



## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 40893 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/4196; C07D 403/06; A61P 9/00; A61P 13/00**
- (43) Date de publication : **30.11.2018**

---

(21) N° Dépôt : **40893**

(22) Date de Dépôt : **30.10.2015**

(30) Données de Priorité : **03.11.2014 EP 14191491**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2015/075200 30.10.2015**

(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation:EP15788389.3

(71) Demandeur(s) : **Bayer Pharma Aktiengesellschaft, Müllerstrasse 178 13353 Berlin (DE)**

(72) Inventeur(s) : **GRIEBENOW, Nils ; LUSTIG, Klemens ; LANG, Dieter ; GERISCH, Michael ; WASNAIRE, Pierre ; SÜSSMEIER, Frank ; KRETSCHMER, Axel ; SCHMECK, Carsten ; KOLKHOF, Peter ; KÖLLING, Florian ; ENGELEN, Anna ; MONDRITZKI, Thomas ; POOK, Elisabeth ; BECK, Hartmut ; VOLLMER, Sonja**

(74) Mandataire : **ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY**

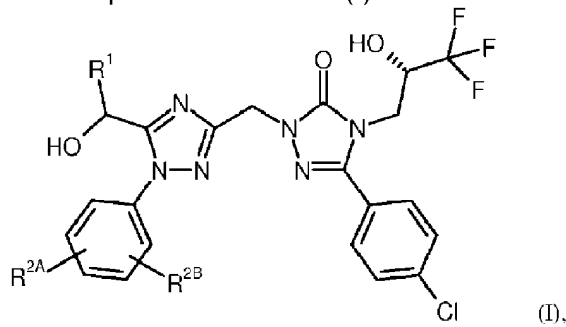
---

(54) Titre : **DÉRIVÉS DE PHÉNYLTRIAZOLE À SUBSTITUTION HYDROXYALKYLE ET UTILISATIONS ASSOCIÉES**

(57) Abrégé : La présente invention concerne de nouveaux dérivés de 5- (hydroxyalkyl) -1-phényl-1,2,4-triazole, des procédés de préparation de tels composés, des compositions pharmaceutiques contenant de tels composés et l'utilisation de tels composés ou compositions. pour le traitement et / ou la prévention de maladies, en particulier pour le traitement et / ou la prévention de maladies cardiovasculaires et rénales.

## Revendications

### 1. Composé de formule (I)



où

R<sup>1</sup> représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle,

et

chacun des radicaux R<sup>2A</sup> et R<sup>2B</sup> est indépendamment choisi dans le groupe constitué par l'atome d'hydrogène et les groupements fluoro, chloro, cyano, méthyle, fluorométhyle, difluorométhyle, trifluorométhyle, éthyle, méthoxy, difluorométhoxy et trifluorométhoxy,

ou l'un des sels, hydrates et/ou solvates pharmaceutiquement acceptables de celui-ci.

### 2. Composé de formule (I) selon la Revendication 1, où

R<sup>1</sup> représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle,

et

chacun des radicaux R<sup>2A</sup> et R<sup>2B</sup> est indépendamment choisi dans le groupe constitué par l'atome d'hydrogène et les groupements fluoro, chloro, méthyle et méthoxy, où au moins l'un des radicaux R<sup>2A</sup> et R<sup>2B</sup> est différent de l'atome d'hydrogène,

ou l'un des sels, hydrates et/ou solvates pharmaceutiquement acceptables de celui-ci.

### 3. Composé de formule (I) selon la Revendication 1 ou 2, où le composé est choisi dans le groupe constitué par les suivants :

5-(4-chlorophényl)-2-[[1-(3-chlorophényl)-5-(hydroxyméthyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]méthyl]-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one ;

5-(4-chlorophényl)-2-[[1-(3-fluorophényl)-5-(hydroxyméthyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]méthyl]-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one ;

5-(4-chlorophényl)-2-[[5-(hydroxyméthyl)-1-(2-méthylphényl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]méthyl]-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one ;

2-([1-(2-chloro-4-fluorophényl)-5-[(1RS)-1-hydroxyéthyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl]méthyl)-5-(4-chlorophényl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one ;

2-[[1-(2-chloro-4-fluorophényl)-5-(1-hydroxyéthyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]méthyl]-5-(4-chlorophényl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (diastéréoisomère 1) ;

2-[[1-(2-chloro-4-fluorophényl)-5-(1-hydroxyéthyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]méthyl]-5-(4-chlorophényl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (diastéréoisomère 2) ;

2-((1-(2-chloro-5-fluorophényl)-5-[(1RS)-1-hydroxyéthyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)méthyl)-5-(4-chlorophényl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one ;

2-[[1-(2-chloro-5-fluorophényl)-5-(1-hydroxyéthyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]méthyl]-5-(4-chlorophényl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (diastéréoisomère 1) ;

2-[[1-(2-chloro-5-fluorophényl)-5-(1-hydroxyéthyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]méthyl]-5-(4-chlorophényl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (diastéréoisomère 2) ;

5-(4-chlorophényl)-2-((1-(3-fluorophényl)-5-[(1RS)-1-hydroxyéthyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)méthyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one ;

5-(4-chlorophényl)-2-((1-(3-fluorophényl)-5-[(1R)-1-hydroxyéthyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-méthyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one ;

5-(4-chlorophényl)-2-((1-(3-fluorophényl)-5-[(1S)-1-hydroxyéthyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-méthyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one ;

5-(4-chlorophényl)-2-((1-(3-chlorophényl)-5-[(1RS)-1-hydroxyéthyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)méthyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one ;

5-(4-chlorophényl)-2-((1-(3-chlorophényl)-5-[(1R)-1-hydroxyéthyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-méthyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one ;

5-(4-chlorophényl)-2-((1-(3-chlorophényl)-5-[(1S)-1-hydroxyéthyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-méthyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one ;

5-(4-chlorophényl)-2-((1-(2-chlorophényl)-5-[(1RS)-1-hydroxyéthyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)méthyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one ;

5-(4-chlorophényl)-2-((1-(2-chlorophényl)-5-[(1R)-1-hydroxyéthyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-méthyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one ;

et

5-(4-chlorophényl)-2-((1-(2-chlorophényl)-5-[(1S)-1-hydroxyéthyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-méthyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one ;

ou l'un de leurs sels, hydrates et/ou solvates pharmaceutiquement acceptables.

**4.** Composé de formule (I) selon la Revendication 1, 2 ou 3, où le composé est choisi dans le groupe constitué par les suivants :

408903B1  
 5-(4-chlorophényl)-2-({1-(3-fluorophényl)-5-[(1RS)-1-hydroxyéthyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)méthyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one ;

5-(4-chlorophényl)-2-({1-(3-fluorophényl)-5-[(1S)-1-hydroxyéthyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)méthyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one ;

5-(4-chlorophényl)-2-({1-(3-chlorophényl)-5-[(1RS)-1-hydroxyéthyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)méthyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one ;

5-(4-chlorophényl)-2-({1-(3-chlorophényl)-5-[(1S)-1-hydroxyéthyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)méthyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one ;

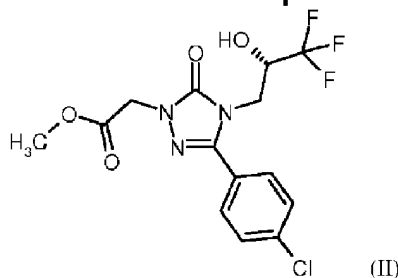
5-(4-chlorophényl)-2-({1-(2-chlorophényl)-5-[(1RS)-1-hydroxyéthyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)méthyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one ;

et

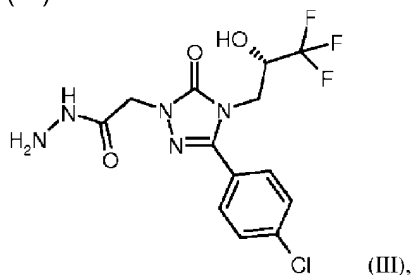
5-(4-chlorophényl)-2-({1-(2-chlorophényl)-5-[(1S)-1-hydroxyéthyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)méthyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one ;

ou l'un de leurs sels, hydrates et/ou solvates pharmaceutiquement acceptables.

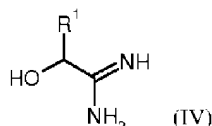
**5. Procédé de synthèse d'un composé de formule (I) selon les Revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'un composé de formule (II)**



réagit dans un premier temps avec une hydrazine pour obtenir l'hydrazide de formule (III)



avant d'être condensé avec une amidine de formule (IV)



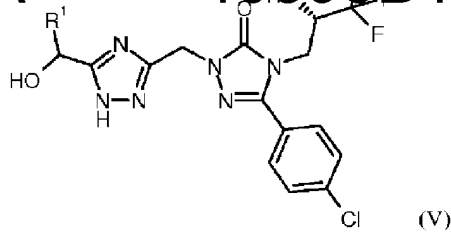
ou l'un des sels de celle-ci,

où R<sup>1</sup> prend la valeur indiquée dans les Revendications 1 à 4,

en présence d'une base pour obtenir un dérivé de 1,2,4-triazole de formule (V)

MA

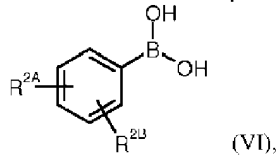
40893B1



et/ou l'un des tautomères de celui-ci,

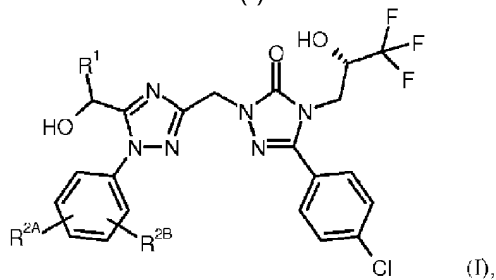
où R<sup>1</sup> prend la valeur indiquée dans les Revendications 1 à 4,

avant d'être couplé avec un acide phénylboronique de formule (VI)



où R<sup>2A</sup> et R<sup>2B</sup> prennent les valeurs indiquées dans les Revendications 1 à 4,

en présence d'un catalyseur au cuivre et d'une base aminée pour obtenir le composé cible de formule (I)



où R<sup>1</sup>, R<sup>2A</sup> et R<sup>2B</sup> prennent les valeurs indiquées dans les Revendications 1 à 4,

ce qui est éventuellement suivi, le cas échéant, par (i) la séparation des composés de formule (I) ainsi obtenus en leurs diastéréoisomères respectifs, et/ou (ii) la conversion des composés de formule (I) en leurs hydrates, solvates, sels et/ou hydrates ou solvates des sels respectifs par traitement par les solvants et/ou acides ou bases correspondants.

**6.** Composé selon l'une quelconque des Revendications 1 à 4, pour utilisation dans le traitement prophylactique et/ou thérapeutique de maladies.

**7.** Composé selon l'une quelconque des Revendications 1 à 4 pour utilisation dans une méthode destinée au traitement prophylactique et/ou thérapeutique de la défaillance cardiaque aiguë et chronique, du syndrome cardio-rénal, de l'hyponatrémie hypervolémique et euvolémique, de la cirrhose hépatique, d'une ascite, d'un oedème et du syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH).

**8.** Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des Revendications 1 à 4 dans la fabrication d'une composition pharmaceutique destinée au traitement prophylactique et/ou thérapeutique de la défaillance cardiaque aiguë et chronique, du syndrome cardio-rénal, de l'hyponatrémie hypervolémique et euvolémique, de la cirrhose hépatique, d'une ascite, d'un oedème et du syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH).

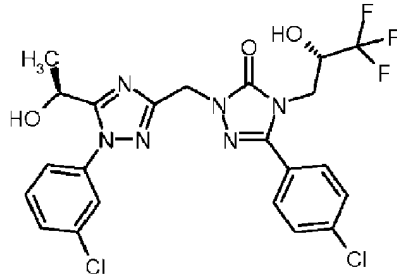
**9.** Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une des Revendications 1 à 4 et un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

**10.** Composition pharmaceutique selon la Revendication 9 comprenant en outre un ou plusieurs agents thérapeutiques supplémentaires choisis dans le groupe constitué par diurétiques, antagonistes de l'angiotensine AII, inhibiteurs d'ACE, bêtabloquants,

MA 40893B1 antagonistes de récepteurs minéralocorticoïdes, nitrates organiques, donneurs de NO, activateurs de guanylate cyclase soluble, stimulateurs de guanylate cyclase soluble et agents inotropes positifs.

**11.** Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des Revendications 9 ou 10 destinée au traitement prophylactique et/ou thérapeutique de la défaillance cardiaque aiguë et chronique, du syndrome cardio-rénal, de l'hyponatrémie hypervolémique et euvolémique, de la cirrhose hépatique, d'une ascite, d'un oedème et du syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH).

**12.** 5-(4-Chlorophényl)-2-({1-(3-chlorophényl)-5-[(1S)-1-hydroxyéthyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl}-méthyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one selon la Revendication 1 de formule suivante



ou l'un des sels, hydrates et/ou solvates pharmaceutiquement acceptables de celle-ci.

**13.** Composé selon la revendication 12, où le composé est la 5-(4-Chlorophényl)-2-({1-(3-chlorophényl)-5-[(1S)-1-hydroxyéthyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl}-méthyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one de formule suivante

