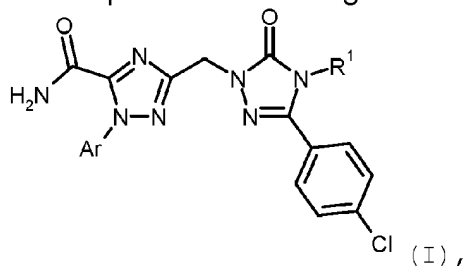


## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 44851 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/4439; A61P 13/12; C07D 401/14; A61P 9/04; A61P 9/10; A61P 3/10**
- (43) Date de publication : **30.09.2021**
- 
- (21) N° Dépôt : **44851**
- (22) Date de Dépôt : **02.05.2017**
- (30) Données de Priorité : **03.05.2016 EP 16168165**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2017/060356 02.05.2017**
- (71) Demandeur(s) : **Bayer Pharma Aktiengesellschaft, Müllerstrasse 178 13353 Berlin (DE)**
- (72) Inventeur(s) : **COLLIN, Marie-Pierre ; LUSTIG, Klemens ; FÜRSTNER, Chantal ; TINEL, Hanna ; BUCHMÜLLER, Anja ; WITTWER, Matthias, Beat ; CERNECKA, Hana ; WASNAIRE, Pierre ; KRETSCHMER, Axel ; SCHMECK, Carsten ; KOLKHOF, Peter ; MONDRITZKI, Thomas ; POOK, Elisabeth ; SCHIRMER, Heiko ; NEUBAUER, Thomas ; DRÖBNER, Karoline**
- (74) Mandataire : **IP-TOP NOTCH**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **17720147.2**
- 
- (54) Titre : **DÉRIVÉS PYRIDINYLTRIAZOLE SUBSTITUÉS PAR DES GROUPEMENTS AMIDES ET LEURS UTILISATIONS**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne de nouveaux dérivés de 5-(carboxamide)-1-pyridinyl-1,2,4-triazole, des procédés de préparation de ces composés, des compositions pharmaceutiques contenant ces composés, et l'utilisation de ces composés ou de ces compositions pour le traitement et/ou la prévention de maladies, en particulier pour le traitement et/ou la prévention de maladies cardiovasculaires et rénales.

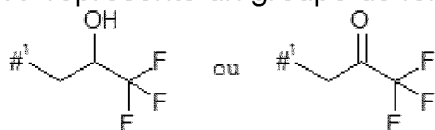
## Revendications

### 1. Composé de formule générale (I)



dans laquelle

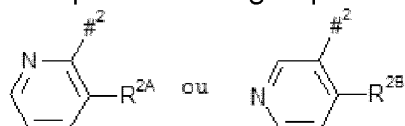
R<sup>1</sup> représente un groupe de formule



dans lesquelles

#<sup>1</sup> représente le point de fixation à l'atome d'azote,

Ar représente un groupe de formule



dans lesquelles

#<sup>2</sup> représente le point de fixation à l'atome d'azote,

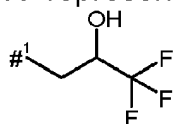
R<sup>2A</sup> représente un groupe choisi parmi un atome de chlore, un atome de brome, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, éthoxycarbonyle et -C(=O)NH<sub>2</sub>,

R<sup>2B</sup> représente un groupe choisi parmi un atome de chlore, trifluorométhyle, et éthoxycarbonyle,

ou sel, hydrate et/ou solvate pharmaceutiquement acceptable correspondant.

### 2. Composé de formule générale (I) selon la revendication 1,

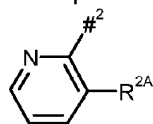
R<sup>1</sup> représentant un groupe de formule



dans laquelle

#<sup>1</sup> représente le point de fixation à l'atome d'azote,

Ar représentant un groupe de formule



dans laquelle

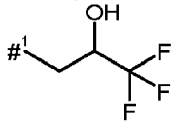
#<sup>2</sup> représente le point de fixation à l'atome d'azote,

R<sup>2A</sup> représente un groupe choisi parmi un atome de chlore, un atome de brome, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, éthoxycarbonyle et -C(=O)NH<sub>2</sub>,

ou sel, hydrate et/ou solvate pharmaceutiquement acceptable correspondant.

### 3. Composé de formule générale (I) selon la revendication 1 ou 2,

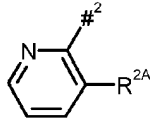
R<sup>1</sup> représentant un groupe de formule



dans laquelle

#<sup>1</sup> représente le point de fixation à l'atome d'azote,

Ar représentant un groupe de formule



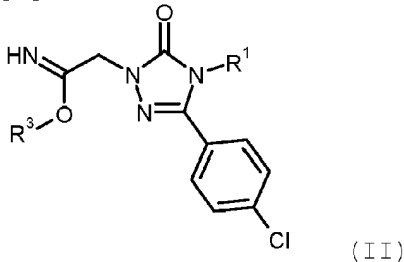
dans laquelle

#<sup>2</sup> représente le point de fixation à l'atome d'azote,

R<sup>2A</sup> représente un groupe choisi parmi un atome de chlore, trifluorométhyle et trifluorométhoxy,

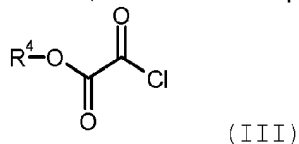
ou sel, hydrate et/ou solvate pharmaceutiquement acceptable correspondant.

4. Procédé de préparation d'un composé de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, ledit procédé comprenant l'étape de [A] mise en réaction d'un composé intermédiaire de formule (II) :



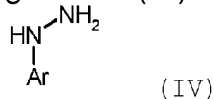
dans laquelle R<sup>1</sup> est tel que défini pour le composé de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3,

R<sup>3</sup> représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyle, en particulier un groupe méthyle, dans une première étape en présence d'une base, et éventuellement d'un sel de cuivre, avec un composé de formule générale (III) :



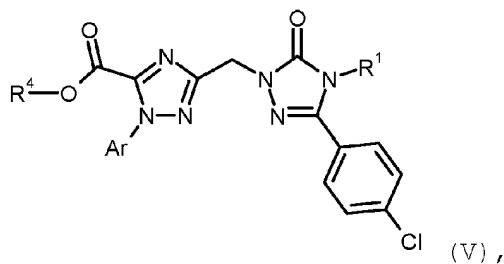
dans laquelle

R<sup>4</sup> représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyle, en particulier un groupe méthyle, pour donner un composé intermédiaire, qui est ensuite mis à réagir en présence d'une base dans une deuxième étape avec un composé d'hydrazine de formule générale (IV) ou un sel respectif correspondant



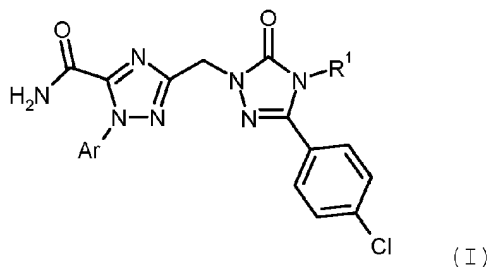
dans laquelle Ar est tel que défini pour le composé de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3,

donnant ainsi un composé de formule générale (V) :



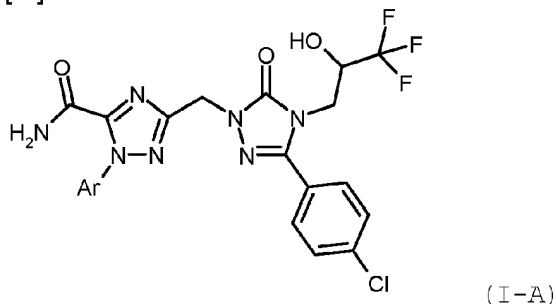
dans laquelle  $R^1$  et Ar sont tels que définis pour le composé de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, et  $R^4$  représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyle, en particulier un groupe méthyle, suivie par une étape subséquente

[B] de mise en réaction du composé de formule (V) obtenu dans l'étape [A] avec de l'ammoniac donnant ainsi un composé de formule générale (I) :

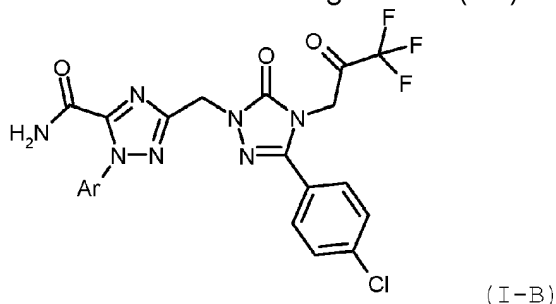


dans laquelle  $R^1$  et Ar sont tels que définis pour le composé de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, éventuellement suivie par une étape

[C] de conversion des alcools de formule générale (I-A) :



dans laquelle Ar est tel que défini pour le composé de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, en cétones de formule générale (I-B) :



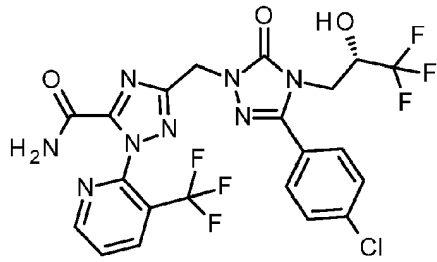
dans laquelle Ar est tel que défini pour le composé de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, à l'aide de procédés d'oxydation connus, chaque [A], [B] et [C] étant éventuellement suivie, s'il y a lieu, par (i) la séparation des composés de formule (I) ainsi obtenus en leurs énantiomères respectifs, et/ou (ii) la conversion des composés de formule (I) en leurs

hydrates, solvates, sels et/ou hydrates ou solvates respectifs des sels par traitement avec les solvants et/ou les acides ou les bases correspondant(e)s.

- 5.** Composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour une utilisation dans le traitement et/ou la prévention de maladies.
- 6.** Composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour une utilisation dans un procédé pour le traitement et/ou la prévention de maladies des reins aiguës et chroniques y compris la néphropathie diabétique, la défaillance cardiaque aiguë et chronique, la prééclampsie, une maladie artérielle périphérique (PAD), un dysfonctionnement microvasculaire coronaire (CMD), le syndrome de Raynaud et la dysménorrhée.
- 7.** Utilisation d'un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour la fabrication d'une composition pharmaceutique pour le traitement et/ou la prévention de maladies des reins aiguës et chroniques y compris la néphropathie diabétique, la défaillance cardiaque aiguë et chronique, la prééclampsie, une maladie artérielle périphérique (PAD), un dysfonctionnement microvasculaire coronaire (CMD), le syndrome de Raynaud et la dysménorrhée.
- 8.** Composition pharmaceutique comprenant un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 3 et un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.
- 9.** Composition pharmaceutique selon la revendication 8, comprenant un ou plusieurs premiers ingrédients actifs d'un composé de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, et un ou plusieurs autres ingrédients actifs, en particulier un ou plusieurs agents thérapeutiques supplémentaires choisis dans le groupe constitué par les diurétiques, les antagonistes de l'angiotensine AII, les inhibiteurs d'ACE, les bêtabloquants, les antagonistes du récepteur minéralocorticoïde, les antidiabétiques, les nitrates et les donneurs de NO organiques, les activateurs et les stimulateurs de la guanylate cyclase soluble (sGC), les agents anti-inflammatoires, les agents immunosuppresseurs, les liants de phosphate et/ou les composés qui modulent le métabolisme de la vitamine D.
- 10.** Composition pharmaceutique telle que définie dans la revendication 8 ou 9 pour une utilisation dans le traitement et/ou la prévention de maladies des reins aiguës et chroniques y compris la néphropathie diabétique, la défaillance cardiaque aiguë et chronique, la prééclampsie, une maladie artérielle périphérique (PAD), un dysfonctionnement microvasculaire coronaire (CMD), le syndrome de Raynaud et la dysménorrhée.
- 11.** 3-({3-(4-Chlorophényl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl)-1-[3-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]-1H-1,2,4-triazole-5-carboxamide selon la revendication 1 de formule suivante

MA

44851B1



ou sel, hydrate et/ou solvate pharmaceutiquement acceptable correspondant.

**12.** Composé selon la revendication 11, le composé étant le 3-({3-(4-chlorophényl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}méthyl)-1-[3-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]-1H-1,2,4-triazole-5-carboxamide de formule suivante

