

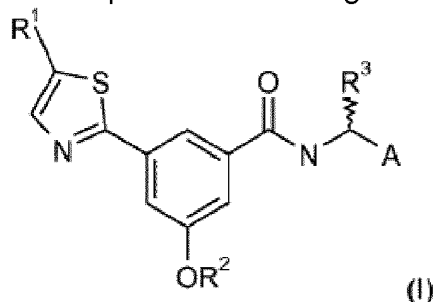
(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 41135 B1**
- (43) Date de publication : **29.10.2021**
- (51) Cl. internationale :
**A61K 31/433; A61K 31/4439;
A61K 31/497; A61K 31/501;
A61K 31/506; C07D 417/14;
A61P 25/16; A61P 25/28;
A61P 29/00; A61P 31/18;
C07D 417/12; A61P 13/00**

-
- (21) N° Dépôt :
41135
- (22) Date de Dépôt :
07.12.2015
- (30) Données de Priorité :
09.12.2014 EP 14196954
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/EP2015/078765 07.12.2015
- (71) Demandeur(s) :
Bayer Aktiengesellschaft, Kaiser-Wilhelm-Allee 1 51373 Leverkusen (DE)
- (72) Inventeur(s) :
FISCHER, Oliver Martin ; ROTGERI, Andrea ; NAGEL, Jens ; DAVENPORT, Adam James ; BRAEUER, Nico ; ROTTMANN, Antje ; NEAGOE, Ioana ; GODINHO-COELHO, Anne-Marie ; KLAR, Juergen
- (74) Mandataire :
IP-TOP NOTCH
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP15804824.9**
-
- (54) Titre : **BENZAMIDES SUBSTITUÉS 1,3-THIAZOL-2-YL**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des composés benzamide à substitution 1,3-thiazol-2-yl de formule générale (I) décrite et définie dans la description, des compositions pharmaceutiques et des associations comprenant lesdits composés et l'utilisation desdits composés pour la fabrication d'une composition pharmaceutique destinée au traitement ou à la prophylaxie d'une maladie, en particulier d'un trouble neurogène, en tant qu'agent unique ou en association avec d'autres principes actifs.

Revendications

1. Composé de formule générale (I) :



R¹ représentant C₁-C₄-alkyle ;

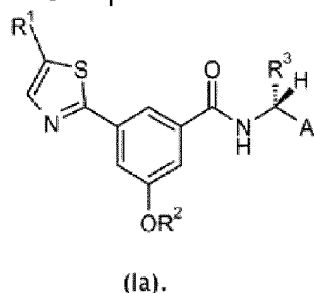
R² représentant tétrahydrofuran-3-yle non substitué,

R³ représentant C₁-C₄-alkyle ;

A représentant CF₃-pyrimidinyle ;

ou énantiomère, diastéréoisomère, racémique, hydrate, solvate, ou sel correspondant ou mélange de ceux-ci.

2. Composé selon la revendication 1 de formule générale (Ia) :



3. Composé selon la revendication 2,
R¹ représentant méthyle ou éthyle.

4. Composé selon l'une quelconque des revendications 2 et 3,
R³ représentant méthyle.

5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, A représentant 2-CF₃-pyrimidin-5-yle.

6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, R² représentant (3R)-tétrahydrofuran-3-yle non substitué, ou (3S)-tétrahydrofuran-3-yle.

7. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, R² représentant (3R)-tétrahydrofuran-3-yle non substitué.

- 8.** Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, à savoir 3-(5-méthyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tétrahydrofuran-3-yloxy]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorométhyl)pyrimidin-5-yl]éthyl]benzamide ;
3-(5-méthyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tétrahydrofuran-3-yloxy]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorométhyl)pyrimidin-5-yl]éthyl]benzamide.
- 9.** Composé selon la revendication 8, à savoir 3-(5-méthyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tétrahydrofuran-3-yloxy]-N-[(1R)-1-[2-(trifluorométhyl)pyrimidin-5-yl]éthyl]benzamide.
- 10.** Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, un sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, ou un énantiomère, un diastéréoisomère, un racémique, un hydrate, un solvate, ou un mélange correspondant, et un diluant ou support pharmaceutiquement acceptable.
- 11.** Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, d'un énantiomère, d'un diastéréoisomère, d'un racémique, d'un hydrate, d'un solvate, ou d'un mélange correspondant, pour la préparation d'un médicament pour la prophylaxie ou le traitement d'une maladie.
- 12.** Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, ou énantiomère, diastéréoisomère, racémique, hydrate, solvate, ou mélange correspondant, pour une utilisation dans le traitement d'une maladie.
- 13.** Composé pour une utilisation selon la revendication 12, la maladie étant une maladie choisie dans le groupe d'une maladie, d'une affection ou d'un trouble génito-urinaire, gastro-intestinal(e), respiratoire ou lié(e) à une douleur ; des maladies gynécologiques y compris la dysménorrhée, la dyspareunie, et l'endométriose ; une douleur associée à l'endométriose ; des symptômes associés à l'endométriose, lesdits symptômes étant la dysménorrhée, la dyspareunie, la dysurie, ou la dyschésie ; des états maladifs du tract urinaire associés à l'obstruction de l'orifice de la vessie ; des affections d'incontinence urinaire (capacité de la vessie réduite, fréquence augmentée de miction, incontinence impérieuse, incontinence à l'effort, ou hyperréactivité de la vessie) ; l'hypertrophie prostatique bénigne ; l'hyperplasie prostatique ; la prostatite ; l'hyperréflexie du détrusor ; la vessie hyperactive et des symptômes liés à la vessie hyperactive, lesdits symptômes étant une fréquence urinaire augmentée, une nycturie, une urgence urinaire ou une incontinence impérieuse ; l'hypersensibilité pelvienne ; l'urétrite ; la prostatite ; la prostatalgie ; la cystite ; une hypersensibilité de la vessie idiopathique ; l'épilepsie ; des crises partielles et généralisées ; des troubles respiratoires y compris un trouble pulmonaire obstructif chronique (TPOC), l'asthme, le bronchospasme, la toux chronique et similaire ; des troubles gastro-intestinaux y compris le syndrome de l'intestin irritable (SII), une maladie intestinale inflammatoire (MII), la colique biliaire et d'autres troubles biliaires, la colique rénale, le SII à dominante de diarrhée, le reflux gastro-œsophagien, la distension gastro-intestinale, la maladie de Crohn ; la maladie de Parkinson ; la maladie d'Alzheimer ; un infarctus du myocarde ; des troubles lipidiques ; et des maladies associées à une douleur choisies dans le groupe constitué par l'hyperalgie, l'allodynie, des troubles intestinaux fonctionnels (syndrome de l'intestin irritable), l'arthrite (ostéoarthrite, arthrite rhumatoïde), des

brûlures, la migraine ou des céphalées en grappe, une lésion nerveuse, une névrite, des névralgies, un empoisonnement, une lésion ischémique, la cystite interstitielle, une lésion nerveuse traumatique, des lésions post-traumatiques (y compris des fractures et des blessures dues au sport), la névralgie trigéminal, une neuropathie des petites fibres, une neuropathie diabétique, l'arthrite chronique et des névralgies liées, le VIH et une neuropathie induite par un traitement du VIH, un prurit.

14. Composé pour une utilisation selon la revendication 12, la maladie étant associée à des syndromes douloureux y compris une douleur aiguë, chronique, inflammatoire et neuropathique.

15. Composé pour une utilisation selon la revendication 14, le syndrome douloureux étant choisi dans le groupe d'une douleur inflammatoire, d'une douleur chirurgicale, d'une douleur viscérale, d'une douleur dentaire, d'une douleur prémenstruelle, d'une douleur associée à l'endométriose, d'une douleur centrale, d'une douleur due au syndrome de sensation de brûlure en bouche, d'une douleur associée à des brûlures, d'une douleur due à une migraine, des céphalées en grappe, d'une douleur due à une lésion nerveuse, d'une douleur due à une névrite, des névralgies, d'une douleur due à un empoisonnement, d'une douleur due à une lésion ischémique, d'une douleur due à une cystite interstitielle, d'une douleur cancéreuse, une douleur due à des infections virales, parasitaires ou bactériennes, d'une douleur due à une lésion nerveuse traumatique, d'une douleur due à des lésions post-traumatiques, d'une douleur due à des fractures et des blessures dues au sport, d'une douleur due à une névralgie trigéminal, d'une douleur associée à une neuropathie des petites fibres, d'une douleur associée à une neuropathie diabétique, d'une douleur lombaire chronique, d'une douleur du membre fantôme, d'un syndrome de douleur pelvienne, d'une douleur pelvienne chronique, d'une douleur due à un névrome, d'un syndrome de douleur régional complexe, d'une douleur associée à une distension gastro-intestinale, d'une douleur arthritique chronique et des névralgies liées, et d'une douleur associée au cancer, d'une douleur associée à une chimiothérapie, au VIH et d'une neuropathie induite par un traitement du VIH ; et d'une douleur associée à des maladies ou des troubles choisi(e)s dans le groupe constitué par l'hyperalgie, l'allodynie, des troubles intestinaux fonctionnels (syndrome de l'intestin irritable), et l'arthrite (ostéoarthrite, arthrite rhumatoïde).

16. Composé pour une utilisation selon la revendication 13, la maladie étant une maladie choisie dans le groupe d'une maladie gynécologique, d'une dysménorrhée, d'une dyspareunie, de l'endométriose, d'une douleur associée à l'endométriose, des symptômes associés à l'endométriose, d'une dysurie, ou d'une dyschésie.