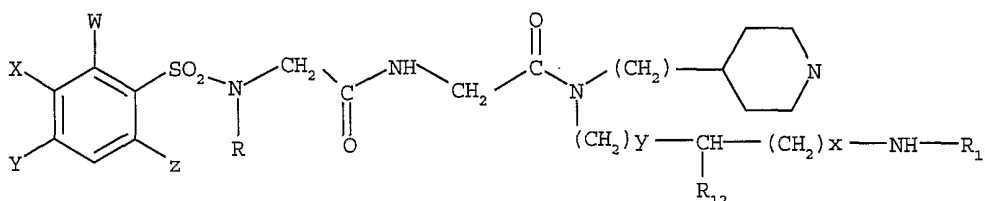
c) faire réagir l'amine supportée de formule XXI, avec l'acide de formule VI obtenu selon les étapes 1 à 3 du procédé général, dans des conditions opératoires analogues à celles décrites pour réaliser l'étape f du procédé en phase solide
30 précédent et obtenir ainsi la résine de formule :



XXII

dans laquelle R_{11} , R_{12} , x , y , R_b conservent la même signification que précédemment,
 5 et R représente un groupe alkyle en C_1 - C_4 , éventuellement substitué par un groupe phényle,

d) faire réagir la résine ainsi obtenue avec l'acide trifluoroacétique, de façon à rompre la liaison de greffage sur la résine et éliminer le groupement aminoprotecteur pour obtenir le composé de formule XXIII selon l'invention, sous
 10 forme de son sel avec l'acide trifluoroacétique



XXIII

15 Dans la partie expérimentale relatant les synthèses effectuées en phase solide, les groupements aminoprotecteurs ainsi que certains solvants et certains réactifs seront désignés en abrégé de façon conventionnelle :

Fmoc = 9-fluorenylméthoxycarbonyl

Boc = 1,1-diméthyléthoxycarbonyl

20 DIPEA = N,N-diisopropyléthylamine

DIC = diisopropylcarbodiimide

DIAD = diisopropylazodicarboxylate

HOBT = 1-hydroxybenzotriazole hydrate

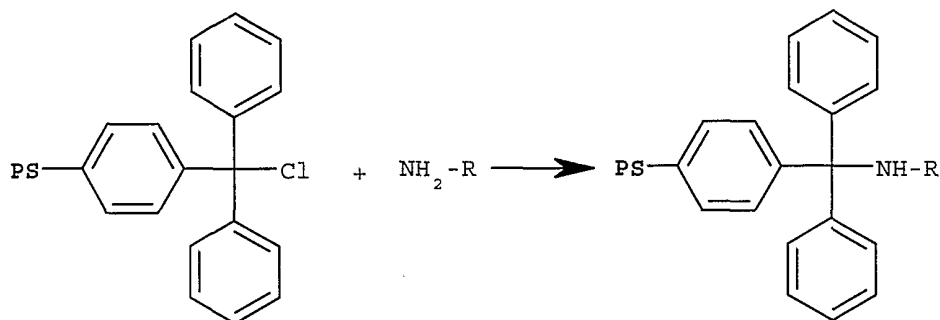
DCM = dichlorométhane

25 THF = tétrahydrofurane

DMF = diméthylformamide

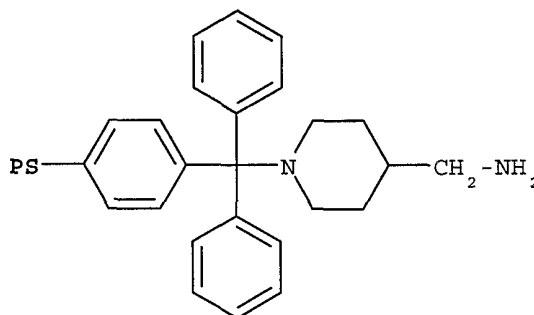
Le support solide (résine) est, sauf indication contraire, un polymère styrénique (PS) réticulé à l'aide de 1 % de divinylbenzène et fonctionnalisé par un

groupe chlorotriptyl. Ce support solide permet de fixer une amine substituée RNH_2 en formant la résine substituée :



- 5 Pour simplifier le texte, le support solide sera par la suite noté Res-, précédé de la position de substitution sur R.

A titre d'exemple, le composé de formule :



- 10 dans laquelle PS représente le support polystyrène sera dénommé : 4-(aminométhyl)-1-Res-pipéridine.

Dans les descriptions de modes opératoires relatifs à des synthèses en phase solide, les dispositifs d'agitation sont toujours des agitateurs à mouvement orbital, sans agitateur à l'intérieur du vase de réaction.

- 15 L'identification et la pureté des nouveaux composés préparés en phase solide sont déterminés au moyen d'une analyse par couplage LC/MS (chromatographie en phase liquide couplée à un spectromètre de masse). Sauf indication contraire, la chromatographie est réalisée sur une chaîne Hewlett Packard HP1100 équipée d'une colonne 50x4,6 mm remplie de phase stationnaire de type silice greffée C18, 3,5 ou 5 μm (par exemple référencée SYMMETRY chez WATERS).
20 La colonne est thermostatée à 30 °C. La phase mobile, réglée sur un débit de 0,4 ou 1 ml/mn, est un gradient des solvants A et B suivants :

A : eau distillée contenant 0,05 % d'acide trifluoroacétique

B : acétonitrile contenant 0,05 % d'acide trifluoroacétique

Les différentes conditions de gradient mises en œuvre pour les analyses sont les suivantes (les valeurs indiquées dans le tableau sont la proportion en % de solvant B dans le mélange A + B).

5

t(mn)	0	5	6	7	8	9	10	12	colonne	débit (ml/mn)
Grad. A	25	90	90	25			25		I	1
Grad. B	30	90	90	30			30		I	1
Grad. C	30	90	90	30			30		II	1
Grad. D	30			30	90	30		30	III	0,4

Colonne I : colonne 50x4,6 mm, silice greffée C₁₈ 3,5µm (SYMMETRY/WATERS)

Colonne II : colonne 50x4,6 mm, silice greffée C₁₈ 5µm (SYMMETRY/WATERS)

Colonne III : colonne 50x3 mm, silice greffée C₁₈ ODB 3µm (UPTISPHERE)

Le spectrographe de masse est un appareil PERKIN.ELMER SCIEX API 150 MCA avec détection par ionisation positive APCI⁺.

Le résultat analytique, indiqué LC/MS après chaque préparation ou exemple mentionne les conditions de l'analyse (Grad. X) et le temps de rétention du composé exprimé en mn et fraction de mn.

L'invention sera mieux comprise à la lecture des exemples de préparation ainsi que des résultats d'essais pharmacologiques réalisés avec des composés selon l'invention. Ces exemples non limitatifs n'ont pour but que l'illustration de l'invention et ne sauraient en aucun cas en limiter la portée.

Parmi les abréviations utilisées dans les descriptions suivantes, mM signifie millimole (10⁻³ mole).

PREPARATION I

2,4-dichloro-3-méthyl-N-(2-phényléthyl)-benzènesulfonamide

On prépare une solution de 59,6 g (0,23 mole) de chlorure de 2,4-dichloro-3-méthylbenzènesulfonyle dans 500 ml de dichlorométhane et on ajoute 25,2 g (0,25 mole) de triéthylamine, puis, goutte à goutte, 31,4 ml (0,25 mole) de 2-phényléthylamine. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 15 heures à température ambiante, puis lavé successivement avec une solution normale d'acide chlorhydrique, une solution saturée de bicarbonate de sodium puis

à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est cristallisé dans l'éther de pétrole. On obtient ainsi 63,9 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 81 %).

5 F = 75 ° C

PREPARATION II

N-[2-[[*(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl*](2-phényléthyl)amino]acétyl]glycine, éthyl ester

10 On ajoute 24,05 g (0,174 M) de carbonate de potassium, puis 31,23 g (0,174 M) de l'ester éthylique de la N-chloroacétylglycine à une solution de 47 g (0,139 M) du composé obtenu selon la préparation I dans 300 ml de DMF. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 28 heures puis versé sur de l'eau.

15 Le précipité formé est séparé par filtration puis repris en solution dans l'acétate d'éthyle. Cette phase organique est lavée par une solution normale d'acide chlorhydrique, puis par une solution saturée de bicarbonate de sodium puis à l'eau. Après séchage sur sulfate de sodium puis concentration sous pression réduite, on obtient un solide que l'on recristallise dans l'alcool isopropylique. On obtient ainsi

20 45,4 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 67 %).

F = 100 ° C

PREPARATION III

N-[2-[[*(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl*](2-phényléthyl)amino]acétyl]glycine

25 On prépare une solution de 48,7 g (99,9 mM) de l'ester obtenu selon la préparation II dans 150 ml de dioxanne, on ajoute 150 ml d'une solution normale de soude puis on agite le mélange à 50 ° C pendant 3 heures. Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite et le résidu est repris à l'eau et acidifié

30 à l'aide d'une solution normale d'acide chlorhydrique. Le mélange est extrait à l'acétate d'éthyle, la phase organique obtenue est lavée à l'eau, séchée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est cristallisé dans l'éther de pétrole. On obtient ainsi 37 g du produit attendu sous forme d'un solide fin blanc (rendement : 81 %).

35 F = 110 ° C

PREPARATION IV**Acide [3-[[[4-cyanophényl)méthyl]amino]propyl]carbamique, 1,1-diméthyléthyl ester**

On prépare une solution de 2,61 g (15 mM) de l'ester 1,1-diméthyléthyl-
5 de l'acide (3-aminopropyl)carbamique dans 10 ml d'éthanol et on ajoute 1 g (5,1
mM) de 4-(bromométhyl)benzonnitrile en suspension dans 10 ml d'éthanol. Le
mélange réactionnel est agité à reflux dans du solvant pendant 18 heures puis
concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel
de silice en éluant à l'aide d'un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniac
10 (98/2/0,2 ; v/v/v). On obtient ainsi 1,3 g du produit attendu sous forme d'un solide
blanc (rendement = 88%).

F = 64 °C

PREPARATION V**Acide [4-[[[4-cyanophényl)méthyl]amino]butyl]carbamique, 1,1-diméthyléthyl ester**

En opérant de façon analogue à la préparation IV, au départ de l'ester 1,1-
diméthyléthyl- de l'acide (4-aminobutyl)carbamique, on obtient le produit
attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 87 %).

20 F = 48-50 °C

PREPARATION VI**Acide [4-[[[4-cyanophényl)méthyl][2-[[2-[[[2,4-dichloro-3-méthyl-
phényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétyl]amino]acétyl]amino]-
25 butyl]carbamique, 1,1-diméthyléthyl ester**

On prépare une solution de 0,4 g (0,871 mM) de l'acide obtenu selon la
préparation III, dans 20 ml de dichlorométhane, on ajoute 0,18 g (0,958 mM) de
chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide (EDCI), puis 0,13 g
(0,958 mM) de 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAT). Le mélange réactionnel est
30 agité à température ambiante pendant 20 minutes puis on ajoute 0,1 g (1 mM) de
triéthylamine et 0,29 g (0,958 mM) de l'amine obtenue selon la préparation V. On
agite le mélange pendant 48 heures à température ambiante puis on le verse sur de
l'eau. Après décantation et élimination de la phase aqueuse, la phase organique est
séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu
35 est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange

dichlorométhane/méthanol (8/2 ; v/v). On obtient ainsi 0,48 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc amorphe (rendement = 74 %).

F = 87 %

5 **PREPARATION VII**

Acide [4-[[[4-[amino(hydroxyimino)méthyl]phényl]méthyl][2-[[2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl] (2-phényléthyl) amino]acétyl]amino]-acétyl]amino] butyl] carbamique, 1,1- diméthyléthyl ester

On prépare une solution de 0,45 g (0,604 mM) du composé obtenu selon la
10 préparation VI, dans 10 ml de DMSO et on ajoute 0,15 g (2,1 mM) de chlorhydrate
d'hydroxylamine et 0,427 g (4,2 mM) de triéthylamine. Le mélange réactionnel est
agité 24 heures à température ambiante. On ajoute à nouveau 0,15 g de
chlorhydrate d'hydroxylamine et 0,427 g de triéthylamine et on agite encore
15 pendant 24 heures. Le mélange est ensuite versé sur de l'eau et il se forme un
précipité que l'on filtre, rince à l'eau et sèche sous pression réduite. On obtient ainsi
0,43 g du composé attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 91 %).

F = 102 °C

PREPARATION VIII

20 **Acide [4-[[[4-[[[acétyloxy]imino](amino)méthyl]phényl]méthyl][2-[[2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétyl]-amino]acétyl] amino]butyl] carbamique, 1,1-diméthyléthyl ester**

On ajoute 175 mg (1,6 mM) d'anhydride acétique à une solution de 0,42 g
(0,54 mM) du composé obtenu selon la préparation VII dans 20 ml de
25 dichlorométhane. Après 20 heures sous agitation à température ambiante (20 à 25
°C) on lave le mélange réactionnel à l'aide d'une solution saturée de bicarbonate de
sodium puis à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et
concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 0,43 g du produit attendu sous
forme d'un solide blanc amorphe (rendement : 97 %).

30 F = 100 °C

PREPARATION IX

Acide [4-[[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl][2-[[2-[[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétyl]amino]acétyl]-amino]butyl]carbamique, 1,1-diméthyléthyl ester

5 On prépare une solution de 0,39 g (0,476 mM) du composé obtenu selon la préparation VIII dans 30 ml de méthanol et on ajoute 40 mg de charbon platiné (à 5 % de Pt). Le mélange est agité sous atmosphère d'hydrogène, à pression atmosphérique et à température ambiante pendant 4 heures. Le catalyseur est éliminé par filtration et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est
10 purifié par chromatographie sur gel de silice greffé NH₂ (Lichroprep NH₂-40-63 µm), en éluant à l'aide d'un mélange dichlorométhane/méthanol (96/4 ; v/v). On obtient ainsi 0,37 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 100 %).
F = 122 °C

Exemple 1

N-[2-[(4-aminobutyl)[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)-amino]acétamide, bis trifluoroacétate

20 On prépare un mélange de 0,36 g (0,473 mM) du composé obtenu selon la préparation IX et de 0,051 g (0,473 mM) d'anisole et on ajoute 1,5 ml d'acide trifluoroacétique. La solution obtenue est agitée pendant 4 heures à température ambiante, puis concentrée sous pression réduite. On ajoute ensuite 5 ml de toluène au résidu et l'on concentre à nouveau sous pression réduite afin de chasser l'excédent d'acide trifluoroacétique. Le résidu solide est trituré avec de l'éther
25 diéthylique et la phase liquide est éliminée. Le produit solide résiduel est repris en solution dans 10 ml d'eau distillée et la solution est filtrée et lyophilisée. On obtient ainsi 0,28 g du produit attendu sous forme d'un solide fin et léger blanc (rendement = 67 %).
F = 123 °C

30

PREPARATION X

Acide [3-[[[4-(cyanophényl)méthyl][2-[[2-[[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](phényléthyl)amino]acétyl]amino]acétyl]amino]propyl]-carbamique, 1,1-diméthyléthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation VI, au départ du composé obtenu selon la préparation IV, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc amorphe (rendement = 45 %).

F = 80 °C

5

PREPARATION XI

Acide [3-[[[4-amino(hydroxyimino)méthyl]phényl]méthyl][2-[[2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](phényléthyl)amino]acétyl]amino]-acétyl]amino]propyl]carbamique, 1,1-diméthyléthyl ester

10 En opérant de façon analogue à la préparation VII, au départ du composé obtenu selon la préparation X, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 96 %).

F = 112 °C

PREPARATION XII

Acide [3-[[[4-[[[acétyloxy]imino)méthyl]phényl]méthyl][2-[[2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétyl]amino]-acétyl]amino]propyl]carbamique, 1,1-diméthyléthyl ester

15 En opérant de façon analogue à la préparation VIII, au départ du composé obtenu selon la préparation XI, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 93 %).

F = 92 °C

PREPARATION XIII

25 **Acide [3-[[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl][2-[[2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétyl]amino]acétyl]-amino]propyl]carbamique, 1,1-diméthyléthyl ester**

30 En opérant de façon analogue à la préparation IX, au départ du composé obtenu selon la préparation XII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 69 %).

F = 106 °C

Exemple 2

35 **N-[2-[(3-aminopropyl)[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)-amino]acétamide, bis trifluoroacétate**

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation XIII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc fin et léger (rendement = 93 %).

F = 128 °C

5

PREPARATION XIV

4-[[[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]amino]méthyl]benzonnitrile

On prépare une solution de 1,96 g (15,3 mM) de 1-(3-aminopropyl)pyrrolidine dans 25 ml de toluène et on ajoute 2 g (15,3 mM) de 4-cyanobenzaldéhyde. La solution est chauffée à reflux sous agitation et l'eau formée par la réaction est éliminée au moyen d'un appareil de Dean-Stark. La réaction dure environ 6 heures. Le solvant est ensuite chassé sous pression réduite et le résidu est repris en solution dans 25 ml de méthanol. On ajoute 0,58 g (15,3 mM) de borohydrure de sodium et on maintient le milieu réactionnel sous agitation pendant 20 heures à température ambiante. Le mélange est ensuite concentré sous pression réduite, le résidu est repris dans du dichlorométhane et la phase organique obtenue est lavée à l'eau 2 fois, puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi le produit attendu sous forme d'une huile orange (rendement = 95 %).

20 RMN (¹H, 300 MHz, CDCl₃) : 7,78 (d, 2H) ; 7,52 (d, 2H) ; 3,74 (s, 2H) ; 2,49 (m, 2H) ; 2,35 (m, 6H) ; 1,62 (m, 6H).

PREPARATION XV

25 **N-[2-[[[4-(4-cyanophényl)méthyl][3-(1-pyrrolidinyl)propyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)-amino] acétamide**

En opérant de façon analogue à la préparation VI, au départ du composé obtenu selon la préparation XIV, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre amorphe blanche (rendement = 69 %).

30 F = 88 °C

Exemple 3

35 **N-[2-[[[4-[amino(hydroxyimino)méthyl]phényl)méthyl][3-(1-pyrrolidinyl)propyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétamide**

En opérant de façon analogue à la préparation VII, au départ du composé obtenu selon la préparation XV, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 90 %).

F = 92 °C

5

Exemple 4

N-[2-[[[4-[(acétyloxy)imino](amino)méthyl]phényl]méthyl][3-(1-pyrrolidinyl)propyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[[2,4-dichloro-3-méthylphényl]sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétamide

10 En opérant de façon analogue à la préparation VIII, au départ du composé obtenu selon l'exemple 3, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 79 %).

F = 90 °C

15

Exemple 5

N-[2-[[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl][3-(1-pyrrolidinyl)propyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[[2,4-dichloro-3-méthylphényl]sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétamide

20 En opérant de façon analogue à la préparation IX, au départ du composé obtenu selon l'exemple 4, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 39 %).

F = 105 °C

Exemple 6

25 **N-[2-[[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl][3-(1-pyrrolidinyl)propyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[[2,4-dichloro-3-méthylphényl]sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétamide, dichlorhydrate**

30 On prépare une solution de 80 mg (0,11 mM) du composé obtenu selon l'exemple 5 dans 5 ml de méthanol et on ajoute 1 ml d'une solution saturée de chlorure d'hydrogène dans l'éther éthylique. Le mélange est agité pendant 1 heure puis concentré sous pression réduite. Le résidu solide est repris en solution dans 5 cm³ d'eau distillée, la solution est filtrée puis lyophilisée. On obtient ainsi 88 mg du produit attendu sous forme d'un fin solide blanc (rendement = 100 %).

F = 145 °C

35

PREPARATION XVI**4-[[[2-(1-pyrrolidinyl)éthyl]amino]méthyl]benzonnitrile**

En opérant de façon analogue à la préparation XIV, au départ de 1-(2-aminoéthyl)pyrrolidine, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune
5 (rendement = 77 %).

RMN (¹H, 300 MHz) : 7,7 (d, 2H) ; 7,5 (d, 2H) ; 3,77 (s, 2H) ; 2,50 (m, 4H) ;
1,66 (m, 4H)

10 PREPARATION XVII**N-[2-[[[4-cyanophényl]méthyl][2-(1-pyrrolidinyl)éthyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]-acétamide**

En opérant de façon analogue à la préparation VI, au départ du composé
15 obtenu selon la préparation XVI, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 77 %).

F = 65 °C

Exemple 7**20 N-[2-[[[4-[amino(hydroxyimino)méthyl]phényl]méthyl][2-(1-pyrrolidinyl)éthyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétamide**

En opérant de façon analogue à la préparation VII, au départ du composé
25 obtenu selon la préparation XVII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 97 %).

F = 85 °C

Exemple 8**30 N-[2-[[[4-[[[acétyloxy]imino](amino)méthyl]phényl]méthyl][2-(1-pyrrolidinyl)éthyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétamide**

En opérant de façon analogue à la préparation VIII, au départ du composé
obtenu selon l'exemple 7, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc
(rendement = 91 %).

35 F = 82 °C

Exemple 9

N-[2-[[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl][2-(1-pyrrolidiny)éthyl]-amino]-2-oxoéthyl]-2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino] acétamide

5 En opérant de façon analogue à la préparation IX, au départ du composé obtenu selon l'exemple 8, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 52 %).

F = 106 °C

Exemple 10

N-[2-[[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl][2-(1-pyrrolidiny)éthyl]-amino]-2-oxoéthyl]-2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétamide, dichlorhydrate

10 En opérant de façon analogue à l'exemple 6, au départ du composé obtenu selon l'exemple 9, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre fine blanche (rendement = 94 %).

F = 140 °C

PREPARATION XVIII

4-[[[4-(1-pyrrolidiny)butyl]amino]méthyl]benzonnitrile

20 En opérant de façon analogue à la préparation XIV, au départ de 1-(4-aminobutyl)pyrrolidine, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile orange (rendement = 81 %).

RMN (¹H, 300 MHz, CDCl₃): 7,77 (d, 2H) ; 7,51 (d, 2H) ; 3,75 (s, 2H) ; 2,38

25 (m, 8H) ; 1,67 (m, 4H) ; 1,44 (m, 4H).

PREPARATION XIX

N-[2-[[[4-(4-cyanophényl)méthyl][4-(1-pyrrolidiny)butyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)-amino]acétamide

30 En opérant de façon analogue à la préparation VI, au départ du composé obtenu selon la préparation XVIII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide amorphe blanc cassé (rendement = 62 %).

F = 70 °C

35

Exemple 11

N-[2-[[[4-[amino(hydroxyimino)méthyl]phényl]méthyl][4-(1-pyrrolidinyl)butyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétamide

5 En opérant de façon analogue à la préparation VII, au départ du composé obtenu selon la préparation XIX, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 96 %).

F = 92 °C

10 **Exemple 12**

N-[2-[[[4-[(acétyloxy)imino](amino)méthyl]phényl]méthyl][4-(1-pyrrolidinyl)butyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétamide

15 En opérant de façon analogue à la préparation VIII, au départ du composé obtenu selon l'exemple 11, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 90 %).

F = 88 °C

Exemple 13

20 **N-[2-[[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl][4-(1-pyrrolidinyl)butyl]-amino]-2-oxoéthyl]-2-[[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétamide**

25 En opérant de façon analogue à la préparation IX, au départ du composé obtenu selon l'exemple 12, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc amorphe (rendement = 40 %).

F = 155 °C

Exemple 14

30 **N-[2-[[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl][4-(1-pyrrolidinyl)butyl]-amino]-2-oxoéthyl]-2-[[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétamide, dichlorhydrate**

35 En opérant de façon analogue à l'exemple 6, au départ du composé obtenu selon l'exemple 13, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide fin et léger blanc (rendement = 100 %).

F = 155 °C

PREPARATION XX**4-[[[4-(diméthylamino)butyl]amino]méthyl]benzonitrile**

En opérant de façon analogue à la préparation XIV, au départ de N-N-diméthyl-1,4-butanediamine, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile
5 jaune (rendement = 77 %).

RMN (¹H, 300 MHz, CDCl₃): 7,76 (d, 2H) ; 7,52 (d, 2H) ; 3,74 (s, 2H) ; 2,49
(m, 2H) ; 2,14 (m, 2H) ; 2,08 (s, 6H) ;
1,39 (m, 4H).

10 **PREPARATION XXI****N-[2-[[[4-(4-cyanophényl)méthyl][4-(diméthylamino)butyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]-acétamide**

En opérant de façon analogue à la préparation VI, au départ du composé
15 obtenu selon la préparation XX, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide
amorphe blanc (rendement = 68 %).

F = 60 °C

Exemple 1520 **N-[2-[[[4-[amino(hydroxyimino)méthyl]phényl]méthyl][4-(diméthylamino)butyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétamide**

En opérant de façon analogue à la préparation VII, au départ du composé
obtenu selon la préparation XXI, on obtient le produit attendu sous forme d'un
25 solide blanc (rendement = 93 %).

F = 92 °C

Exemple 1630 **N-[2-[[[4-[[[acétyloxy]imino](amino)méthyl]phényl]méthyl][4-(diméthylamino)butyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétamide**

En opérant de façon analogue à la préparation VIII, au départ du composé
obtenu selon l'exemple 15, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide
blanc amorphe (rendement = 100 %).

35 F = 55 °C

Exemple 17

N-[2-[[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl][4-(diméthylamino)butyl]-amino]-2-oxoéthyl]-2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino] acétamide

5 En opérant de façon analogue à la préparation IX, au départ du composé obtenu selon l'exemple 16, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc amorphe (rendement = 83 %).

F = 78 °C

Exemple 18

N-[2-[[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl][4-(diméthylamino)butyl]-amino]-2-oxoéthyl]-2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétamide, dichlorhydrate

10 En opérant de façon analogue à l'exemple 6, au départ du composé obtenu selon l'exemple 17, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide fin et léger blanc (rendement = 91 %).

F = 148 °C

PREPARATION XXII

20 **4-[[[3-(diméthylamino)propyl]amino]méthyl]benzonitrile**

En opérant de façon analogue à la préparation XIV, au départ de N-N-diméthyl-1,3-propanediamine, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile orange (rendement = 40 %).

RMN (¹H, 300 MHz, DMSO) : 7,91 (d, 2H) ; 7,53 (d, 2H) ; 3,74 (s, 2H) ; 3,3
25 (m, 1H) ; 2,48 (t, 2H) ; 2,21 (t, 2H) ;
2,08 (s, 6H) ; 1,53 (m, 2H).

PREPARATION XXIII

30 **N-[2-[[[4-(cyanophényl)méthyl][3-(diméthylamino)propyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]-acétamide**

En opérant de façon analogue à la préparation VI, au départ du composé obtenu selon la préparation XXII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 51 %).

35 F = 70 °C

Exemple 19

N-[2-[[[4-[amino(hydroxyimino)méthyl]phényl]méthyl][3-(diméthyl-amino)propyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)-sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétamide

5 En opérant de façon analogue à la préparation VII, au départ du composé obtenu selon la préparation XXIII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 98 %).

F = 56-58 °C

Exemple 20

N-[2-[[[4-[amino(hydroxyimino)méthyl]phényl]méthyl][3-(diméthyl-amino)propyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)-sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétamide, dichlorhydrate

10 En opérant de façon analogue à l'exemple 6, au départ du composé obtenu selon l'exemple 19, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide fin blanc (rendement = 98 %).

F = 142 °C

Exemple 21

20 **N-[2-[[[4-[[[acétyloxy]imino](amino)méthyl]phényl]méthyl][3-(diméthylamino)propyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétamide**

25 En opérant de façon analogue à la préparation VIII, au départ du composé obtenu selon l'exemple 19, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 71 %).

F = 90 °C

Exemple 22

30 **N-[2-[[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl][3-(diméthylamino)-propyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétamide**

35 En opérant de façon analogue à la préparation IX, au départ du composé obtenu selon l'exemple 21, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre amorphe blanche (rendement = 73 %).

F = 114 °C

Exemple 23

N-[2-[[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl][3-(diméthylamino)propyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétamide, dichlorhydrate

5 En opérant de façon analogue à l'exemple 6, au départ du composé obtenu selon l'exemple 22, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide fin blanc (rendement = 98 %).

F = 157 °C

10 PREPARATION XXIV

Acide 4-[[[(4-cyanophényl)méthyl]amino]méthyl]-1-pipéridine-carboxylique, 1,1-diméthyléthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation XIV, au départ de l'ester t-butyle de l'acide 4-(aminométhyl)-1-pipéridinecarboxylique, on obtient le produit
15 attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 88 %).

RMN (¹H, 300 MHz, DMSO) : 7,76 (d, 2H) ; 7,52 (d, 2H) ; 3,90 (d, 2H) ; 3,74
(s, 2H) ; 2,66 (m, 1H) ; 2,30 (d, 2H) ;
1,68 (d, 2H) ; 1,54 (m, 2H) ; 1,37 (s, 9H) ;
0,95 (m, 2H).

20

PREPARATION XXV

Acide 4-[[[(4-cyanophényl)méthyl][2-[[2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétyl]amino]acétyl]amino]-méthyl]-1-pipéridine carboxylique, 1,1-diméthyléthyl ester

25 En opérant de façon analogue à la préparation VI, au départ du composé obtenu selon la préparation XXIV, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile visqueuse (rendement = 84 %).

RMN (¹H, 300 MHz, DMSO) : 8,88 (m, 1H) ; 8,54 (m, 2H) ; 8,43 (d, 1H) ; 8,22 (d,
1H) ; 8,08 (d, 2H) ; 7,83 (m, 5H) ; 5,52 (s, 1H) ; 5,37 (s, 1H) ; 4,82 (d, 2H) ; 4,75
30 (d, 1H) ; 4,58 (m, 3H) ; 4,14 (m, 2H) ; 3,98 (m, 2H) ; 3,86 (d, 2H) ; 3,40 (m, 3H) ;
3,05 et 2,96 (2s, 3H) ; 2,22 (m, 2H) ; 2,045 (d, 9H) ; 1,68 (m, 2H).

PREPARATION XXVI

Acide 4-[[[[4-[amino(hydroxyimino)méthyl]phényl]méthyl][2-[[2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétyl]amino]-acétyl]amino]méthyl]-1-pipéridinecarboxylique, 1,1-diméthyléthyl ester

35

En opérant de façon analogue à la préparation VII, au départ du composé obtenu selon la préparation XXV, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige amorphe (rendement = 84 %).

F = 100 °C

5

PREPARATION XXVII

Acide 4-[[[4-[(acétyloxy)imino](amino)méthyl]phényl]méthyl][2-[[2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétyl]-amino]acétyl]amino]méthyl]-1-pipéridinecarboxylique, 1,1-diméthyl-éthyl ester

10

En opérant de façon analogue à la préparation VIII, au départ du composé obtenu selon la préparation XXVI, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 89 %).

F = 110 °C

15

PREPARATION XXVIII

Acide 4-[[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl][2-[[2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétyl]amino]acétyl]-amino]méthyl]-1-pipéridinecarboxylique, 1,1-diméthyléthyl ester

20

En opérant de façon analogue à la préparation IX, au départ du composé obtenu selon la préparation XXVII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 98 %).

F = 140 °C

25

Exemple 24

N-[2-[[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl](4-pipéridinyléthyl)amino]-2-oxoéthyl]-2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)-amino] acétamide, bis trifluoroacétate

30

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation XXVIII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc

(rendement = 88 %).

F = 130 °C

35

PREPARATION XXIX**Acide 4-[[[(2,4-dinitrophényl)sulfonyl]amino]méthyl]-1-pipéridine-carboxylique, 1,1-diméthyléthyl ester**

On prépare une solution de 5,36 g (25 mM) de l'ester 1,1-diméthyléthyléthylique
5 de l'acide 4-(aminométhyl)-1-pipéridinecarboxylique dans 60 ml de dichlorométhane
et on ajoute une solution de 6,66 g (25 mM) de chlorure de 2,4-
dinitrobenzènesulfonyle dans 40 ml de dichlorométhane, puis 2,52 g (25 mM) de
pyridine. Le mélange réactionnel est agité pendant 18 heures à température
ambiante puis lavé successivement avec une solution 0,1 N d'acide chlorhydrique,
10 une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau pure. Après séchage sur
sulfate de sodium, la phase organique est concentrée sous pression réduite et le
résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un
mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (6/4 ; v/v). On obtient ainsi 6,9 g du produit
attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 62 %).

15 F = 148 °C

PREPARATION XXX**Acide 4-[[[4-[[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]butyl]amino]-méthyl]-1-pipéridinecarboxylique, 1,1-diméthyléthyl ester, chlorhydrate**

20 a) on prépare une solution de 1,33 g (3 mM) du composé obtenu selon la
préparation XXIX dans 20 ml de tétrahydrofurane. On ajoute 1,57 g
(6 mM) de triphénylphosphine, une solution de 1,13 g (6 mM) de l'ester
1,1-diméthyléthyléthylique de l'acide (4-hydroxybutyl)carbamique dans 20 ml
de toluène puis 1g (6 mM) de diéthylazodicarboxylate. Le mélange est
25 agité pendant 4 heures à température ambiante. On ajoute alors 10 g de
gel de silice pour chromatographie et on concentre sous pression réduite.
Le résidu poudreux est ensuite soumis à une chromatographie
préparative sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange acétate
d'éthyle/hexane (4/6 ; v/v). On obtient ainsi 1,86 g de l'ester 1,1-
30 diméthyléthyléthylique de l'acide 4-[[[4-[[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]-
amino]butyl]](2,4-dinitrophényl)sulfonyl]amino]méthyl]-1-pipéridine-
carboxylique mis en réaction ensuite sans purification complémentaire

b) le composé obtenu ci-dessus est mis en solution dans 20 ml de
dichlorométhane puis on ajoute 0,6 g (6 mM) de triéthylamine et 0,36 g
35 (3,9 mM) d'acide thioglycolique. Le mélange est agité pendant 2 heures
à température ambiante puis lavé avec une solution de soude diluée. La

phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu mélangé est agité avec 25 ml d'éther éthylique et le mélange est filtré. Le solide est éliminé et on ajoute au filtrat 1 ml d'une solution de chlorure d'hydrogène dans l'éther éthylique. Le précipité
5 formé est filtré et séché. On obtient ainsi 0,85 g du produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 67 %).

F = 156 °C

PREPARATION XXXI

10 **Acide 4-[[[2-[[2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényl-éthyl)amino]acétyl]amino]acétyl][4-[[1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]-amino]butyl]amino]méthyl]-1-pipéridinecarboxylique, 1,1-diméthyléthyl ester**

En opérant de façon analogue à la préparation VI, au départ du composé
15 obtenu selon la préparation XXX, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 63 %).

Exemple 25

20 **N-[2-[(4-aminobutyl)(4-pipéridinylméthyl)amino]-2-oxoéthyl]-2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétamide, bis trifluoroacétate**

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation XXXI, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 58 %).

25 F = 90 °C

PREPARATION XXXII

Acide 4-[[[4-(acétyloxy)butyl]amino]méthyl]-1-pipéridinecarboxylique, 1,1-diméthyléthyl ester

30 a) on prépare une solution de 0,444 g (1 mM) du composé obtenu selon la préparation XXIX dans 5 ml de diméthylformamide. On ajoute 0,48 g (2 mM) d'acétate de 4-iodobutyle et 0,69 g (5 mM) de carbonate de potassium. Le mélange réactionnel est agité 24 heures à température ambiante puis dilué par 50 ml d'acétate d'éthyle et lavé successivement par une solution 0,1 N d'acide
35 chlorhydrique, une solution saturée de bicarbonate de soude puis à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression

réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (6/4 ; v/v). On obtient ainsi 0,23 g de l'ester 1,1-diméthyléthyl de l'acide 4-[[[4-(acétyloxy)butyl][(2,4-dinitrophényl)sulfonyl]amino]méthyl]-1-pipéridinecarboxylique sous forme d'une

5 huile jaune orangée (rendement = 41 %)

b) le composé obtenu ci-dessus est ensuite traité par l'acide thioglycolique selon un procédé analogue à la préparation XXX (b), la purification étant faite sur le composé non salifié, au moyen d'une chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (8/2/0,5 ; v/v/v).

10 Le produit est obtenu sous forme d'une huile rouge (rendement = 91 %).

RMN (¹H, 300 MHz, DMSO) : 3,98 (t, 2H) ; 3,91 (m, 2H) ; 2,66 (m, 2H) ; 2,51 (m, 2H) ; 2,39 (d, 2H) ; 1,99 (s, 3H) ; 1,67-1,53 (m, 5H) ; 1,45 (m, 2H) ; 1,38 (s, 9H) ; 0,95 (m, 2H).

15 **PREPARATION XXXIII**

Acide 4-[[[4-(acétyloxy)butyl][2-[[2-[[2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétyl]amino]acétyl]amino]méthyl]-1-pipéridinecarboxylique, 1,1-diméthyléthyl ester

20 En opérant de façon analogue à la préparation VI, au départ de la préparation XXXII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide mal cristallisé (rendement = 42 %).

25 RMN (¹H, 300 MHz, DMSO) : 8,18 (m, 1H) ; 7,86 (d, 1H) ; 7,57 (d, 1H) ; 7,12 (m, 3H) ; 7,04 (m, 2H) ; 4,17 (s, 2H) ; 3,99 (m, 2H) ; 3,93 (m, 4H) ; 3,45 (m, 2H) ; 3,24 (m, 2H) ; 3,13 (m, 2H) ; 2,74 (t, 2H) ; 2,60 (m, 2H) ; 2,35 (s, 3H) ; 1,96 (s, 3H) ; 1,76 (m, 1H) ; 1,55 (m, 4H) ; 1,48 (m, 2H) ; 1,35 (s, 9H) ; 0,98 (m, 2H).

Exemple 26

30 **N-[2-[(4-hydroxybutyl)(4-pipéridinylméthyl)amino]-2-oxoéthyl]-2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]-acétamide, trifluoroacétate**

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ de la préparation XXXIII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 41 %).

F = 80 °C

PREPARATION XXXIV**Acide 4-[[[4-(acétylamino)butyl]amino]méthyl]-1-pipéridine-carboxylique, 1,1-diméthyléthyl ester**

- a) on prépare une solution de 0,64 g (3 mM) de l'ester 1,1-diméthyléthyle de l'acide 4-(aminométhyl)-1-pipéridinecarboxylique dans 10 ml d'acétonitrile et on ajoute 0,55 g (4 mM) de carbonate de potassium et 0,7 g (2,5 mM) de N-(4-bromobutyl)phtalimide. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 16 heures puis concentré sous pression réduite. Le résidu est repris en solution dans l'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée par une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Après purification par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange dichlorométhane/méthanol/diisopropylamine (90/10/2 ; v/v/v), on obtient le N-[4-[[[1-((1,1-diméthyléthoxy)carbonyl)-4-pipéridinyl]méthyl]amino]butyl]phtalimide sous forme d'un solide mal cristallisé (rendement = 49 %).
- b) on prépare une solution de 0,49 g (1,18 mM) du composé obtenu ci-dessus dans 10 ml de tétrahydrofurane et on ajoute 0,15 g (1,5 mM) de triéthylamine et 0,24 g (1,4 mM) de chloroformiate de benzyle. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 24 heures à température ambiante, puis dilué par 60 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique obtenue est lavée par une solution diluée d'acide chlorhydrique, puis par une solution saturée de bicarbonate de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (6/4 ; v/v). On obtient ainsi 0,51 g de N-[4-[[[1-((1,1-diméthyléthoxy)carbonyl)-4-pipéridinyl]méthyl]-[(phénylméthoxy)carbonyl]amino]butyl]phtalimide (rendement = 78 %).
- c) 0,11 g (0,2 mM) du composé obtenu ci-dessus sont dissous dans 1 ml d'éthanol et on ajoute 0,02 g (0,4 mM) d'hydrate d'hydrazine. Le mélange est chauffé pendant 3 heures à reflux puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie en éluant à l'aide d'un mélange dichlorométhane/méthanol/diisopropylamine (9/1/0 ; v/v/v). On obtient ainsi 66 mg d'ester 1,1-diméthyléthyle de l'acide 4-[[[4-(aminobutyl)](phénylméthoxy)carbonyl]amino]méthyl]-1-pipéridinecarboxylique (rendement = 78 %).
- d) on prépare une solution de 0,17 g (0,4 mM) du composé obtenu selon l'étape précédente dans 1 ml de pyridine et on ajoute 51 mg (0,5 mM) d'anhydride acétique. Le mélange est agité pendant 48 heures à température ambiante puis

dilué avec 10 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée en milieu acide, puis avec une solution de bicarbonate de sodium et séchée sur sulfate de sodium. Après concentration sous pression réduite, on obtient 0,18 g de l'ester 1,1-diméthyléthyl de l'acide 4-[[[4-(acétylamino)butyl][(phénylméthoxy) carbonyl]amino]méthyl]-1-pipéridinecarboxylique (rendement = 96 %)

5 e) on prépare une solution de 1,04 g du composé obtenu selon l'étape précédente dans 10 ml d'éthanol et on ajoute 100 mg de charbon palladié à 10 % Pd. Le mélange est agité sous atmosphère d'hydrogène à pression atmosphérique pendant 3 heures puis le catalyseur est éliminé par filtration. Le filtrat est
10 concentré sous pression réduite et on obtient ainsi 0,58 g du composé attendu sous forme d'une huile jaune pâle (rendement = 79 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) : 7,80 (m, 1H) ; 4,36 (m, 1H) ; 3,88 (m, 2H) ; 2,99 (m, 2H) ; 2,65 (m, 2H) ; 2,46 (m, 2H) ; 2,36 (d, 2H) ; 1,87 (s, 3H) ; 1,64 (m, 3H) ; 1,50 (m, 4H) ; 1,38 (s, 9H) ; 0,96 (m, 2H).

15

PREPARATION XXXV

Acide 4-[[[4-(acétylamino)butyl][2-[[2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)-sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétyl]amino]acétyl]amino]méthyl]-1-pipéridinecarboxylique, 1,1-diméthyléthyl ester

20 En opérant de façon analogue à la préparation VI, au départ du composé obtenu selon la préparation XXXIV (e), on obtient le produit attendu sous forme d'un produit pâteux (rendement = 87 %).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) : 8,16 (m, 1H) ; 7,86 (d, 2H) ; 7,82 (m, 1H) ; 7,57 (d, 2H) ; 7,12 (m, 3H) ; 7,04 (m, 2H) ; 4,17 (s, 2H) ; 3,95 (m, 4H) ; 3,46 (m, 4H) ;
25 3,23 (m, 2H) ; 3,15 (m, 2H) ; 3,04 (m, 2H) ; 2,73 (m, 2H) ; 2,38 (s, 3H) ; 1,78 (s, 3H) ; 1,52 (m, 5H) ; 1,40 (m, 2H) ; 1,37 (s, 9H) ; 1,02 (m, 2H).

Exemple 27

30 **N-[2-[[4-(acétylamino)butyl](4-pipéridinylméthyl)amino]-2-oxoéthyl]-2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]-acétamide, trifluoroacétate**

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation XXXV, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 93 %).

35 F = 100 °C

PREPARATION XXXVI**N-méthyl-4-[[[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]amino]méthyl]benzamide**

En opérant de façon analogue à la préparation IV, au départ de N-(3-aminopropyl)pyrrolidine et de 4-formyl-N-méthyl-benzamide, on obtient le produit
5 attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 35 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) : 8,36 (m, 1H) ; 7,80 (d, 2H) ; 7,37 (d, 2H) ; 3,7 (s, 2H) ; 2,76 (d, 3H) ; 2,46 (m, 8H) ; 2,26 (m, 1H) ; 1,63 (m, 4H) ; 1,55 (m, 2H).

Exemple 28

10 **4-[[[2-[[2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)-amino]acétyl]amino]acétyl][3-(1-pyrrolidinyl)propyl]amino]méthyl]-N-méthyl-benzamide**

En opérant de façon analogue à la préparation VI, au départ du composé obtenu selon la préparation XXXVI, on obtient le produit attendu sous forme d'un
15 solide blanc cassé (rendement = 31 %).

F = 80 °C

Exemple 29

20 **4-[[[2-[[2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)-amino]acétyl] amino]acétyl][3-(1-pyrrolidinyl)propyl]amino]méthyl]-N-méthyl-benzamide, chlorhydrate**

En opérant de façon analogue à l'exemple 6, au départ du composé obtenu selon l'exemple 28, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre fine
25 blanche (rendement = 86 %).

F = 110 °C

PREPARATION XXXVII**6-amino-N-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]nicotinamide**

On prépare une solution de 0,8 g (6,24 mM) de 1-(3-aminopropyl)pyrrolidine
30 dans 40 ml de dichlorométhane et on ajoute 1,89 g (18,7 mM) de triéthylamine et 1,2 g (6,24 mM) de chlorure de 6-aminonicotinoyl (sous forme de chlorhydrate). Le mélange réactionnel est agité pendant 48 heures à température ambiante. Le précipité formé est isolé par filtration, rincé avec du dichlorométhane puis séché. On obtient 0,75 g du produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement 50 %).

35 F = 90 °C

PREPARATION XXXVIII**6-amino-N-[3-(1-pyrrolidiny)propyl]-3-pyridineméthanamine**

On prépare une suspension de 0,73 g (2,94 mM) du composé obtenu selon la préparation XXXVII dans 50 ml de dichlorométhane. On ajoute goutte à goutte
5 10,3 ml (20,6 mM) d'une solution 2M de complexe borane/sulfure de diméthyle dans le tétrahydrofurane. Le mélange réactionnel est agité pendant 24 heures à température ambiante. On ajoute 15 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 5N, puis 15 ml d'eau, puis 100 ml de méthanol. Le mélange est agité pendant 20 heures à température ambiante puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié
10 par chromatographie sur silice greffée NH₂ (Lichroprep NH₂) en éluant à l'aide d'un mélange dichlorométhane/méthanol (98/2 ; v/v). On obtient ainsi 0,15 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 22 %).

F = 45-47 °C

15 Exemple 30**N-[2-[[6-amino-3-pyridinyl)méthyl][3-(1-pyrrolidiny)propyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)-amino]acétamide**

En opérant de façon analogue à la préparation VI, au départ du composé
20 obtenu selon la préparation XXXVIII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 42 %).

F = 80 °C

Exemple 31**25 N-[2-[[6-amino-3-pyridinyl)méthyl][3-(1-pyrrolidiny)propyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)-amino]acétamide, dichlorhydrate**

En opérant de façon analogue à l'exemple 6, au départ du composé obtenu selon l'exemple 30, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc
30 (rendement = 98 %).

F = 142 °C

Exemple 32**35 N-[2-[bis[3-(diméthylamino)propyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétamide**

En opérant de façon analogue à la préparation VI, au départ de bis[3-(diméthylamino)propyl]amine, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 47 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO): 8,15 (m, 1H) ; 7,86 (d, 1H) ; 7,56 (d, 1H) ; 7,12 (m, 3H) ; 7,0 (m, 2H) ; 4,17 (s, 2H) ; 4,0 (d, 2H) ; 3,49 (t, 2H) ; 3,25 (m, 4H) ; 2,71 (t, 2H) ; 2,38 (s, 3H) ; 2,19 (m, 4H) ; 2,11 (s, 6H) ; 2,09 (s, 6H) ; 1,15 (m, 4H).

Exemple 33

N-[2-[bis[3-(diméthylamino)propyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétamide, dichlorhydrate

En opérant de façon analogue à l'exemple 6, au départ du composé obtenu selon l'exemple 32, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide fin léger blanc (rendement = 90 %).

F = 100 °C

PREPARATION XXXIX

Acide 4-[[[2-[[2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétyl]amino]acétyl][3-(diméthylamino)propyl]-amino]méthyl]benzèncarboximidique, éthyl ester, chlorhydrate.

On prépare une solution de 0,8 g (1,215 mM) du composé obtenu selon la préparation XXIII dans 50 ml d'éthanol. Cette solution est refroidie à 0 °C dans un bain de glace puis saturée par un courant de chlorure d'hydrogène gazeux. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 48 heures à température ambiante puis concentré sous pression réduite. Le précipité formé est séparé par filtration, lavé à l'éther et séché. On obtient 0,65 g du produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 68 %).

F = 45-46 °C

Exemple 34

2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]-N-[2-[[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)phényl]méthyl][3-(diméthylamino)propyl]amino]-2-oxoéthyl]acétamide

On prépare une solution de 0,057 g (0,95 mM) d'éthylènediamine dans 30 ml d'éthanol. On ajoute, goutte à goutte, à la température de reflux de l'éthanol, 0,64 g (0,91 mM) du composé obtenu selon la préparation XXXIX en solution dans

50 ml d'éthanol, on maintient le mélange réactionnel à reflux pendant 48 heures puis on concentre sous pression réduite. Le résidu est repris dans du dichlorométhane et la phase organique obtenue est lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur silice greffée NH₂ en éluant à l'aide d'un mélange toluène/2-propanol (95/5 ; v/v). On obtient ainsi 0,18 g du produit attendu sous

forme d'un solide amorphe blanc crème (rendement = 31 %).
F = 75 °C

10 **Exemple 35**

2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]-N-[[[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)phényl]méthyl][3-(diméthylamino)-propyl]amino]-2-oxoéthyl]acétamide, dichlorhydrate

En opérant de façon analogue à l'exemple 6, au départ du composé obtenu selon l'exemple 34, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide fin blanc (rendement = 93 %).

F = 142 °C

PREPARATION XL

20 **N-[2-[[[4-cyanophényl]méthyl]méthylamino]-2-oxoéthyl]-2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétamide**

En opérant de façon analogue à la préparation VI, au départ de 4-(méthylaminométhyl)benzonitrile, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 75 %).

25 F = 72 °C

Exemple 36

30 **N-[2-[[[4-[amino(hydroxyimino)méthyl]phényl]méthyl]méthylamino]-2-oxoéthyl]-2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)-amino]acétamide**

En opérant de façon analogue à la préparation VII, au départ du composé obtenu selon la préparation XL, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 98 %).

F = 97 °C

35

Exemple 37

N-[2-[[[4-[[[acétoxy]imino](amino)méthyl]phényl]méthyl]méthyl-amino]-2-oxoéthyl]-2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino] acétamide

5 En opérant de façon analogue à la préparation VIII, au départ du composé obtenu selon l'exemple 36, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc amorphe (rendement = 82 %).

F = 50 °C

10 **Exemple 38**

N-[2-[[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]méthylamino]-2-oxoéthyl]-2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]-acétamide

15 En opérant de façon analogue à la préparation IX, au départ du composé obtenu selon l'exemple 37, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc amorphe (rendement = 95 %).

F = 102 °C

Exemple 39

20 **N-[2-[[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]méthylamino]-2-oxoéthyl]-2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]-acétamide, chlorhydrate**

25 En opérant de façon analogue à l'exemple 6, au départ du composé obtenu selon l'exemple 38, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide fin blanc amorphe (rendement = 88 %).

F = 130 °C

PREPARATION XLI

30 **Acide 4-[[[2-[[[2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétyl]amino]acétyl]méthylamino]méthyl]benzene-carboximidique, éthyl ester, chlorhydrate.**

En opérant de façon analogue à la préparation XXXIX, au départ du composé obtenu selon la préparation XL, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 60 %).

35 F = 47-48 °C

Exemple 40

2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]-N-[2-[[[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)phényl]méthyl]méthylamino]-2-oxoéthyl]acétamide

5 En opérant de façon analogue à l'exemple 34, au départ du composé obtenu selon la préparation XLI, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide écru (rendement = 17 %).

F = 80 °C

10 **Exemple 41**

2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]-N-[2-[[[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)phényl]méthyl]méthylamino]-2-oxoéthyl]acétamide, chlorhydrate

15 En opérant de façon analogue à l'exemple 6, au départ du composé obtenu selon l'exemple 40, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide fin blanc (rendement = 90 %).

F = 100 °C

PREPARATION XLII

20 **N-[2-[[[4-cyanophényl]méthyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétamide**

En opérant de façon analogue à la préparation VI, au départ de 4-(aminométhyl)-benzonnitrile, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 52 %).

25 F = 82 °C

Exemple 42

N-[2-[[[4-[amino(hydroxyimino)méthyl]phényl]méthyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]-acétamide

30 En opérant de façon analogue à la préparation VII, au départ du composé obtenu selon la préparation XLII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 98 %).

F = 100 °C

35

Exemple 43

N-[2-[[[4-[[[acétyloxy]imino](amino)méthyl]phényl]méthyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)-amino]acétamide

5 En opérant de façon analogue à la préparation VIII, au départ du composé obtenu selon l'exemple 42, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide amorphe blanc (rendement = 50 %).

F = 104 °C

10 **Exemple 44**

N-2-[[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]-acétamide

15 En opérant de façon analogue à la préparation IX, au départ du composé obtenu selon l'exemple 43, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc cassé (rendement = 91 %).

F = 130 °C

Exemple 45

20 **N-2-[[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]-acétamide, dichlorhydrate**

25 En opérant de façon analogue à l'exemple 6, au départ du composé obtenu selon l'exemple 44, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 83 %).

F = 140 °C

PREPARATION XLIII

30 **Acide 4-[[[(9H-fluoren-9-yl-méthoxy)carbonyl]amino]méthyl]-1-pipéridine carboxylique, 1,1-diméthyléthylester ou [4-(Fmoc-aminométhyl)-1-Boc-pipéridine]**

35 On prépare une solution de 8,66 g (40,5 mM) de 4-(aminométhyl)-1-Boc-pipéridine dans 100 ml de DCM. On ajoute 5,26 g (40,5 mM) de DIPEA et une solution de 10,47 g (40,5 mM) de chloroformate de 9H-fluoren-9-yle (ou Fmoc-Cl) dans 50 ml de DCM. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 heure, lavé par une solution saturée d'hydrogénosulfate de potassium

puis à l'eau jusqu'à neutralité. La phase organique est séchée puis concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 16,9 g du composé attendu qui est utilisé sans autre purification pour l'étape suivante.

5 **PREPARATION XLIV**

Acide (4-pipéridinylméthyl)carbamique, 9H-fluoren-9-yl-méthyl ester (ou : 4-(Fmoc-aminométhyl)pipéridine), trifluoroacétate

On prépare une solution de 0,5 g (1,15 mM) du composé obtenu selon la préparation XLIII dans 10 ml de DCM et on ajoute 3 ml d'acide trifluoroacétique. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris dans du toluène et à nouveau concentré sous pression réduite. Le résidu d'évaporation est trituré dans 10 ml d'éther éthylique et le solide cristallisé formé est séparée par filtration, lavé avec 5 ml d'éther éthylique puis séché sous vide. On obtient ainsi 0,45 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 87 %).

F = 167 °C

PREPARATION XLV

20 **Acide [(1-Res-4-pipéridinyl)méthyl]carbamique, 9H-fluoren-9-yl-méthyl ester (ou : 4-(Fmoc-amino-méthyl)1-Res-pipéridine)**

On prépare une suspension de 5,36g de résine fonctionnalisée (copolymère styrène à 1 % de divinylbenzène fonctionnalisé par un groupe chlorotriptyl, chargé à 2,05 mM/g en chlore actif obtenu auprès de la société Novabiochem) soit 11 mM, dans 40 ml de DCM. On ajoute 5,69 g (44 mM) de DIPEA, puis une solution de 7,43 g (16,5 mM) du composé obtenu selon la préparation XLIV. Le mélange réactionnel est agité à l'aide d'un agitateur orbital pendant 18 heures à température ambiante. La résine est séparée par filtration et rincée successivement par 10 ml de DMF, 10 ml de méthanol, 10 ml de DCM, 10 ml de méthanol, 10 ml de DCM et 10 ml d'éther éthylique. Après séchage, la résine est utilisée directement pour réaliser l'étape suivante.

PREPARATION XLVI

35 **Acide 2-[[[(1-Res-4-pipéridinyl)méthyl]amino]carbonyl]-1-pipéridine carboxylique, 1,1-diméthyléthyl ester ou [N-[(1-Res-4-pipéridinyl)-méthyl]-1-Boc-2-pipéridinecarboxamide]**

On prépare une suspension de 0,158 g (0,2 mM) de la résine obtenue selon la préparation XLV (taux de greffage : 1,27 mM/g) dans 5 ml d'une solution à 20 % de pipéridine dans la DMF. Le mélange réactionnel est agité pendant 5 heures à température ambiante puis filtré. La résine est lavée successivement avec 3 ml de DMF, 3 ml de DCM, puis 3 ml de DMF, et remise en suspension dans 5 ml de DMF. On ajoute alors 0,155 g (1,2 mM) de DIPEA, 0,138 g (0,6 mM) d'acide N-Boc-2-pipéridinecarboxylique, 0,076 g (0,6 mM) de HOBt et 0,075 g (0,6 mM) de DIC. Le mélange est agité pendant 22 heures à température ambiante puis filtré. La résine est lavée successivement par 3 ml de DMF, 3 ml de méthanol, 3 ml de THF, 3 ml de méthanol, 3 ml de THF et 5 ml de DCM, puis séchée. La résine sèche est utilisée directement pour l'étape suivante.

PREPARATION XLVII

Acide 2-[[[(1-Res-4-pipéridinyl)méthyl]amino]méthyl]-1-pipéridinecarboxylique, 1,1-diméthyléthyl ester ou 2-[[[(1-Res-4-pipéridinyl)méthyl]amino]méthyl]-1-Boc-pipéridine

On prépare une suspension de 0,2 mM de la résine obtenue selon la préparation XLVI dans 2 ml de THF et on ajoute 0,083 g (0,8 mM) de triméthyle borate puis 2 ml d'une solution 2M du complexe borane/sulfure de diméthyle dans l'éther éthylique. Le mélange est agité à température ambiante pendant 23 heures. La résine est séparée par filtration, lavée par 3 ml de DCM, puis 3 ml de THF et remise en réaction en présence de 2 ml de THF, 0,083 g (0,8 mM) de triméthylborate et 2 ml de la solution 2M du complexe borane/sulfure de diméthyle dans l'éther, pendant 72 heures à température ambiante. La résine est séparée par filtration, lavée par 3 ml de DCM, puis par 3 ml de THF et agitée en présence de 2 ml de THF et 0,47 g (8 mM) de propylamine pendant 24 heures. La résine est filtrée, lavée par 3 ml de DMF, 3 ml de méthanol, 3 ml de THF, 3 ml de méthanol, 3 ml de THF et 4 ml de DCM. Après séchage, la résine est utilisée directement à l'étape suivante.

PREPARATION XLVIII

Acide 2-[[[2-[[2-[[2-(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétyl]amino]acétyl]][(1-Res-4-pipéridinyl)méthyl]amino]méthyl]-1-pipéridinecarboxylique, 1,1-diméthyléthyl ester

On prépare une suspension de 0,2 mM de la résine obtenue selon la préparation XLVII dans 4 ml de DMF. On ajoute une solution de 0,081 g (0,6 mM)

de HOBT dans 1 ml de DMF, 0,076 g (0,6 mM) de DIC, 0,159 g (1,2 mM) de DIPEA puis une solution de 0,276 g de l'acide obtenu selon la préparation III dans 1 ml de DMF. Le mélange réactionnel est agité pendant 12 heures à 50 °C puis 10 heures à température ambiante. La résine est séparée par filtration et lavée successivement
5 avec 4 ml de DMF, 4 ml de DCM puis 4 ml de DMF. LA résine est ensuite soumise à un nouveau cycle de couplage avec l'acide, dans les mêmes conditions, puis lavée par 4 ml de DMF, 4 ml de méthanol, 4 ml de THF, 4 ml de méthanol, 4 ml de THF et 4 ml de DCM et séchée.

10 **Exemple 46**

2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]-N-[2-oxo-2-[(2-pipéridinylméthyl)(4-pipéridinylméthyl)amino]éthyl]-acétamide, bis trifluoroacétate

On prépare une suspension de 0,2 mM de la résine obtenue selon la
15 préparation XLVIII dans 4 ml de DCM et on ajoute 0,4 ml d'acide trifluoroacétique. Le mélange est agité pendant 1,5 heures à température ambiante puis la résine est filtrée et rincée à l'aide de 5 ml de DCM puis 5 ml de méthanol. Les filtrats réunis sont concentrés sous flux d'azote et le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie préparative HPLC, à l'aide d'une colonne 250x20 mm chargée de
20 phase stationnaire INERTSIL PREP. ODS obtenue auprès de la société G.L. Sciences Inc., et en éluant à l'aide d'un mélange eau/acétonitrile en gradient et en présence de 0,05 % d'acide trifluoroacétique. On obtient ainsi 117 mg du produit attendu.

LC/MS (Grad. C) : 2,32 mn

En suivant le cycle des étapes de la préparation XLVI à l'exemple 46 et en
25 modifiant la nature de l'acide mis en œuvre lors de la préparation XLVI, on obtient les composés des exemples suivants :

Exemple 47

2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]-N-[2-oxo-2-[bis(4-pipéridinylméthyl)amino]éthyl]acétamide, bis trifluoroacétate

LC/MS (Grad C) : 2,17 mn

Exemple 48

2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]-N-[2-[[[(1-méthyl-4-pipéridinyl)méthyl](4-pipéridinylméthyl)amino]-2-oxoéthyl]acétamide, bis trifluoroacétate

5 LC/MS (Grad C) : 2,20 mn

Exemple 49

2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]-N-[2-[[[(1-éthyl-4-pipéridine)méthyl](4-pipéridinylméthyl)amino]-2-oxoéthyl]acétamide, bis trifluoroacétate

10

LC/MS (Grad C) : 2,30 mn

PREPARATION IL

N-[(1-Res-4-pipéridinyl)méthyl]-2-nitro-benzènesulfonamide

15

On prépare une suspension de 0,158 g (0,2 mM) de la résine obtenue selon la préparation XLV (le taux de greffage est de 1,27 mM/g) dans 5 ml d'une solution à 20 % de pipéridine dans la DMF. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 5 heures puis filtré. La résine est lavée sur filtre par 2 ml de DMF puis 2 ml de DCM, puis mise en suspension dans 5 ml de DCM. On ajoute 0,077 g (0,6 mM) de DIPEA puis une solution de 0,133 g (0,6 mM) de chlorure de 2-nitro-benzènesulfonyle dans 2 ml de DCM. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 heures à température ambiante puis filtré. La résine est lavée successivement par chaque fois 2 ml de DMF, méthanol, THF, méthanol, THF et DCM, puis utilisée pour l'étape suivante.

20

25

PREPARATION L

Acide 4-[2-[[[(2-nitrophényl)sulfonyl][1-Res-4-pipéridinyl)méthyl]-amino]éthyl]-1-pipéridinecarboxylique, 1,1-diméthyléthyl ester

30

On prépare une suspension de 0,2 mM de la résine obtenue selon la préparation IL dans 1 ml de THF et on ajoute 0,52 g (2 mM) de triphénylphosphine en solution dans 2 ml de THF, puis une solution de 0,46 g (2 mM) de l'ester 1,1-diméthyléthyl de l'acide 4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipéridinecarboxylique dans 1 ml de THF, puis 0,20 g (1 mM) de DIAD. Le mélange est agité pendant 30 mn à température ambiante et on ajoute à nouveau 0,20 g (1 mM) de DIAD. Le mélange est agité à température ambiante pendant 20 heures. La résine est filtrée, lavée par 2 ml de DCM puis 2 ml de THF et soumise à un nouveau cycle d'alkylation dans les

35

mêmes conditions. La résine est ensuite séparée et lavée successivement par chaque fois 2 ml de DMF, méthanol, THF, méthanol, THF et DCM. La résine greffée ainsi obtenue est utilisée à l'étape suivante.

5 **PREPARATION LI**

Acide 4-[2-[[[(1-Res-4-pipéridinyl)méthyl]amino]éthyl]-1-pipéridine-carboxylique, 1,1-diméthyléthyl ester

On prépare une suspension de 0,2 mM de la résine obtenue selon la préparation L dans 5 ml de DMF. On ajoute 0,22 g (2 mM) de thiophénol puis
10 0,12 g (1,2 mM) de triéthylamine. Le mélange réactionnel est agité pendant 22 heures à température ambiante, puis la résine est séparée par filtration et rincée successivement avec chaque fois 2 ml de DMF, méthanol et THF. On la soumet une seconde fois au cycle réactionnel décrit ci-dessus et on la lave sur filtre successivement par chaque fois 2 ml de DMF, méthanol, THF, méthanol, THF et
15 DCM. La résine ainsi obtenue est utilisée pour l'étape suivante.

PREPARATION LII

Acide 4-[2-[[2-[[2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétyl]amino]acétyl][[(1-Res-4-pipéridinyl)méthyl]amino]-éthyl]-1-pipéridinecarboxylique, 1,1-diméthyléthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation XLVIII, au départ de la résine obtenue selon la préparation LI, on obtient la résine attendue.

Exemple 50

25 **2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]-N-[2-oxo-2-[[2-(4-pipéridinyl)éthyl](4-pipéridinylméthyl)amino]éthyl]-acétamide, bis trifluoroacétate**

En opérant de façon analogue à l'exemple 46, au départ du composé obtenu selon la préparation LII, on obtient le produit attendu.

30 LC/MS (Grad B) : 2,22 mn

En opérant de façon analogue à la série des étapes allant de la préparation L à l'exemple 50 et en modifiant la nature de l'amino-alcool introduit à la préparation L, on obtient les composés selon l'invention suivants :

35

Exemple 51

2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]-N-[2-oxo-2-[[2-(1-pipéridinyl)éthyl](4-pipéridinylméthyl)amino]éthyl]-acétamide, bis trifluoroacétate

5 LC/MS (Grad B) : 2,45 mn

Exemple 52

2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]-N-[2-oxo-2-[[2-(1-pyrrolinyl)éthyl](4-pipéridinylméthyl)amino]éthyl]-acétamide, bis trifluoroacétate

10

LC/MS (Grad B) : 2,42 mn

Exemple 53

2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]-N-[2-[[2-(hexahydro-1*H*-azepin-1-yl)éthyl](4-pipéridinylméthyl)amino]-2-oxo-éthyl] acétamide, bis trifluoroacétate

15

LC/MS (Grad B) : 2,57 mn

Exemple 54

2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]-N-[2-[[[(1-méthyl-3-pipéridinyl)méthyl](4-pipéridinylméthyl)amino]-2-oxo-éthyl] acétamide, bis trifluoroacétate

20

LC/MS (Grad B) : 2,35 mn

Exemple 55

2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]-N-[2-[[[(1-méthyl-2-pipéridinyl)méthyl](4-pipéridinylméthyl)amino]-2-oxoéthyl] acétamide, bis trifluoroacétate

25

LC/MS (Grad B) : 2,43 mn

30

Exemple 56

2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]-N-[2-[[[(3-aminopropyl)(4-pipéridinylméthyl)amino]-2-oxoéthyl] acétamide, bis trifluoroacétate

35

LC/MS (Grad B) : 2,20 mn

Exemple 57

2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]-N-[2-[[3-(diméthylamino)propyl](4-pipéridinylméthyl)amino]-2-oxoéthyl] acétamide, bis trifluoroacétate

5 LC/MS (Grad A) : 2,78 mn

Exemple 58

2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]-N-[2-[[2-[méthyl(phénylméthyl)amino]éthyl](4-pipéridinylméthyl)amino]-2-oxoéthyl] acétamide, bis trifluoroacétate

10

LC/MS (Grad B) : 2,78 mn

Exemple 59

2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]-N-[2-[[2-(4-méthyl-1-piperazinyl)éthyl](4-pipéridinylméthyl)amino]-2-oxoéthyl] acétamide, bis trifluoroacétate

15

LC/MS (Grad B) : 1,93 mn

Exemple 60

2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]-N-[2-oxo-2-[(4-pipéridinylméthyl)(4-pyridinylméthyl)amino]éthyl]-acétamide, bis trifluoroacétate

20

LC/MS (Grad A) : 2,75 mn

25 PREPARATION LIII**N-Res-1,4-butanediamine**

On prépare une suspension de 7,32 g (15 mM) de résine fonctionnalisée (analogue à celle mise en œuvre pour la préparation XLV) dans 60 ml de DCM. On ajoute 3,88 g (30 mM) de DIPEA et 2,65 g (30 mM) de 1,4-butanediamine. Le mélange réactionnel est agité pendant 18 heures à température ambiante puis la résine est filtrée et lavée successivement par chaque fois 15 ml de DCM, méthanol, DCM et éther éthylique. Elle est ensuite utilisée pour l'étape suivante.

30

PREPARATION LIV

35 N-Res-N'-[(2-nitrophényl)sulfonyl]-1,4-butanediamine

On prépare une suspension de 0,2 mM de la résine obtenue selon la préparation LIII, dans 5 ml de DCM et on ajoute 0,077 g (0,6 mM) de DIPEA, puis 0,133 g (0,6 mM) de chlorure de 2-nitrobenzènesulfonyl dans 2 ml de DCM. Le mélange réactionnel est agité 30 heures à température ambiante puis filtré. La
5 résine est lavée successivement par chaque fois 2 ml de DMF, méthanol, THF, méthanol, THF et DCM, puis utilisée pour l'étape suivante.

En opérant ensuite de façon analogue aux étapes décrites pour les préparations L, LI, LII et l'exemple 50, au départ de la résine obtenue selon la préparation LIV et en modifiant de façon appropriée la nature de l'alcool lors de la
10 première étape, on obtient les composés selon l'invention suivants :

Exemple 61

**N-[2-[(4-aminobutyl)[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-
[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl) amino]
15 acétamide, bis trifluoroacétate**
LC/MS (Grad A) : 2,72 mn

Exemple 62

**N-[2-[(4-aminobutyl)[3-(diméthylamino)propyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-
20 [[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl) amino]
acétamide, bis trifluoroacétate**
LC/MS (Grad A) : 2,70 mn

Exemple 63

**N-[2-[(4-aminobutyl)[2-(1-pyrrolidiny)éthyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-
25 [[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl) amino]
acétamide, bis trifluoroacétate**
LC/MS (Grad A) : 2,80 mn

Exemple 64

**N-[2-[(4-aminobutyl)[2-(1-pipéridiny)éthyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-
30 [[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]
acétamide, bis trifluoroacétate**
LC/MS (Grad A) : 2,88 mn

35

Exemple 65

N-[2-[(4-aminobutyl)[2-(4-pipéridinyl)éthyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino] acétamide, bis trifluoroacétate

5 LC/MS (Grad A) : 2,72 mn

Exemple 66

N-[2-[(4-aminobutyl)(3-pipéridinylméthyl)amino]-2-oxoéthyl]-2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino] acétamide, bis trifluoroacétate

10 LC/MS (Grad A) : 2,72 mn

Exemple 67

N-[2-[(4-aminobutyl)[(1-méthyl-3-pipéridinyl)méthyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino] acétamide, bis trifluoroacétate

15 LC/MS (Grad A) : 2,75mn

Exemple 68

N-[2-[(4-aminobutyl)[(1-méthyl-2-pipéridinyl)méthyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino] acétamide, bis trifluoroacétate

20 LC/MS (Grad A) : 2,82mn

Exemple 69

N-[2-[(4-aminobutyl)[2-(hexahydro-1H-azépin-1-yl)éthyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino] acétamide, bis trifluoroacétate

25 LC/MS (Grad A) : 2,98mn

Exemple 70

N-[2-[(4-aminobutyl)[2-(4-méthyl-1-piperaziny)éthyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino] acétamide, bis trifluoroacétate

30 LC/MS (Grad A) : 2,48mn

Exemple 71

N-[2-[(4-aminobutyl)[2-(4-pyridinyl)éthyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino] acétamide, bis trifluoroacétate

5 LC/MS (Grad C) : 3,02mn

Exemple 72

N-[2-[(4-aminobutyl)[3-(4-pyridinyl)propyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino] acétamide, bis trifluoroacétate

10

LC/MS (Grad A) : 2,73mn

Exemple 73

N-[2-[(4-aminobutyl)[3-(3-pyridinyl)propyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino] acétamide, bis trifluoroacétate

15

LC/MS (Grad A) : 2,75mn

Exemple 74

N-[2-[(4-aminobutyl)[3-(2-pyridinyl)propyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino] acétamide, bis trifluoroacétate

20

LC/MS (Grad A) : 2,77mn

Exemple 75

N-[2-[(4-aminobutyl)[2-[(éthylamino)carbonyl]oxy]éthyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétamide, trifluoroacétate

25

LC/MS (Grad D) : 5,93mn

Exemple 76

N-[2-[(4-aminobutyl)[3-[(éthylamino)carbonyl]oxy]propyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétamide, trifluoroacétate

30

LC/MS (Grad D) : 5,97mn

Exemple 77

N-[2-[(4-aminobutyl)[4-[[éthylamino]carbonyloxy]butyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl]sulfonyl](2-phényléthyl)-amino]acétamide, trifluoroacétate

5 LC/MS (Grad D) : 6,12mn

Exemple 78

N-[2-[(4-aminobutyl)[3-[[méthoxy]carbonylamino]propyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl]sulfonyl](2-phényléthyl)-amino]acétamide, trifluoroacétate

10

LC/MS (Grad D) : 5,82mn

Exemple 79

N-[2-[(4-aminobutyl)[4-[[méthoxy]carbonylamino]butyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl]sulfonyl](2-phényléthyl)-amino]acétamide, trifluoroacétate

15

LC/MS (Grad D) : 5,82mn

Exemple 80

N-[2-[(4-aminobutyl)(3-aminopropyl)amino]-2-oxoéthyl]-2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl]sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétamide, bis trifluoroacétate

20

LC/MS (Grad A) : 2,65mn

PREPARATION LV

5-[3-[[4-(1-pyrrolidinyl)butyl]amino]propyl]-1-(triphénylméthyl)-1-H-imidazole

25

En opérant de façon analogue à la préparation XIV, au départ de 1-(4-aminobutyl)pyrrolidine et de 1(triphénylméthyl)-1-H-imidazole-5-propanal, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement 35 %).

30

$n_D^{22} = 1,596$

PREPARATION LVI

2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl]sulfonyl](2-phényléthyl)amino]-N-[2-oxo-2-[[4-(1-pyrrolidinyl)butyl][3-[1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-5-yl]propyl]amino]éthyl]acétamide.

35

On prépare une solution de 1,84 g (4mM) de l'acide obtenu selon la préparation III dans 20 ml d'acétonitrile et on ajoute une solution de 1,97 g (4 mM) de l'amine obtenue à la préparation LV dans 20 ml d'acétonitrile, puis 1,67 g (4,4 mM) de HBTU (hexafluoro phosphate de O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tétraméthyluronium) puis 0,59 g (4,4 mM) de HOBT et 0,57 g (4,4 mM) de diisopropyléthylamine. Le mélange réactionnel est agité 20 heures à température ambiante, puis concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans du dichlorométhane et la phase organique obtenue est lavée à l'aide d'une solution de soude diluée, puis à l'eau, puis séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange dichlorométhane/méthanol (95/5 ;v/v). On obtient ainsi 3,6 g du produit attendu sous forme d'un solide amorphe (rendement = 87 %).

F = 72 °C

15 **Exemple 81**

2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]-N-[2-[[3-(1H-imidazol-5-yl)propyl][4-(1-pyrrolidiny)butyl]amino]-2-oxoéthyl]acétamide

On prépare une solution de 3,6 g (3,86 mM) du produit obtenu selon la préparation LV, dans 30 ml de dichlorométhane et on ajoute 0,42 g (3,86 mM) d'anisole puis 15 ml d'acide trifluoroacétique. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à température ambiante puis concentré sous pression réduite. On ajoute 100 ml de toluène au résidu et on concentre à nouveau sous pression réduite afin d'entraîner l'acide trifluoroacétique. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (90/10/1 ; v/v/v). On obtient ainsi 2,1 g du produit attendu sous forme d'un solide amorphe blanc (rendement = 78 %).

F = 114 °C

30 **Exemple 82**

2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]-N-[2-[[3-(1H-imidazol-5-yl)propyl][4-(1-pyrrolidiny)butyl]amino]-2-oxoéthyl]acétamide, dichlorhydrate

En opérant de façon analogue à l'exemple 6, au départ du composé obtenu selon l'exemple 81, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 98 %).

F = 122 °C

PREPARATION LVII

2,4-dichloro-N,3-diméthyl-benzènesulfonamide

5 En opérant de façon analogue à la préparation I, au départ de chlorhydrate de méthylamine et d'un excès de triéthylamine, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 83 %)

F = 112 °C

PREPARATION LVIII

N-[2-[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl]méthylamino]acétyl]-glycine, éthyl ester

10 En opérant de façon analogue à la préparation II, au départ du composé obtenu selon la préparation LVII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc
15 (rendement = 51 %)

F = 120 °C

PREPARATION LIX

N-[2-[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl]méthylamino]acétyl]-glycine

20 On prépare une solution de 4,65 g (11 mM) de l'ester obtenu selon la préparation LVIII dans 100 ml de THF et on ajoute une solution de 0,96 g (23 mM) de lithine dans 20 ml d'eau. Le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures à 50 °C puis concentré sous pression réduite. Le résidu est repris avec de l'eau et acidifié à 5 °C
25 avec une solution 1N d'acide chlorhydrique. Le mélange est extrait par du DCM et la phase organique obtenue est lavée à l'eau, séchée et concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 3,79 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 93 %).

F = 154 °C

30

PREPARATION LX

Acide [(4-cyanophényl)méthyl]méthylcarbamique, phénylméthyl ester

On prépare un mélange de 7 g (47,9 mM) de [(4-cyanophényl)méthyl]méthanamine dans 60 ml de DCM et on ajoute 5,8 g (57,5 mM) de triéthylamine. Le mélange est
35 refroidi à 0 °C et on ajoute goutte à goutte une solution de 9,8 g (57,5 mM) de chloroformate de benzyle dans 20 ml de DCM. Le mélange est ensuite agité

pendant 20 heures à température ambiante puis lavé par une solution d'acide chlorhydrique 0,1 N, puis par de l'eau, séché sur sulfate de sodium et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange toluène/acétate d'éthyle (95/5 ; v/v). On obtient ainsi
5 11,4 g du produit attendu sous forme d'une huile (rendement = 87 %).
 $n_D^{22} = 1,564$

PREPARATION LXI

Acide **[[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)phényl]méthyl]méthyl-**
10 **carbamique, phénylméthyl ester**

On prépare un mélange de 11,3 g (40 mM) du composé obtenu selon la préparation LX dans 40 ml d'éthylènediamine et on ajoute 0,64 g (20 mM) de fleur de soufre. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à 100 °C puis refroidi. On ajoute de l'eau et on extrait par l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau,
15 séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (95/5/0,05 ; v/v /v). On obtient ainsi 11 g de produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 85 %).

F = 84 °C

PREPARATION LXII

Acide **4,5-dihydro-2-[4-[[méthyl[(phénylméthoxy)carbonyl]amino]-**
20 **méthyl]phényl]-1H-imidazole-1-carboxylique, 1,1-diméthyléthyl ester**

On prépare une solution de 3,22 g (10 mM) du composé obtenu selon la préparation LXI dans 45 ml de DCM, et on ajoute 1,34 g (11 mM) de N,N-diméthylaminopyridine, puis, goutte à goutte, une solution de 2,4 g (11 mM) de dé-
25 *tert*-butyl dicarbonate dans 45 ml de DCM. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à température ambiante puis lavé à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique 0,5 N, puis avec de l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est cristallisé dans
30 l'éther isopropylique puis filtré et séché. On obtient ainsi 4 g du produit attendu sous forme de fins cristaux blancs (rendement = 94 %).

F = 124 °C

PREPARATION LXIII**Acide 4,5-dihydro-2-[4-[(méthylamino)méthyl]phényl]-1H-imidazole-1-carboxylique, 1,1-diméthyléthyl ester**

- 5 On prépare un mélange de 4,23 g (10 mM) du composé obtenu selon la préparation LXII dans 80 ml de méthanol et on ajoute 0,4 g de charbon palladié (à 10 % Pd). Le mélange est agité sous atmosphère d'hydrogène à température ambiante et pression atmosphérique pendant 2 heures. Le catalyseur est éliminé par filtration puis le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par
- 10 chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (90/10/0,1 ; v/v/v). On obtient ainsi 2,5 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc cassé (rendement = 90 %).

F = 65 °C

15 **PREPARATION LXIV**

Acide 2-[4-[[[2-[[2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl) sulfonyl] methyl-amino] acétyl]amino]acétyl]méthylamino]méthyl]phényl]-4,5-dihydro-1H-imidazole-1-carboxylique, 1,1-diméthyléthyl ester

- En opérant de façon analogue à la préparation VI, au départ des composés obtenus selon les préparations LIX et LXIII, on obtient le produit attendu sous forme d'un
- 20 solide blanc (rendement = 90 %).

F = 61 °C

Exemple 83

- 25 **2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl]méthylamino]-N-[2-[[[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)phényl]méthyl]méthylamino]-2-oxoéthyl]-acétamide**

- En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation LXIV, on obtient après purification par chromatographie sur gel de silice
- 30 (éluant : dichlorométhane/méthanol/ammoniaque ; 95/5/0,1 ; v/v/v), le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 98 %).

F = 72 °C

Exemple 84**2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl]méthylamino]-N-[2-[[[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)phényl]méthyl]méthylamino]-2-oxoéthyl]-acétamide, chlorhydrate**

5 En opérant de façon analogue à l'exemple 6, au départ du composé obtenu selon l'exemple 83, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 88 %).

F = 162 °C

10 PREPARATION LXV**2,4-dichloro-3-méthyl-N-(1,1-diméthyléthyl)-benzènesulfonamide**

En opérant de façon analogue à la préparation I, au départ de *tert*-butylamine, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 84 %).

F = 150 °C

15

PREPARATION LXVI**N-[2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl][1,1-diméthyléthyl]-amino]acétyl]glycine, éthyl ester**

On prépare une solution de 3 g (10 mM) du composé obtenu selon la préparation LXV dans 80 ml de DMF anhydre et on ajoute 0,264 g (11 mM) d'hydrure de sodium. Le mélange est agité pendant 1 heure à température ambiante puis on ajoute goutte à goutte une solution de 2,98 g (11 mM) de l'ester éthylique de la N-(2-iodo-acétyl)glycine. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 heures à température ambiante puis versé sur de l'eau et extrait par l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange méthylcyclohexane/acétate d'éthyle (6/4 ; v/v). On obtient ainsi 1,87 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 42 %).

F = 180 °C

30

PREPARATION LXVII**N-[2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl][1,1-diméthyléthyl]amino]acétyl]glycine**

En opérant de façon analogue à la préparation LIX, au départ du composé obtenu selon la préparation LXVI, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 80 %).

35

F = 178 °C

PREPARATION LXVIII

2-[[**(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl**][**1,1-diméthyléthyl**]amino]-N-
5 **[2-oxo-2-[[4-(1-pyrrolidiny)butyl][3-[1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-5-yl] propyl] amino] éthyl] acétamide**

En opérant de façon analogue à la préparation LVI, au départ de l'acide obtenu selon la préparation LXVII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 95 %).

10 F = 85 °C

Exemple 85

2-[[**(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl**]amino]-N-[2-[[**3-(1H-**
15 **imidazol-5-yl)propyl**][**4-(1-pyrrolidiny)butyl**]amino]-2-oxoéthyl]
acétamide

En opérant de façon analogue à l'exemple 81, au départ du composé obtenu selon la préparation LXVIII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide amorphe blanc (rendement = 67 %).

F = 88 °C

20

Exemple 86

2-[[**(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl**]amino]-N-[2-[[**3-(1H-**
imidazol-5-yl)propyl][**4-(1-pyrrolidiny)butyl**]amino]-2-oxoéthyl]
acétamide, dichlorhydrate

25 En opérant de façon analogue à l'exemple 6, au départ du composé obtenu selon l'exemple 85, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanc cassé (rendement = 75 %).

F = 55 °C

PREPARATION LXIX

2,4-dichloro-N-(2-méthoxyméthyl)-3-méthyl-benzènesulfonamide

En opérant de façon analogue à la préparation I, au départ de 2-méthoxyéthylamine, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 78 %).

35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 8.00 (s, 1H, NH) ; 7.83 (d, 1H) ; 7.63 (d, 1H) ; 3.27 (t, 2H) ; 3.07 (s, 3H) ; 3.02 (t, 2H) ; 2.49 (s, 3H).

PREPARATION LXX**N-[2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl]sulfonyl](2-méthoxyéthyl)amino]acétyl]glycine, ethyl ester**

En opérant de façon analogue à la préparation II, au départ du composé obtenu selon la préparation LXIX, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 87 %).

F = 108 °C

PREPARATION LXXI

10 **N-[2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl]sulfonyl](2-méthoxyéthyl)amino]acétyl]glycine**

En opérant de façon analogue à la préparation LIX, au départ du composé obtenu selon la préparation LXX, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 86 %).

15 F = 140 °C

PREPARATION LXXII

20 **2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl]sulfonyl](2-méthoxyéthyl)amino]-N-[2-oxo-2-[[4-(1-pyrrolidiny)butyl][3-[1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-5-yl]propyl]amino]éthyl]acétamide.**

En opérant de façon analogue à la préparation LVI, au départ de l'acide obtenu selon la préparation LXXI, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide fin jaune (rendement = 66 %).

F = 50 °C

25

Exemple 87

30 **2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl]sulfonyl](2-méthoxyéthyl)amino]-N-[2-[[3-(1H-imidazol-5-yl)propyl][4-(1-pyrrolidiny)butyl]amino]-2-oxoéthyl]acétamide**

En opérant de façon analogue à l'exemple 81, au départ du composé obtenu selon la préparation LXXII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc écru (rendement = 70 %).

F = 50 °C

Exemple 88**2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-méthoxyéthyl)amino]-N-[2-[[[3-(1H-imidazol-5-yl)propyl][4-(1-pyrrolidiny)butyl]amino]-2-oxoéthyl]acétamide, dichlorhydrate**

- 5 En opérant de façon analogue à l'exemple 6, au départ du composé obtenu selon l'exemple 87, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 97 %).

F = 92 °C

10 PREPARATION LXXIII**2,4-dichloro-3-méthyl-N-[2-(3-pyridinyl)éthyl]-benzènesulfonamide**

En opérant de façon analogue à la préparation I, au départ de 2-(3-pyridinyl)éthylamine, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 80 %).

- 15 F = 106 °C

PREPARATION LXXIV**N-2-[2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl][2-(3-pyridinyl)éthyl]-amino]acétyl]glycine, 1,1-diméthyléthyl ester**

- 20 En opérant de façon analogue à la préparation II, au départ du composé obtenu selon la préparation LXXIII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc écru (rendement = 36 %).

F = 130 °C

25 PREPARATION LXXV**N-2-[2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl][2-(3-pyridinyl)éthyl]-amino]acétyl]glycine, chlorhydrate**

- On prépare une solution de 0,53 g (1,02 mM) de l'ester obtenu selon la préparation LXXIV dans 10 ml de dichlorométhane et on ajoute 10 ml d'une solution saturée de chlorure d'hydrogène dans le dioxane. Le mélange réactionnel est agité pendant 10 jours à température ambiante puis le précipité formé est filtré et rincé avec du dichlorométhane et séché. On obtient ainsi 0,43 g du produit attendu, sous forme d'un solide blanc (rendement = 84 %).

30 F = 154 °C

PREPARATION LXXVI

2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl][2-(3-pyridinyl)éthyl]amino]-N-[2-oxo-2-[[4-(1-pyrrolidiny)butyl][3-[1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-5-yl]propyl]amino]éthyl]acétamide.

- 5 En opérant de façon analogue à la préparation LVI, au départ du composé obtenu selon la préparation LXXV, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 63 %).

F = 82 °C

10 **Exemple 89**

2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl][2-(3-pyridinyl)éthyl]amino]-N-[2-[[3-(1H-imidazol-5-yl)propyl][4-(1-pyrrolidiny)butyl]amino]-2-oxoéthyl]acétamide

- 15 En opérant de façon analogue à l'exemple 81, au départ du composé obtenu selon la préparation LXXVI, on obtient le produit attendu sous forme d'une pâte beige (rendement = 99 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 8.28 (m, 2H) ; 8.21 (m, 1H) ; 7.84 (d, 1H) ; 7.56 (d, 2H) ; 7.07 (t, 1H) ; 6.81 (d, 1H) ; 4.21 (d, 2H) ; 3.98 (dd, 2H) ; .49 (t, 2H) ; 3.27 (d, 4H) ; 3.15 (s, 4H) ; 3.03 (2 H) ; 2.74 (t, 2H) ; 2.49 (m 2H) ; 2.34 (s, 3H) ; 1.88 (m, 6H) ; 1.53 (m, 4H).

Exemple 90

2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl][2-(3-pyridinyl)éthyl]amino]-N-[2-[[3-(1H-imidazol-5-yl)propyl][4-(1-pyrrolidiny)butyl]amino]-2-oxoéthyl]acétamide, tris trifluoroacétate

- 25 On prépare une solution de 0,14 g (0,202 mM) du composé obtenu selon l'exemple 89, dans 2 ml de méthanol et on ajoute 50 µl d'acide trifluoroacétique. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 mn à température ambiante puis concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans 20 ml d'eau et la solution obtenue est lyophilisée. On obtient ainsi 0,17 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 81 %).

F = 60 °C

PREPARATION LXXVII

2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl]amino]acétamide

- 35 En opérant de façon analogue à la préparation I, au départ de 2-aminoacétamide, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 60 %).

F = 180 °C

PREPARATION LXXVIII

5 **N-[2-[(2-amino-2-oxoéthyl)](2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl]-amino]acétyl]glycine, éthyl ester**

En opérant de façon analogue à la préparation II, au départ du composé obtenu selon la préparation LXXVII, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 76 %).

F = 190 °C

10

PREPARATION LXXIX

N-[2-[(2-amino-2-oxoéthyl)](2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl]amino]acétyl]glycine

15 En opérant de façon analogue à la préparation LIX, au départ de la préparation LXXVIII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 43 %).

F = 94 °C

20

PREPARATION LXXX

Acide 2-[4-[[[2-[[2-[(2-amino-2-oxoéthyl)](2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl]amino]acétyl]amino]acétyl]méthylamino]méthyl]phényl]-4,5-dihydro-1H-imidazole-1-carboxylique, 1,1-diméthyléthyl ester

25

En opérant de façon analogue à la préparation VI, au départ des composés obtenus selon les préparations LXXIX et LXIII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 53 %).

F = 118 °C

30

Exemple 91

2-[(2-amino-2-oxoéthyl)](2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl]amino]-N-[2-[[[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)]phényl]méthyl]méthylamino]-2-oxoéthyl]acétamide, trifluoroacétate

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation LXXX, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 83 %).

F = 130 °C

5

PREPARATION LXXXI

N-méthyl-2,3,4-trichlorobenzènesulfonamide

En opérant de façon analogue à la préparation LVII, au départ de chlorure de 2,3,4-trichlorobenzènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 53 %).

F = 134 °C

PREPARATION LXXXII

N-[2-[méthyl-[(2,3,4-trichlorophényl)sulfonyl]amino]acétyl]glycine, éthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation II, au départ du composé obtenu selon la préparation LXXXI et de N-(iodoacétyl)glycinate d'éthyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 80 %).

F = 140 °C

20

PREPARATION LXXXIII

N-[2-[méthyl-[(2,3,4-trichlorophényl)sulfonyl]amino]acétyl]glycine

En opérant de façon analogue à la préparation LIX, au départ du composé obtenu selon la préparation LXXXII, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 93 %).

F = 132 °C

PREPARATION LXXXIV

2-[méthyl[(2,3,4-trichlorophényl)sulfonyl]amino]-N-[2-oxo-2-[[4-(1-pyrrolidiny)butyl][3-[1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-5-yl]propyl]-amino]éthyl]acétamide

En opérant de façon analogue à la préparation LVI, au départ de l'acide obtenu selon la préparation LXXXIII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 68 %).

35 F = 120 °C

Exemple 92

N-[2-[[3-(1*H*-imidazol-5-yl)propyl][4-(1-pyrrolidinyl)butyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[méthyl[(2,3,4-trichlorophényl)sulfonyl]amino]acétamide, bis trifluoroacétate

- 5 En opérant de façon analogue à l'exemple 81, mais en purifiant le composé brut à l'aide d'un mélange dichlorométhane/méthanol (90/10 ; v/v), on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 71 %).

F = 76 °C

10 **PREPARATION LXXXV**

N-(2-propényl)-2,4-dichloro-3-méthylbenzènesulfonamide

En opérant de façon analogue à la préparation I, au départ d'allylamine, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 77 %).

F = 91 °C

15

PREPARATION LXXXVI

N-[2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl]2-propénylamino]acétyl]-glycine, éthyl ester

- 20 En opérant de façon analogue à la préparation II, au départ du composé obtenu selon la préparation LXXXV, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 87 %).

F = 81 °C

PREPARATION LXXXVII

- 25 **N-[2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl]2-propénylamino]acétyl]-glycine,**

En opérant de façon analogue à la préparation LIX, au départ du composé obtenu selon la préparation LXXXV, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 99 %).

- 30 F = 138 °C

PREPARATION LXXXVIII

- 35 **2-[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl]2-propénylamino]-N-[2-oxo-2-[[4-(1-pyrrolidinyl)butyl][3-[1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-5-yl]-propyl]amino]éthyl]acétamide**

En opérant de façon analogue à la préparation LVI, au départ du composé obtenu selon la préparation LXXXVII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 40 %).

F = 60 °C

5

Exemple 93

2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl]2-propénylamino]-N-[2-[[[3-(1H-imidazol-5-yl)propyl][4-(1-pyrrolidiny)butyl]amino]-2-oxoéthyl]-acétamide

10 En opérant de façon analogue à l'exemple 81, au départ du composé obtenu selon la préparation LXXXVIII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide amorphe (rendement = 75 %).

F = 50 °C

15

Exemple 94

2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl]2-propénylamino]-N-[2-[[[3-(1H-imidazol-5-yl)propyl][4-(1-pyrrolidiny)butyl]amino]-2-oxoéthyl]-acétamide, dichlorhydrate

20 En opérant de façon analogue à l'exemple 6, au départ du composé obtenu selon l'exemple 93, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 80 %).

F = 90 °C

PREPARATION LXXXIX

25

N-méthyl-2,6-dichlorobenzènesulfonamide

En opérant de façon analogue à la préparation LVII, au départ du chlorure de 2,6-benzènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc écru (rendement = 99 %).

F = 115 °C

30

PREPARATION XC

N-[2-[[[(2,6-dichlorophényl)sulfonyl]méthylamino]acétyl]glycine, éthyl ester

35 En opérant de façon analogue à la préparation II, au départ du composé obtenu selon la préparation LXXXIX, on obtient le produit attendu, utilisé sans purification complémentaire pour l'opération suivante.

PREPARATION XCI**N-[2-[[2,6-dichlorophényl)sulfonyl]méthylamino]acétyl]glycine**

En opérant de façon analogue à la préparation LIX, au départ de l'ester obtenu selon la préparation XC, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc
5 écru (rendement = 76 %).

F = 157 °C

PREPARATION XCII**Acide 2-[4-[[2-[[2-[[2,6-dichlorophényl)sulfonyl]méthylamino] acétyl]-
10 amino]acétyl]méthylamino]méthyl]phényl]-4,5-dihydro-1H-imidazole-1-
carboxylique, 1,1-diméthyléthyl ester**

En opérant de façon analogue à la préparation LXIV, au départ du composé obtenu selon la préparation XCI, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc
(rendement = 57 %).

15 F = 88 °C

Exemple 95**2-[[2,6-dichlorophényl)sulfonyl]méthylamino]-N-[2-[[4-(4,5-dihydro-
20 1H-imidazol-2-yl)phényl]méthyl]méthylamino]-2-oxoéthyl]acétamide,
trifluoroacétate**

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation XCII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc
(rendement = 81 %).

F = 96 °C

25

PREPARATION XCIII **γ -oxo-N-[3-(4-pyridinyl)propyl]-1-pyrrolidinebutanamide**

En opérant de façon analogue à la préparation VI, au départ d'acide γ -oxo-1-pyrrolidinebutanoïque et de 4-pyridinepropanamine, on obtient le produit attendu
30 sous forme d'un solide blanc (rendement = 56 %).

F = 110 °C

PREPARATION XCIV**N-[4-(1-pyrrolidinyl)butyl]-4-pyridinepropanamine**

35 On prépare une solution de 640 mg (2 mmoles) du composé obtenu selon la préparation XCIII dans 30 ml de tétrahydrofurane anhydre et on ajoute 505 mg (13

mmoles) d'hydruure de lithium-aluminium. Le mélange est agité à reflux pendant 20 heures. On ajoute ensuite 20 ml de tétrahydrofurane puis 1 g de sulfate de sodium hydraté. Le mélange est agité pendant 30 mn à température ambiante puis filtré. Le filtrat est concentré sous pression réduite et le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice greffé C₁₈ en éluant à l'aide d'un mélange

5 eau/acétonitrile/acide trifluoroacétique (90/10/5 ; v/v/v). On obtient ainsi 320 mg du produit attendu sous forme d'une pâte jaune (rendement : 20 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 9.94 (s, 1H) ; 8.80 (d, 2H) ; 8.73 (s, 2H) ; 7.79 (d, 2H) ; 3.52 (m, 2H) ; 3.11 (m, 2H) ; 2.90 (m, 8H) ; 1.92 (m, 6H) ; 1.64 (m, 4H).

10

Exemple 96

2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl]méthylamino]-N-[2-oxo-2-[[3-(4-pyridinyl)propyl][4-(1-pyrrolidinyl)butyl]amino]éthyl]acétamide

En opérant de façon analogue à la préparation LVI, au départ de l'acide obtenu selon la préparation LIX et de l'amine obtenue selon la préparation XCIV, on obtient

15 le produit attendu sous forme d'une pâte incolore (rendement = 35 %).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ : 8.45 (m, 2H) ; 8.02 (t, 1H) ; 7.88 (d, 1H) ; 7.63 (d, 1H) ; 7.25 (m, 2H) ; 3.99 (s, 2H) ; 3.94 (t, 2H) ; 3.25 (m, 4H) ; 2.88 (s, 3H) ; 2.56 (m, 2H) ; 2.50 (s, 3H) ; 2.40 (m, 6H) ; 1.85 (m, 2H) ; 1.65 (s, 4H) ; 1.41 (m, 4H).

20

Excmple 97

2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl]méthylamino]-N-[2-oxo-2-[[3-(4-pyridinyl)propyl][4-(1-pyrrolidinyl)butyl]amino]éthyl]acétamide, dichlorhydrate

En opérant de façon analogue à l'exemple 6, au départ de l'acide obtenu selon l'exemple 96, on obtient le produit attendu sous forme d'une pâte jaune (rendement = 68%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 10.95 (m, 2H) ; 8.81 (t, 2H) ; 8.12 (t, 1H) ; 7.98 (dd, 2H) ; 7.89 (d, 1H) ; 7.65 (d, 1H) ; 4.00 (s, 4H) ; 3.96 (t, 2H) ; 3.49 (m, 2H) ;

30 3.33 (m, 4H) ; 3.07 (m, 2H) ; 2.91 (m, 2H) , 2.87 (s, 3H) ; 2.49 (s, 3H) ; 1.92 (m, 6H) ; 1.62 (m, 4H).

PREPARATION XCV

4-[[[4-(1-pyrrolidinyl)butyl]amino]méthyl]phénol

En opérant de façon analogue à la préparation XIV, au départ de 1-(4-aminobutyl)pyrrolidine et de 4-(triméthylsilyloxy)benzaldéhyde, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile orange (rendement = 99%)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 7.03 (d, 2H) ; 6.62 (d, 2H) ; 3.51 (s, 2H) ; 2.2-2.6 (m, 8H) ; 1.55-1.8 (m, 4H); 1.3-1.5 (m, 4H).

Exemple 98

2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl]méthylamino]-N-[2-[[[(4-hydroxyphényl)méthyl][4-(1-pyrrolidinyl)butyl]amino]-2-oxoéthyl]-acétamide

En opérant de façon analogue à l'exemple 96, au départ de l'amine obtenue selon la préparation XCV, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 33%).

F = 104 °C

PREPARATION XCVI

N-[2-[[[(2-chlorophényl)sulfonyl]méthylamino]acétyl]glycine, éthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation LXXXIX, au départ de N-méthyl-2-chlorobenzènesulfonamide, on obtient le produit attendu, utilisé sans purification complémentaire pour la synthèse suivante.

PREPARATION XCVII

N-[2-[[[(2-chlorophényl)sulfonyl]méthylamino]acétyl]glycine

En opérant de façon analogue à la préparation LIX, au départ du composé obtenu selon la préparation XCVI, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 74 %).

F = 132 °C

PREPARATION XCVIII

Acide 2-[4-[[[2-[[[2-[[[(2-chlorophényl) sulfonyl]méthylamino] acétyl]-amino]acétyl]méthylamino]méthyl]phényl]-4,5-dihydro-1H-imidazole-1-carboxylique, 1,1-diméthyléthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation XCII, au départ du composé obtenu selon la préparation XCVII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 45 %).

F = 82 °C

Exemple 99

2-[[[(2-chlorophényl)sulfonyl]méthylamino]-N-[2-[[[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)phényl]méthyl]méthylamino]-2-oxoéthyl]acétamide, trifluoroacétate

- 5 En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation XCVIII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 80 %).

F = 100 °C

10 **PREPARATION IC**

Acide 2-[4-[[[2-[[2-[[[(2,3,4-trichlorophényl) sulfonyl]méthylamino] acétyl]amino]acétyl]méthylamino]méthyl]phényl]-4,5-dihydro-1H-imidazole-1-carboxylique, 1,1-diméthyléthyl ester

- 15 En opérant de façon analogue à la préparation XCII, au départ du composé obtenu selon la préparation LXXXIII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 67 %).

F = 94 °C

Exemple 100

- 20 **2-[[[(2,3,4-trichlorophényl)sulfonyl]méthylamino]-N-[2-[[[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)phényl]méthyl]méthylamino]-2-oxoéthyl]acétamide, trifluoroacétate**

- 25 En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation IC, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 60 %).

F = 95 °C

PREPARATION C

2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl]amino]-N-méthyl-acétamide

- 30 En opérant de façon analogue à la préparation I, au départ de 2-amino-N-méthyl-acétamide, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 76 %).

F = 148 °C

PREPARATION CI**N-[2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl][2-(méthylamino)-2-oxoéthyl]amino]acétyl]glycine, éthyl ester**

En opérant de façon analogue à la préparation II, au départ du composé obtenu selon la préparation C, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 63 %).

F = 140 °C

PREPARATION CII**N-[2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl][2-(méthylamino)-2-oxoéthyl]amino]acétyl]glycine**

En opérant de façon analogue à la préparation LIX, au départ du composé obtenu selon la préparation CI, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc écru (rendement = 81 %).

15 F = 205 °C

PREPARATION CIII**Acide 2-[4-[8-[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl]-2-méthyl-3,6,10-trioxo-2,5,8,11-tétraazadodec-1-yl]phényl]-4,5-dihydro-1H-imidazole-1-carboxylique, 1,1-diméthyléthyl ester**

En opérant de façon analogue à la préparation XCII, au départ du composé obtenu selon la préparation CII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 53 %).

F = 105 °C

25

Exemple 101**2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl][2-[[2-[[[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)phényl]méthyl]méthylamino]-2-oxoéthyl]amino]-2-oxoéthyl]amino]-N-méthyl-acétamide, trifluoroacétate**

30 En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation CIII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 99 %).

F = 106 °C

PREPARATION CIV

Acide 2-[4-[[[2-[[2-[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl]-2-propénylamino]acétyl]amino]acétyl]méthylamino]méthyl]phényl]-4,5-dihydro-1*H*-imidazole-1-carboxylique, 1,1-diméthyléthyl ester

5 En opérant de façon analogue à la préparation XCII, au départ du composé obtenu selon la préparation LXXXVII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 35 %).

F = 70 °C

10 **Exemple 102**

2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl]2-propénylamino]-N-[2-[[[4-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)phényl]méthyl]méthylamino]-2-oxo-éthyl]acétamide

15 En opérant de façon analogue à l'exemple 1 et en ajoutant de l'ammoniaque, au départ du composé obtenu selon la préparation CIV, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 84 %).

F = 90 °C

Exemple 103

20 **2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl]2-propénylamino]-N-[2-[[[4-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)phényl]méthyl]méthylamino]-2-oxo-éthyl]acétamide, chlorhydrate**

25 En opérant de façon analogue à l'exemple 6, au départ du composé obtenu selon l'exemple 102, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 54 %).

F = 125 °C

PREPARATION CV

Acide 2-[4-[8-[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl]-2-méthyl-3,6-dioxo-11-oxa-2,5,8-triazadodéc-1-yl]phényl]-4,5-dihydro-1*H*-imidazole-1-carboxylique, 1,1-diméthyléthyl ester

30 En opérant de façon analogue à la préparation XCII, au départ de l'acide obtenu selon la préparation LXXI, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 76 %).

35 F = 80 °C

Exemple 104**2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-méthoxyéthyl)amino]-N-[2-[[[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)phényl]méthyl]méthylamino]-2-oxoéthyl]acétamide**

5 En opérant de façon analogue à l'exemple 102, au départ du composé obtenu selon la préparation CV, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc écru (rendement = 99 %).

F = 76 °C

Exemple 105**2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-méthoxyéthyl)amino]-N-[2-[[[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)phényl]méthyl]méthylamino]-2-oxoéthyl]acétamide, chlorhydrate**

10 En opérant de façon analogue à l'exemple 6, au départ du composé obtenu selon l'exemple 104, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 85 %).

F = 130 °C

PREPARATION CVI**20 N-méthyl-2,3-dichlorobenzènesulfonamide**

En opérant de façon analogue à la préparation LVII, au départ de chlorure de 2,3-dichlorobenzènesulfonyle, on obtient le produit attendu qui est utilisé sans purification complémentaire dans la synthèse suivante.

25 PREPARATION CVII**N-2-[[[(2,3-dichlorophényl)sulfonyl]méthylamino]acétyl]glycine, éthyl ester**

En opérant de façon analogue à la préparation LXXXII, au départ du composé obtenu selon la préparation CVI, on obtient le produit attendu qui est utilisé sans purification complémentaire dans la synthèse suivante.

PREPARATION CVIII**N-2-[[[(2,3-dichlorophényl)sulfonyl]méthylamino]acétyl]glycine**

35 En opérant de façon analogue à la préparation LIX, au départ du composé obtenu selon la préparation CVII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 55 %).

F = 147 °C

PREPARATION CIX

Acide 2-[4-[[[2-[[2-[[(2,3-dichlorophényl)sulfonyl]méthylamino] acétyl]-
5 **amino]acétyl]méthylamino]méthyl]phényl]-4,5-dihydro-1H-imidazole-1-**
carboxylique, 1,1-diméthyléthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation XCII, au départ du composé obtenu selon la préparation CVIII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 59 %).

10 F = 88 °C

Exemple 106

2-[[[(2,3-dichlorophényl)sulfonyl]méthylamino]-N-[2-[[[4,5-dihydro-1H-
15 **imidazole-2-yl]phényl]méthyl]méthylamino]2-oxoéthyl]acétamide,**
trifluoroacétate

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation CIX, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 80 %).

F = 100°C

20

PREPARATION CX

N-[2-[[[(2,4-dichlorophényl)sulfonyl]méthylamino]acétyl]glycine

En opérant de façon analogue aux préparations LXXXIX à XCI, au départ de chlorure de 2,4-dichlorobenzènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme
25 d'un solide blanc (rendement = 30 %).

F = 179 °C

PREPARATION CXI

Acide 2-[4-[[[2-[[2-[[(2,4-dichlorophényl)sulfonyl]méthylamino]
30 **acétyl]amino]acétyl]méthylamino]méthyl]phényl]-4,5-dihydro-1H-**
imidazole-1-carboxylique, 1,1-diméthyléthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation LXIV, au départ du composé obtenu selon la préparation CX, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 68 %).

35 F = 72 °C

Exemple 107**2-[[[(2,4-dichlorophényl)sulfonyl] méthylamino]-N-[2-[[[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)phényl]méthyl]méthylamino]-2-oxoéthyl]acétamide, trifluoroacétate**

5 En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation CXI, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 99 %).

F = 90 °C

Exemple 108**2-[[[(2,4-dichlorophényl)sulfonyl]méthylamino]-N-[2-[méthyl[4-(1-pyrrolidiny]butyl]amino]-2-oxoéthyl]acétamide**

10 En opérant de façon analogue à la préparation LVI, au départ de l'acide obtenu selon la préparation LIX et de N-méthyl-1-pyrrolidinebutanamide, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 91 %).

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 8.01 (m, 1H) ; 7.89 (d, 1H) ; 7.64 (d, 1H) ; 3.99 (s, 2H) ; 3.94 (m, 2H) ; 3.26 (m, 6H) ; 2.91 (s) et 2.80 (s) (total 3H) ; 2.88 (s, 3H) ; 2.50 s, 3H) ; 2.38 (m, 2H) ; 1.65 (s, 4H) ; 1.44 (m, 4H).

Exemple 109**2-[[[(2,4-dichlorophényl)sulfonyl]méthylamino]-N-[2-[méthyl[4-(1-pyrrolidiny]butyl]amino]-2-oxoéthyl]acétamide, fumarate**

20 On prépare une solution de 127 mg (0,25 mM) du composé obtenu selon l'exemple 108 dans 6 ml de méthanol et on ajoute 29 mg (0,25 mM) d'acide fumarique. Le mélange réactionnel est agité 15 mn puis concentré sous pression réduite. Le résidu est dissout dans 10 ml d'eau puis lyophilisé. On obtient ainsi 145 mg du produit attendu sous forme d'un solide amorphe (rendement = 93 %).

25 RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ : 8.04 (m, 1H) ; 8.01 (d, 1H) ; 7.64 (d, 1H) ; 5.51 (s, 2H) ; 4.00 (s, 2H) ; 3.95 (t, 2H) ; 3.28 (m, 2H) ; 2.87 (m, 12H) ; 2.49 (s, 3H) ; 1.81 (s, 4H) ; 1.49 (m, 4H).

PREPARATION CXII**N-[2-[méthyl(1-naphtalénysulfonyl)amino]acétyl]glycine**

35 En opérant de façon analogue à la préparation CX, au départ du chlorure de 1-naphtalènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 40 %).

F = 120 °C

PREPARATION CXIII

Acide 4,5-dihydro-2-[4-[[méthyl[2-[[2-[méthyl(1-naphtalénysulfonyl)amino]acétyl]amino]méthyl]phényl]-1*H*-imidazole-1-carboxylique, 1,1-diméthyléthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation XCII, au départ du composé obtenu selon la préparation CXII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 53 %).

10 F = 90 °C

Exemple 110

N-[2-[[[4-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)phényl]méthyl]méthylamino]-2-oxoéthyl]-2-[méthyl(1-naphtalénysulfonyl)amino]acétamide, trifluoroacétate

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation CXIII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 88 %).

F = 115 °C

20

PREPARATION CXIV

N-[2-[méthyl(2-naphtalénysulfonyl)amino]acétyl]glycine

En opérant de façon analogue à la préparation CX, au départ du chlorure de 2-naphtalènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 54 %).

F = 185 °C

PREPARATION CXV

Acide 4,5-dihydro-2-[4-[[méthyl[2-[[2-[méthyl(2-naphtalénysulfonyl)amino]acétyl]amino]méthyl]phényl]-1*H*-imidazole-1-carboxylique, 1,1-diméthyléthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation XCII, au départ du composé obtenu selon la préparation CXIV, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 62 %).

35 F = 89 °C

Exemple 111

N-[2-[[[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)phényl]méthyl]méthylamino]-2-oxoéthyl]-2-[méthyl(2-naphtalénysulfonyl)amino]acétamide, tri-fluoroacétate

5 En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation CXV, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 85 %).

F = 101 °C

10 PREPARATION CXVI

N-cyclopropyl-2,6-dichlorobenzènesulfonamide

En opérant de façon analogue à la préparation LXXXIX, au départ de cyclopropanamine, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 99 %).

15 F = 76 °C

PREPARATION CXVII

N-[2-[cyclopropyl[(2,6-dichlorophényl)sulfonyl]amino]acétyl]glycine, éthyl ester

20 En opérant de façon analogue à la préparation XC, au départ du composé obtenu selon la préparation CXVI, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 76 %).

F = 125 °C

25 PREPARATION CXVIII

N-[2-[cyclopropyl[(2,6-dichlorophényl)sulfonyl]amino]acétyl]glycine

En opérant de façon analogue à la préparation XCI, au départ du composé obtenu selon la préparation CXVII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 62 %).

30 F = 164 °C

PREPARATION CXIX

Acide 2-[4-[[[2-[[2-[cyclopropyl[(2,6-dichlorophényl)sulfonyl]amino]acétyl]amino]acétyl]méthylamino]méthyl]phényl]-4,5-dihydro-1H-imidazole-1-carboxylique, 1,1-diméthyléthyl ester

35

En opérant de façon analogue à la préparation XCII, au départ du composé obtenu selon la préparation CXVIII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 55 %).

F = 66 °C

5

Exemple 112

2-[cyclopropyl[(2,6-dichlorophényl)sulfonyl]amino]-N-[2-[[[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)phényl]méthyl]méthylamino]-2-oxoéthyl]-acétamide, trifluoroacétate

10 En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation CXIX, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 71 %).

F = 118 °C

15 **PREPARATION CXX**

N-cyclopropyl-2,3-dichlorobenzènesulfonamide

En opérant de façon analogue à la préparation CVI, au départ de cyclopropanamine, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc écru (rendement = 50 %).

20 F = 140 °C

PREPARATION CXXI

N-[2-[cyclopropyl[(2,3-dichlorophényl)sulfonyl]amino]acétyl]glycine, éthyl ester

25 En opérant de façon analogue à la préparation XC, au départ du composé obtenu selon la préparation CXX, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 89 %).

F = 155 °C

30 **PREPARATION CXXII**

N-[2-[cyclopropyl[(2,3-dichlorophényl)sulfonyl]amino]acétyl]glycine

En opérant de façon analogue à la préparation XCI, au départ du composé obtenu selon la préparation CXXI, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc écru (rendement = 72 %).

35 F = 174 °C

PREPARATION CXXIII

Acide 2-[4-[[[2-[[2-[cyclopropyl[(2,3-dichlorophényl)sulfonyl]amino]acétyl]amino]acétyl]méthylamino]méthyl]phényl]-4,5-dihydro-1H-imidazole-1-carboxylique, 1,1-diméthyléthyl ester

5 En opérant de façon analogue à la préparation XCII, au départ du composé obtenu selon la préparation CXXII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 67 %).

F = 98 °C

10 **Exemple 113**

2-[cyclopropyl[(2,3-dichlorophényl)sulfonyl]amino]-N-[2-[[[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)phényl]méthyl]méthylamino]-2-oxoéthyl]acétamide, trifluoroacétate

15 En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation CXXIII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 84 %).

F = 88 °C

PREPARATION CXXIV

20 **2-chloro-N-cyclopropyl-benzènesulfonamide**

En opérant de façon analogue à la préparation CXVI, au départ de chlorure de 2-chlorobenzènesulfonyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 82 %).

F = 117 °C

25

PREPARATION CXXV

N-[2-[[[2-chlorophényl)sulfonyl]cyclopropylamino]acétyl]glycine, éthyl ester

30 En opérant de façon analogue à la préparation CXXIV, au départ du composé obtenu selon la préparation CXXIV, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 93 %).

F = 98 °C

35 **PREPARATION CXXVI**

N-[2-[[[2-chlorophényl)sulfonyl]cyclopropylamino]acétyl]glycine

En opérant de façon analogue à la préparation XCI, au départ du composé obtenu selon la préparation CXXV, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 72 %).

F = 125 °C

5

PREPARATION CXXVII

Acide 2-[4-[[[2-[[2-[(2-chlorophényl)sulfonyl]cyclopropylamino]acétyl]amino]acétyl]méthylamino]méthyl]phényl]-4,5-dihydro-1H-imidazole-1-carboxylique, 1,1-diméthyléthyl ester

10 En opérant de façon analogue à la préparation CXII, au départ du composé obtenu selon la préparation CXXVI, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 75 %).

F = 70 °C

Exemple 114

2-[[[(2-chlorophényl)sulfonyl]cyclopropylamino]-N-[2-[[[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)phényl]méthyl]méthylamino]-2-oxoéthyl]acétamide, trifluoroacétate

15 En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation CXXVII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 76 %).

F = 106 °C

PREPARATION CXXVIII

25 **2-[[[(2,6-dichlorophényl)sulfonyl]amino]acétamide**

En opérant de façon analogue à la préparation CXVI, au départ de 2-aminoacétamide, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 54 %).

F = 164 °C

30

PREPARATION CXXIX

N-[2-[(2-amino-2-oxoéthyl)](2,6-dichlorophényl)sulfonyl]amino]acétyl]glycine, éthyl ester

35 En opérant de façon analogue à la préparation II, au départ du composé obtenu selon la préparation CXXVIII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 31 %).

F = 178 °C

PREPARATION CXXX

N-[2-[(2-amino-2-oxoéthyl)](2,6-dichlorophényl)sulfonyl]amino]- 5 acétyl]glycine,

En opérant de façon analogue à la préparation LXXV, au départ du composé obtenu selon la préparation CXXIX, on obtient le produit attendu sous forme d'une pâte beige (rendement = 99 %).

10 RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ : 8.61 (t, 1H) ; 7.68 (s, 1H) ; 7.61 (m, 2H) ; 7.52 (dd, 1H) ; 7.10 (s, 1H) ; 4.21 (s, 2H) ; 4.08 (s, 2H) ; 3.74 (d, 2H).

PREPARATION CXXXI

Acide 2-[4-[[[2-[(2-amino-2-oxoéthyl)](2,6-dichlorophényl)sulfonyl] 15 amino]acétyl]amino]acétyl]méthylamino]méthyl]phényl]-4,5-dihydro- 1H-imidazole-1-carboxylique, 1,1-diméthyléthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation VI, au départ des composés obtenus selon les préparations CXXX et LXIII, on obtient le produit attendu sous forme d'une pâte incolore (rendement = 15 %).

20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.47 (m, 5H) ; 7.32 (m, 2H) ; 7.21 (m, 2H) ; 5.75 (s, 1H) ; 4.61 (s, 2H) ; 4.26 (s, 2H) ; 4.1 (m, 4H) ; 3.96 (m, 4H) ; 2.87 (s, 3H) ; 1.27 (s, 9H).

Exemple 115

2-[(2-amino-2-oxoéthyl)](2,6-dichlorophényl)sulfonyl]amino]-N-[2-[[[4- 25 (4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)phényl]méthyl]méthylamino]-2- oxoéthyl]acétamide, trifluoroacétate

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation CXXXI, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 90 %).

30 F = 124 °C

PREPARATION CXXXII

2-[[[(2,3-dichlorophényl)sulfonyl]amino]acétamide

35 En opérant de façon analogue à la préparation CVI, au départ de 2-aminoacétamide, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 54 %).

F = 152 °C

PREPARATION CXXXIII

5 **N-[2-[(2-amino-2-oxoéthyl)](2,3-dichlorophényl)sulfonyl]amino]-
acétyl]glycine, éthyl ester**

En opérant de façon analogue à la préparation II, au départ du composé obtenu selon la préparation CXXXII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 46 %).

F = 208 °C

10

PREPARATION CXXXIV

**N-[2-[(2-amino-2-oxoéthyl)](2,3-dichlorophényl)sulfonyl]amino]acétyl]-
glycine,**

15 En opérant de façon analogue à la préparation LXXV, au départ du composé obtenu selon la préparation CXXXIII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 99 %).

F = 110 °C

PREPARATION CXXXV

20 **Acide 2-[4-[[[2-[[2-[(2-amino-2-oxoéthyl)](2,3-dichlorophényl)
sulfonyl]amino]acétyl]amino]acétyl]méthylamino]méthyl]phényl]-4,5-
dihydro-1H-imidazole-1-carboxylique, 1,1-diméthyléthyl ester**

25 En opérant de façon analogue à la préparation VI, au départ des composés obtenus selon les préparations CXXXIV et LXIII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 64 %).

F = 118 °C

Exemple 116

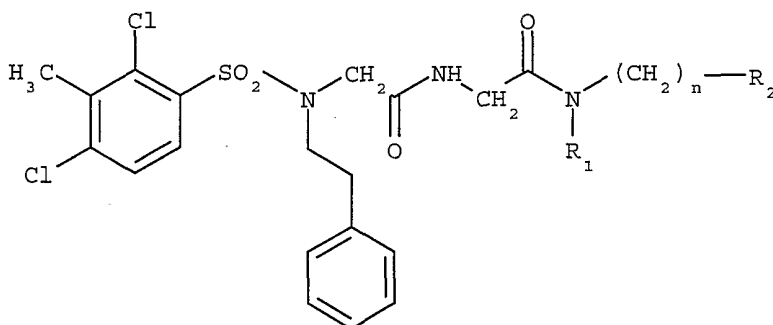
30 **2-[(2-amino-2-oxoéthyl)](2,3-dichlorophényl)sulfonyl]amino]-N-[2-[[[4-
(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)phényl]méthyl]méthylamino]-2-oxo-
éthyl]acétamide, trifluoroacétate**

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation CXXXV, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 71 %).


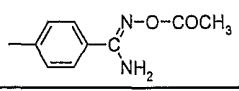

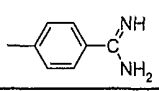

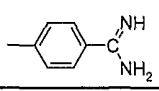

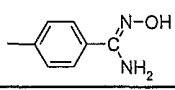

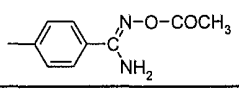

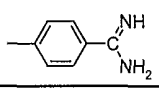

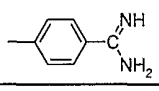
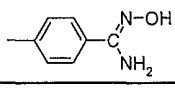
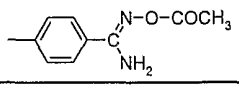
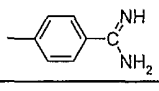
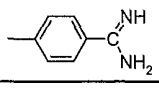
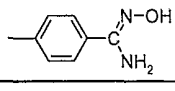
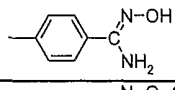
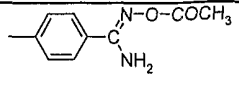
35 F = 122 °C

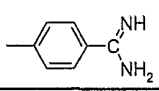
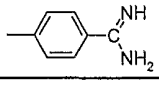
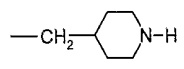
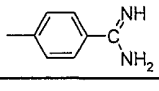
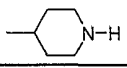
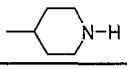
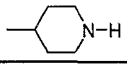

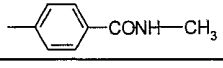

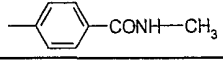

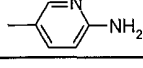

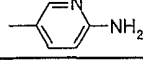
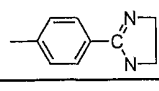
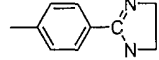
Les structures chimiques des composés selon l'invention décrits ci-dessus sont résumées dans le tableau 1 dans le cas où R représente un groupe phényléthyle, dans le tableau 2 dans le cas où R représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle. et dans le tableau 3 dans le cas où le substituant X est différent d'un groupe méthyle.

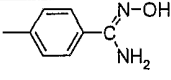
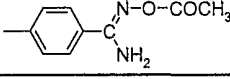
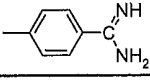
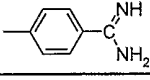
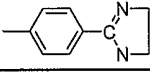
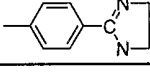
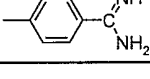
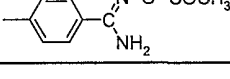
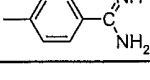
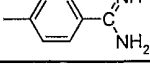
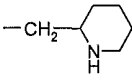
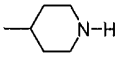
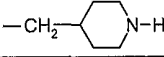
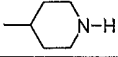
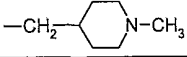
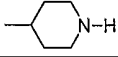
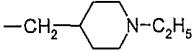
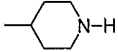
TABLEAU I










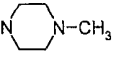



Ex	R ₁	R ₂	n	Sel
1	-(CH ₂) ₄ -NH ₂		1	TFA
2	-(CH ₂) ₃ -NH ₂		1	TFA
3	-(CH ₂) ₃ -N		1	-
4	-(CH ₂) ₃ -N		1	-
5	-(CH ₂) ₃ -N		1	-
6	-(CH ₂) ₃ -N		1	2HCl
7	-(CH ₂) ₂ -N		1	-

8	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}$ 		1	-
9	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}$ 		1	-
10	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}$ 		1	2HCl
11	$-(\text{CH}_2)_4-\text{N}$ 		1	-
12	$-(\text{CH}_2)_4-\text{N}$ 		1	-
13	$-(\text{CH}_2)_4-\text{N}$ 		1	-
14	$-(\text{CH}_2)_4-\text{N}$ 		1	2HCl
15	$-(\text{CH}_2)_4-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		1	-
16	$-(\text{CH}_2)_4-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		1	-
17	$-(\text{CH}_2)_4-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		1	-
18	$-(\text{CH}_2)_4-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		1	2HCl
19	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		1	-
20	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		1	2HCl
21	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		1	-

22	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		1	
23	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		1	2HCl
24			1	2TFA
25	$-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$		1	2TFA
26	$-(\text{CH}_2)_4-\text{OH}$		1	1TFA
27	$-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}-\text{COCH}_3$		1	1 TFA
28	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}$ 		1	-
29	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}$ 		1	1HCl
30	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}$ 		1	
31	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}$ 		1	2HCl
32	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	2	
33	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	2	2HCl
34	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		1	
35	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		1	2HCl

36	-CH ₃		1	
37	-CH ₃		1	
38	-CH ₃		1	
39	-CH ₃		1	1HCl
40	-CH ₃		1	
41	-CH ₃		1	1HCl
42	H		1	
43	H		1	
44	H		1	
45	H		1	1HCl
46			1	2TFA
47			1	2TFA
48			1	2TFA
49			1	2TFA

50			1	2TFA
51			1	2TFA
52			1	2TFA
53			1	2TFA
54			1	2TFA
55			1	2TFA
56			1	2TFA
57			1	2TFA
58			1	2TFA
59			1	2TFA
60			1	2TFA
61			3	2TFA

62	$\text{---}(\text{CH}_2)_3\text{---N}(\text{CH}_3)_2$	$\text{-CH}_2\text{-NH}_2$	3	2TFA
63	$\text{---}(\text{CH}_2)_2\text{---N}$ 	$\text{-CH}_2\text{-NH}_2$	3	2TFA
64	$\text{---}(\text{CH}_2)_2\text{---N}$ 	$\text{-CH}_2\text{-NH}_2$	3	2TFA
65	$\text{---}(\text{CH}_2)_2\text{---}$ 	$\text{-CH}_2\text{-NH}_2$	3	2TFA
66	$\text{---CH}_2\text{---}$ 	$\text{-CH}_2\text{-NH}_2$	3	2TFA
67	$\text{---CH}_2\text{---}$ 	$\text{-CH}_2\text{-NH}_2$	3	2TFA
68	$\text{---CH}_2\text{---}$ 	$\text{-CH}_2\text{-NH}_2$	3	2TFA
69	$\text{---}(\text{CH}_2)_2\text{---N}$ 	$\text{-CH}_2\text{-NH}_2$	3	2TFA
70	$\text{---}(\text{CH}_2)_2\text{---N}$ 	$\text{-CH}_2\text{-NH}_2$	3	2TFA
71	$\text{---}(\text{CH}_2)_2\text{---}$ 	$\text{-CH}_2\text{-NH}_2$	3	2TFA
72	$\text{---}(\text{CH}_2)_3\text{---}$ 	$\text{-CH}_2\text{-NH}_2$	3	2TFA
73	$\text{---}(\text{CH}_2)_3\text{---}$ 	$\text{-CH}_2\text{-NH}_2$	3	2TFA

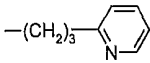
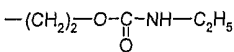
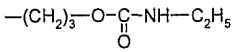
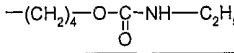
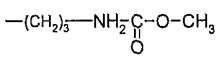
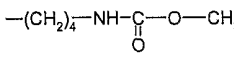
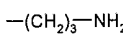
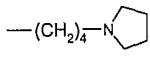
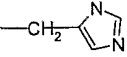
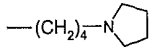
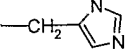
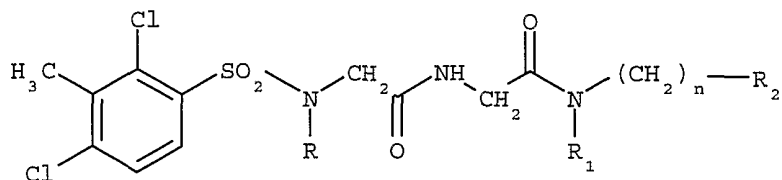
74		-CH ₂ -NH ₂	3	2TFA
75		-CH ₂ -NH ₂	3	1TFA
76		-CH ₂ -NH ₂	3	1TFA
77		-CH ₂ -NH ₂	3	1TFA
78		-CH ₂ -NH ₂	3	1TFA
79		-CH ₂ -NH ₂	3	1TFA
80		-CH ₂ -NH ₂	3	2TFA
81			2	
82			2	2HCl

Tableau 2



5

Ex	R	R ₁	R ₂	n	Sel
83	CH ₃	CH ₃		1	
84	CH ₃	CH ₃		1	HCl
85	H			2	-
86	H			2	2HCl
87	-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃			2	-
88	-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃			2	2 HCl
89				2	-
90				2	3TFA
91	-CH ₂ -CO-NH ₂	CH ₃		1	TFA


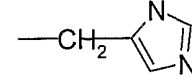

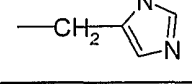

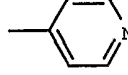

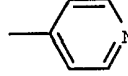


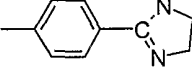
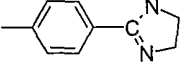
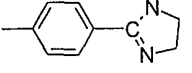
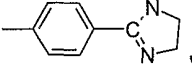
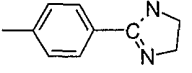
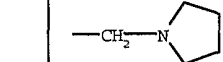
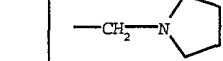
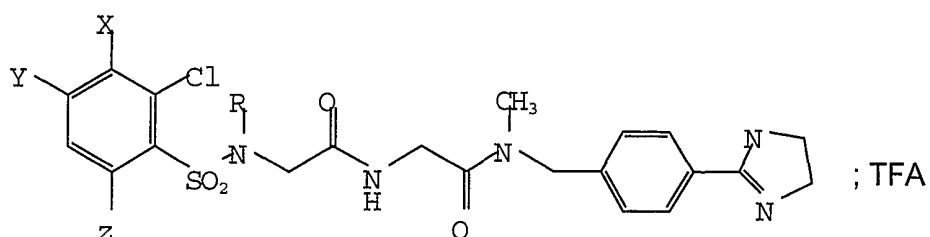
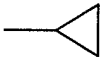
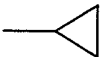
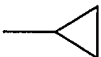
Ex	R	R ₁	R ₂	n	Sel
93	-CH ₂ -CH=CH ₂	-(CH ₂) ₄ -N 	-CH ₂ - 	2	-
94	-CH ₂ -CH=CH ₂	-(CH ₂) ₄ -N 	-CH ₂ - 	2	2HCl
96	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -N 		3	-
97	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -N 		3	2HCl
98	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -N 		1	-
101	-CH ₂ -CO-NH-CH ₃	CH ₃		1	TFA
102	-CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₃		1	-
103	-CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₃		1	HCl
104	CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃	CH ₃		1	-
105	CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃	CH ₃		1	HCl
108	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ -N 	3	-
109	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ -N 	3	Fumarate

Tableau 3



5

Ex :	X	Y	Z	R
95	H	H	Cl	CH ₃
99	H	H	H	CH ₃
100	Cl	Cl	Cl	CH ₃
106	Cl	H	H	CH ₃
107	H	Cl	H	CH ₃
112	H	H	Cl	
113	Cl	H	H	
114	H	H	H	
115	H	H	Cl	CH ₂ CONH ₂
116	Cl	H	H	CH ₂ CONH ₂

Note : tous les composés cités dans le tableau 3 sont sous forme de sel avec l'acide trifluoroacétique

10

Activité biologique

Les composés de la présente invention ont été évalués pour leur propriété analgésique dans le test de douleur induite par le formaldéhyde chez la souris (Shibata, M., Ohkubo, T., Takahashi, H. & R. Inoki. Modified formalin test: characteristic biphasic pain response. *Pain*, 38, 347-352). En résumé, une administration de formaldéhyde (0,92 % dans le sérum physiologique) est effectuée dans la patte arrière et la durée de léchage, qui reflète l'intensité de la douleur, est enregistrée de 0 à 5 min (1^{ère} phase) et de 15 à 30 min (2^{nde} phase) après

15

l'injection. Le pourcentage d'inhibition de la seconde phase de léchage induite par le formaldéhyde est donné, pour quelques composés selon l'invention, dans le tableau suivant :

Exemple	Dose (mg/kg)	Voie d'administration	% d'inhibition de la 2 nd e phase de léchage
14	10	i.p.	93
82	10	i.p.	63
84	30	i.p;	57
25	30	s.c.	87
23	30	s.c.	98
24	10	s.c.	76
35	10	s.c.	92

- 5 i.p. : intrapéritonéale
s.c. : sous-cutanée

Ces résultats témoignent d'une baisse très sensible de la douleur après administration des composés.

- 10 Suite aux résultats de l'essai précédent, les composés selon l'invention ont été soumis à un test visant à démontrer leur mode d'action et mettant en jeu le récepteur B1 de la bradykinine.

Ce test utilise la veine ombilicale humaine et est réalisé selon le protocole suivant :

- 15 Des cordons ombilicaux humains de 15-25 cm de long sont récupérés juste après la délivrance et placés immédiatement dans un flacon contenant une solution de Krebs de composition (en mM): NaCl 119, KCl 4.7, KH₂PO₄ 1.18, MgSO₄ 1.17, NaHCO₃ 25, CaCl₂ 2.5, Glucose 5.5, EDTA 0.026 puis stockés à 4°C.

Le cordon est disséqué sous solution de Krebs afin de dégager la veine ombilicale.

- 20 La veine est nettoyée de tout tissu adhérent et coupée en petits anneaux de 3-4 mm de large. L'endothélium est enlevé précautionneusement par introduction dans la lumière du vaisseau d'un fin cathéter n°1, rendu légèrement abrasif.

Afin d'induire l'expression du récepteur B₁ de la bradykinine, les segments de veine sont mis à incuber à 37°C dans une cuve de 25 ml pendant 16 heures dans un

milieu de culture EMEM oxygénée par un mélange 95% O₂ + 5% CO₂ auquel on ajoute des antibiotiques: pénicilline 10000 UI/ml et streptomycine 10000 UG / ml.

Le lendemain, les anneaux de veine sont montés sur un support en acier inoxydable, relié à un capteur isométrique et placés dans une cuve à organes isolés
5 de 8 ml thermostatée à 37 °C, contenant de la solution de Krebs oxygénée par un mélange 95 % O₂ + 5 % CO₂ .

Après une période de repos d'une heure pendant laquelle les anneaux sont rincés 5 à 6 fois avec la solution de Krebs (maintenue à 37 °C pendant toute la manipulation et oxygénée par le mélange 95 % O₂ + 5 % CO₂), la veine est soumise
10 progressivement à une tension de 1 g. Lorsque la tension est stable, après 45 min environ, la solution de Krebs est remplacée par une solution hyperpotassique (KPSS : à température de 37°C) de même composition, mais contenant du KCl 125 mM et pas de NaCl.

Après une série de rinçages, repos et réajustement de la tension, la contraction
15 maximale de chaque segment est déterminée par une nouvelle dépolarisation avec la solution de KPSS.

Après une nouvelle période de repos pendant laquelle la tension à 1g est réajustée constamment, les composés suivants sont ajoutés dans le bain d'organe isolé : Mépyramine (1 μM), Atropine (1 μM), Indométacine (3 μM), LNA (30 μM),
20 Captopril (10 μM), DL-Thiorphan (1 μM) et Nifédipine (0.1 μM).

20 minutes après, la molécule à tester ou le solvant de la molécule est ajouté dans le bain d'organe isolé. Les molécules sont étudiées à 10 μM ; si une molécule présente un degré d'activité suffisant, elle est étudiée à des concentrations plus faibles (ex :1 - 0.1 - 0.01 μM).

25 Après 15 minutes d'incubation, les segments de veine sont contractés par l'ajout de concentrations croissantes de des-Arg¹⁰-Kallidin (0.1 nM à 30000 nM) dans la cuve. Les EC₅₀ (concentrations effectives d'agoniste requises pour produire 50% de la réponse maximale obtenue avec le KPSS) sont calculées par la méthode des moindres carrés.

30 Le pK_B = [-log K_B] est obtenue à partir de l'équation :

$$K_B = [A] / (\text{concentration ratio} - 1)$$

où [A] est la concentration d'antagoniste et la (concentration ratio) représente le rapport entre l'EC₅₀ en présence d'antagoniste, et l'EC₅₀ en l'absence d'antagoniste. Selon ce test, les composés selon l'invention cités dans la description présentent un
35 pK_B compris entre 7 et 9.

Les composés de la présente invention sont utiles pour le traitement de diverses formes de douleur telles que l'hyperalgésie inflammatoire, l'allodynie, la douleur neuropathique associée, par exemple, au diabète, à des neuropathies (constriction du nerf sciatique, lombalgies), à toute forme de traumatisme, à une
5 intervention chirurgicale (extraction dentaire, ablation des amygdales), à une cystite interstitielle, à une maladie inflammatoire du colon, à un cancer.

Par ailleurs, il a été vérifié que certains composés de la présente invention réduisent significativement la migration de neutrophiles induite par injection intra-pleurale de carragénine chez la souris selon les modalités précédemment décrites
10 (A.L.F. Sampaio, G.A. Rae, & M.G.M.O. Henriques. Participation of endogenous endothelins in delayed eosinophil and neutrophil recruitment in mouse pleurisy. *Inflamm. Res.*, 49, 170-176, 2000).

Ainsi, les composés de la présente invention peuvent-ils être utiles aussi pour traiter toute pathologie associée à un recrutement de neutrophiles comme par
15 exemple, le syndrome de détresse respiratoire aigu, le psoriasis, les obstructions pulmonaires chroniques, les maladies inflammatoires du colon, la polyarthrite rhumatoïde.

L'activité des composés selon l'invention, mise en évidence au cours des tests biologiques, est significative de propriétés antalgiques et permet d'envisager
20 leur utilisation en thérapeutique.

Selon l'invention, on préconise l'utilisation des composés définis par la formule I, ainsi que de leurs sels avec des acides non toxiques, en tant que principes actifs de médicaments destinés à un traitement chez les mammifères, notamment chez l'homme, vis à vis de la douleur ou de certaines maladies
25 généralement caractérisées par une migration massive de neutrophiles.

Parmi les maladies qui peuvent être traitées au moyen d'une administration d'une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins l'un des composés de formule I, on peut citer les hyperalgésies inflammatoires, les douleurs neuropathiques, les douleurs associées à un traumatisme ou à un cancer, les maladies inflammatoires
30 du côlon, la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis, les obstructions pulmonaires chroniques ou le syndrome de détresse respiratoire aiguë.

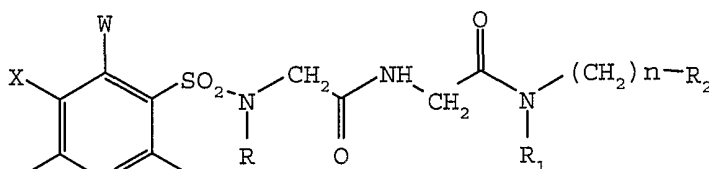
La dose de principe actif dépend du mode d'administration et du type de pathologie ; elle est généralement comprise entre 0,05 et 10 mg/kg. En fonction du traitement envisagé, les composés de formule I ou leurs sels pourront être associés
35 à d'autres principes actifs, et seront formulés avec des excipients couramment utilisés.

Dans le but d'obtenir une action rapide, notamment lorsqu'il s'agit de traiter une douleur, le mode d'administration du médicament se fera de préférence par injection, par exemple par voie intramusculaire ou sous-cutanée.

REVENDEICATIONS

1. Composé de N-(phénylsulfonyl) glycine caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble constitué par

i) les composés de formule :



5

I

dans laquelle

W représente un atome de chlore,

X représente un atome d'hydrogène, un groupe méthyle ou un atome de chlore,

10 Y et Z représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un atome de chlore, ou

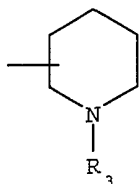
X et W ou X et Y forment ensemble, avec les atomes de carbone auxquels ils se rattachent un noyau phényle,

15 R représente un atome d'hydrogène, un groupe allyle ou un groupe alkyle en C₁-C₄ non substitué ou substitué par un groupe phényle, un groupe méthoxy, un groupe pyridinyle, un groupe carboxamide ou un groupe N-méthylcarboxamide,

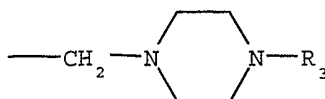
R₁ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄ ou un groupe (CH₂)_m-R'₂

n et m représentent chacun indépendamment 1, 2, 3 ou 4,

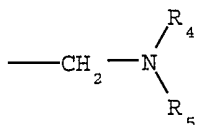
20 R₂ et R'₂ représentent chacun indépendamment un groupe



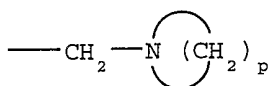
un groupe



25 un groupe

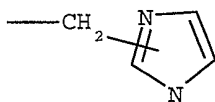


un groupe

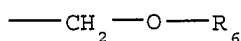


5

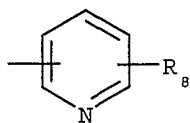
un groupe



un groupe

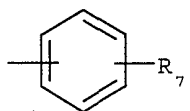


10 un groupe



, ou

un groupe



, et

R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄,

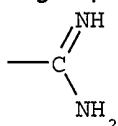
15 R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupe COCH₃, un groupe COOCH₃, ou un groupe alkyle en C₁-C₄,

R₅ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄, non substitué ou substitué par un groupe phényle,

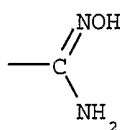
R₆ représente un atome d'hydrogène ou un groupe CONHC₂H₅,

20 R₇ représente un atome d'hydrogène,

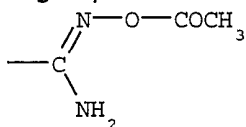
un groupe



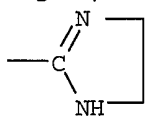
un groupe



un groupe



un groupe



5

, ou

un groupe CONHCH₃

R₈ représente un atome d'hydrogène, un groupe NH₂, ou un groupe alkyle en C₁-C₄

,

p = 4, 5 ou 6

10

i) les sels d'addition des composés de formule I ci-dessus avec un acide.

2. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que R représente un groupe phénylméthyle.

15

3. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que R représente un groupe alkyle en C₁-C₄.

4. Composé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que :

20

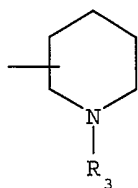
R₁ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄ ou

un groupe (CH₂)_m-R'₂

m représente 1, 2, 3 ou 4,

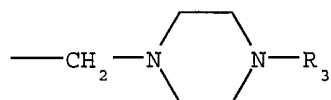
R'₂ représente

un groupe

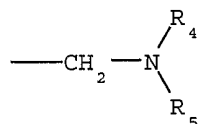


25

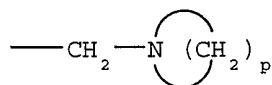
un groupe



un groupe

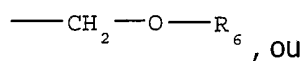


un groupe

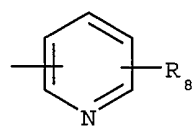


5

un groupe



un groupe



, et

10

R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄,

R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupe COCH₃, un groupe COOCH₃, ou un groupe alkyle en C₁-C₄,

15 R₅ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄, éventuellement substitué par un groupe phényle,

R₆ représente un atome d'hydrogène ou un groupe CONHC₂H₅,

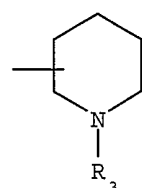
R₈ représente un atome d'hydrogène,

p = 4, 5 ou 6.

20 5. Composé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en que :

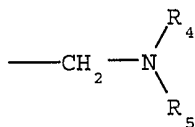
R₂, représente

un groupe

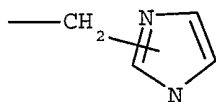


25

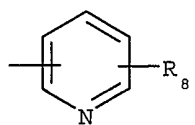
un groupe



un groupe

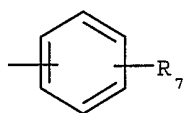


5 un groupe



, ou

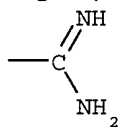
un groupe



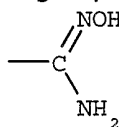
, et

- R₃ représente un atome d'hydrogène,
 10 R₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄, de préférence méthyle,
 R₅ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄, de préférence méthyle,
 R₇ représente un atome d'hydrogène,

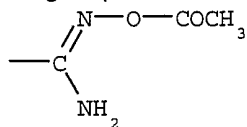
15 un groupe



un groupe

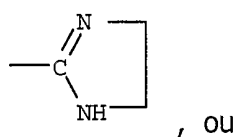


un groupe



20

un groupe



, ou
un groupe CONHCH₃

R₈ représente un atome d'hydrogène ou un groupe NH₂,

5 6. Composé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que R₁ ou R₂ comprennent dans leur structure un groupe « amidinyle ».

7. Composé selon la revendication 6, caractérisé en ce que R₂ représente un groupe phénylamidine.

10

8. Composé selon la revendication 6, caractérisé en ce que R₂ comprend un groupe 2-imidazole.

15 9. Composé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble constitué par les composés suivants :

N-[2-[[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl][4-(1-pyrrolidiny)butyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétamide, dichlorhydrate

20

N-[2-[[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl][3-(diméthylamino)propyl]amino]-2-oxoéthyl]-2-[[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétamide, dichlorhydrate

25 N-[2-[[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl](4-pipéridinyléthyl)amino]-2-oxoéthyl]-2-[[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétamide, bis trifluoroacétate

30 N-[2-[(4-aminobutyl)(4-pipéridinylméthyl)amino]-2-oxoéthyl]-2-[[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]acétamide, bis trifluoroacétate

2-[[[2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]-N-[2-[[[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)phényl]méthyl][3-(diméthylamino)propyl]amino]-2-oxoéthyl]acétamide, dichlorhydrate

2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl]méthylamino]-N-[2-[[[4-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)phényl]méthyl]méthylamino]-2-oxoéthyl]acétamide, chlorhydrate

- 5 2-[[[(2,4-dichloro-3-méthylphényl)sulfonyl](2-phényléthyl)amino]-N-[2-[[[3-(1*H*-imidazol-5-yl)propyl][4-(1-pyrrolidiny]butyl]amino]-2-oxoéthyl]acétamide, dichlorhydrate

10 10. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec au moins un excipient physiologiquement acceptable, au moins un composé de formule I selon l'une des revendications 1 à 9, ou l'un de ses sels d'addition avec un acide.

15 11. Utilisation d'un composé de formule I ou de l'un de ses sels d'addition avec un acide, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de la douleur.

20 12. Utilisation d'un composé de formule I ou de l'un de ses sels d'addition avec un acide, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de maladies inflammatoires.

20

25

30