

(12) BREVET D'INVENTION

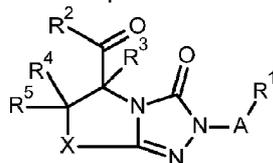
- (11) N° de publication : **MA 44969 B1**
- (43) Date de publication : **28.06.2024**
- (51) Cl. internationale :
**A61K 31/437; A61K 31/4375;
A61K 31/444; A61K 31/4709;
A61K 31/497; C07D 519/00;
A61K 45/06; A61P 11/00;
A61P 9/10; C07D 471/04;
A61K 31/506**

-
- (21) N° Dépôt :
44969
- (22) Date de Dépôt :
08.05.2017
- (30) Données de Priorité :
09.05.2016 WO PCT/EP2016/168809
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/EP2017/060900 08.05.2017
- (71) Demandeur(s) :
 - **Bayer Pharma Aktiengesellschaft, Müllerstrasse 178 13353 Berlin (DE)**
 - **Bayer Aktiengesellschaft, Kaiser-Wilhelm-Allee 1 51373 Leverkusen (DE)**
- (72) Inventeur(s) :
LUSTIG, Klemens ; LINDNER, Niels ; MEIER, Heinrich ; ZUBOV, Dmitry ; SCHÄFER, Martina ; GERICKE, Kersten Matthias ; BROCKSCHNIEDER, Damian ; TERJUNG, Carsten ; MOOSMAYER, Dieter ; KÖLLING, Florian ; NEUBAUER, Thomas ; BIBER, Nicole ; MEDING, Jörg ; TIMMERMANN, Andreas ; BADOCK, Volker ; MIYATAKE ONDOZABAL, Hideki ; MOORE, Stephen ; SCHULZ, Alexander
- (74) Mandataire :
TOUNINA CONSTLING
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation :17723053.9

-
- (54) Titre : **5,6,7,8-TÉTRAHYDRO[1,2,4]TRIAZOLO[4,3- A]PYRIDIN-3(2H)-ONES ET 2,5,6,7-TÉTRAHYDRO-3H-PYRROLO[2,1 -C][1,2,4]TRIAZOL-3-ONES SUBSTITUÉES ET LEUR UTILISATION**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne de nouvelles 5,6,7,8-tétrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-ones et 2,5,6,7-tétrahydro-3H-pyrrolo[2,1 -c][1,2,4]triazol-3-ones substituées, leurs procédés de production, leur utilisation seuls ou en association pour le traitement et/ou la prophylaxie de maladies, ainsi que leur utilisation pour la production de médicaments servant au traitement et/ou à la prophylaxie de maladies, notamment au traitement et/ou à la prophylaxie de maladies pulmonaires.

Revendications

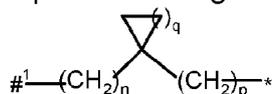
1. Composé de formule (I)



(I),

dans laquelle

A représente (C₁-C₄)-alkylène ou CD₂,
 (C₁-C₄)-alkylène pouvant être substitué par hydroxy,
 (C₁-C₄)-alcoxy ainsi que jusqu'à pentasubstitué par fluor, ou
 représente un groupe de formule



dans laquelle

n représente 0 ou 1,

p représente 0 ou 1,

q représente 1 ou 2,

#¹ marquant la liaison à l'atome d'azote du cycle 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yle,* marquant la liaison à R¹,X représente -CR⁶R⁷-, #²-CR⁶R⁷-CR⁸R⁹-**, #²-CR⁶-CR⁸-** ou #²-CR⁶R⁷-CR⁸R⁹-CR¹⁰R¹¹-**,#² marquant la liaison à l'atome de carbone du groupe CR⁴R⁵,

** marquant la liaison à l'atome de carbone du cycle 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yle

R⁶ représentant hydrogène, fluor, (C₁-C₄)-alkyle, (C₁-C₄)-alcoxy, trifluorométhoxy, hydroxy, mono-(C₁-C₄)-alkylamino ou di-(C₁-C₄)-alkylamino, où (C₁-C₄)-alkyle peut être substitué par (C₁-C₄)-alcoxy, hydroxy, mono-(C₁-C₄)-alkylamino ou di-(C₁-C₄)-alkylamino ainsi que jusqu'à pentasubstitué par fluor,

R⁷ représentant hydrogène, fluor ou (C₁-C₄)-alkyle,où (C₁-C₄)-alkyle peut être jusqu'à pentasubstitué par fluor, ouR⁶ et R⁷ formant, conjointement avec l'atome de carbone auquel ils sont liés, un groupe carbonyle ouR⁶ et R⁷ formant, conjointement avec l'atome de carbone auquel ils sont liés, un cycle cyclopropyle, cyclobutyle ou cyclopentyle ouR⁶ et R⁴ formant, conjointement avec l'atome de carbone auquel ils sont liés, un cycle cyclopropyle, cyclobutyle ou cyclopentyle,R⁸ représentant hydrogène, (C₁-C₄)-alkyle, (C₁-C₄)-alcoxy, fluor, hydroxy, mono-(C₁-C₄)-alkylamino ou di-(C₁-C₄)-alkylamino,où (C₁-C₄)-alkyle peut être substitué par (C₁-C₄)-alcoxy, hydroxy, mono-(C₁-C₄)-alkylamino ou di-(C₁-C₄)-alkylamino ainsi que jusqu'à pentasubstitué par fluor,R⁹ représentant hydrogène, fluor ou (C₁-C₄)-alkyle,où (C₁-C₄)-alkyle peut être jusqu'à pentasubstitué par fluor, ouR⁸ et R⁹ formant, conjointement avec l'atome de carbone auquel ils sont liés, un cycle cyclopropyle, cyclobutyle ou cyclopentyle ou

R⁷ et R⁹ formant, conjointement avec les atomes de carbone auxquels ils sont liés, un cycle cyclopropyle, cyclobutyle ou cyclopentyle,

R¹⁰ représentant hydrogène, (C₁-C₄)-alkyle, (C₁-C₄)-alcoxy, fluor, hydroxy, mono-(C₁-C₄)-alkylamino ou di-(C₁-C₄)-alkylamino,

où (C₁-C₄)-alkyle peut être substitué par (C₁-C₄)-alcoxy, hydroxy, mono-(C₁-C₄)-alkylamino ou di-(C₁-C₄)-alkylamino ainsi que jusqu'à pentasubstitué par fluor,

R¹¹ représentant hydrogène, fluor ou (C₁-C₄)-alkyle,

où (C₁-C₄)-alkyle peut être jusqu'à pentasubstitué par fluor, ou

R¹⁰ et R¹¹ formant, conjointement avec l'atome de carbone auquel ils sont liés, un cycle cyclopropyle, cyclobutyle ou cyclopentyle,

R¹ représente phényle ou hétéroaryle de 5 à 6 chaînons, phényle étant substitué par 1 à 3 substituants choisis, indépendamment les uns des autres, dans le groupe formé par fluor, chlore, cyano, méthyle, éthyle,

trifluorométhyle, méthoxy, difluorométhoxy, trifluorométhoxy,

hydroxycarbonyle, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, tert-butoxycarbonyle,

méthylaminocarbonyle, diméthylaminocarbonyle, méthylsulfanyle,

méthylsulfonyle, méthylsulfonimidoyle, aminosulfonyle ou méthylsulfinyne, ou

phényle pouvant être condensé avec cyclopentyle, cyclohexyle, hétérocyclyle de 5 à 6 chaînons ou hétéroaryle de 5 à 6 chaînons,

où cyclopentyle, cyclohexyle, (C₅-C₆)-hétérocyclyle et hétéroaryle de 5 à 6

chaînons peuvent être substitués par 1 ou 2 substituants méthyle ou éthyle ou

hétéroaryle de 5 à 6 chaînons pouvant être substitué par 1 à 3 substituants

choisis, indépendamment les uns des autres, dans le groupe formé par fluor,

chlore, cyano, méthyle, éthyle, trifluorométhyle, méthoxy, éthoxy,

difluorométhoxy, trifluorométhoxy, 2,2,2-trifluoroéthoxy,

méthylaminocarbonyle, tert-butylaminocarbonyle, diméthylaminocarbonyle,

hétéroaryle de 5 à 6 chaînons pouvant être condensé avec cyclopentyle,

cyclohexyle, hétérocyclyle de 5 à 6 chaînons, phényle ou hétéroaryle de 5 à 6

chaînons,

où hétéroaryle de 5 à 6 chaînons peut être substitué par méthyle, éthyle,

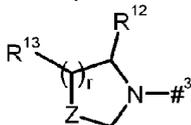
chlore, fluor ou méthoxy,

où cyclopentyle, cyclohexyle, hétérocyclyle de 5 à 6 chaînons, phényle et

hétéroaryle de 5 à 6 chaînons peuvent être substitués par 1 ou 2 substituants

(C₁-C₄)-alkyle,

R² représente un groupe de formule



dans laquelle

#³ marque la liaison avec l'atome de carbone à fonction carbonyle,

r représente 0 ou 1,

Z représente O, NR¹⁸, S, SO, SO₂ ou CR^{14A}AR^{14B},

où

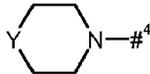
R^{14A} représente hydrogène, halogène, cyano, (C₁-C₄)-alkyle, (C₃-C₆)-

cycloalkyle, trifluorométhyle, difluorométhyle, fluorométhyle, hydroxy, (C₁-C₄)-

alcoxy, (C₃-C₅)-cycloalcoxy, difluorométhoxy, trifluorométhoxy ou 2,2,2-

trifluoroéthoxy,

où (C₁-C₄)-alkyle peut être substitué par hydroxy, amino, mono-(C₁-C₄)-alkylamino ou di-(C₁-C₄)-alkylamino,
 R^{14B} représente hydrogène, fluor ou (C₁-C₄)-alkyle,
 où (C₁-C₄)-alkyle peut être jusqu'à pentasubstitué par fluor, ou
 R^{14A} et R^{14B} forment, conjointement avec l'atome de carbone auquel ils sont liés, un groupe carbonyle,
 R¹⁸ représente hydrogène ou méthyle,
 R¹² représente hydrogène, cyano, (C₁-C₄)-alkyle, acétyle ou formyle,
 où (C₁-C₄)-alkyle peut être substitué par hydroxy ou jusqu'à pentasubstitué par fluor,
 où acétyle peut être substitué par hydroxy ou jusqu'à trisubstitué par fluor,
 R¹³ représente hydrogène, fluor ou (C₁-C₄)-alkyle ou
 R¹² et R¹³ forment, conjointement avec les atomes de carbone auxquels ils sont liés, un cycle cyclopropyle ou cyclobutyle,
 où le cycle cyclopropyle ou cyclobutyle peut être jusqu'à disubstitué par fluor
 ou
 R¹³ et R^{14A} forment, conjointement avec les atomes de carbone auxquels ils sont liés, un cycle cyclopropyle ou cyclobutyle,
 où le cycle cyclopropyle ou cyclobutyle peut être jusqu'à disubstitué par fluor
 ou
 R^{14A} forment, conjointement avec l'atome de carbone auquel ils sont liés, un cycle cyclopropyle ou cyclobutyle,
 où le cycle cyclopropyle ou cyclobutyle peut être jusqu'à disubstitué par fluor,
 et R^{14B}, R¹³, R^{14A} et R^{14B} représentant hydrogène lorsque
 R¹² ne représente pas hydrogène,
 R¹² représentant hydrogène lorsqu'un des substituants R¹³, R^{14A} ou R^{14B} ne représente pas hydrogène ou
 représente un groupe de formule



dans laquelle

#⁴ marque la liaison avec l'atome de carbone à fonction carbonyle,

Y représente NR¹⁵, CR^{16A}R^{16B}, oxygène ou soufre,

où

R¹⁵ représente hydrogène ou méthyle,

R^{16A} représente hydrogène ou méthyle,

R^{16B} représente hydrogène ou méthyle,

R³ représente hydrogène ou (C₁-C₄)-alkyle,

R⁴ représentant hydrogène, (C₁-C₄)-alkyle, (C₁-C₄)-alcoxy, fluor, hydroxy, mono-(C₁-C₄)-alkylamino ou di-(C₁-C₄)-alkylamino,

où (C₁-C₄)-alkyle peut être substitué par (C₁-C₄)-alcoxy, hydroxy, mono-(C₁-C₄)-alkylamino ou di-(C₁-C₄)-alkylamino ainsi que jusqu'à pentasubstitué par fluor,

R⁵ représente hydrogène ou (C₁-C₄)-alkyle,

où (C₁-C₄)-alkyle peut être jusqu'à pentasubstitué par fluor, ou

R⁴ et R⁵ forment, conjointement avec l'atome de carbone auquel ils sont liés, un groupe carbonyle ou

R⁴ et R⁵ forment, conjointement avec l'atome de carbone auquel ils sont liés, un cycle cyclopropyle, cyclobutyle ou cyclopentyle,

ainsi que les sels, solvates et solvates des sels des composés de formule (I).

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1, dans laquelle

A représente $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $\#^5-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-^{***}$, $\#^5-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-^{***}$, $\#^5-\text{CH}_2\text{CHF}-^{***}$ ou $\#^5-\text{CH}_2\text{CF}_2-^{***}$,

$\#^5$ marquant la liaison à l'atome d'azote du cycle 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yle,

*** marquant la liaison au groupe R^1 ,

X représente $-\#^2-\text{CR}^6\text{R}^7-\text{CR}^8\text{R}^9-^{**}$,

$\#^2$ marquant la liaison à l'atome de carbone du groupe CR^4R^5 ,

** marquant la liaison à l'atome de carbone du cycle 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yle,

R^6 représentant hydrogène, fluor, méthyle, trifluorométhyle ou hydroxy,

R^7 représentant hydrogène, fluor ou méthyle ou

R^6 et R^7 formant, conjointement avec l'atome de carbone auquel ils sont liés, un cycle cyclopropyle,

R^8 représentant hydrogène, fluor, méthyle ou trifluorométhyle,

R^9 représentant hydrogène, fluor ou méthyle,

R^1 représente phényle ou hétéroaryle de 5 à 6 chaînons, phényle étant substitué par 1 à 3 substituants choisis, indépendamment les uns des autres, dans le groupe formé par fluor, chlore, cyano, méthyle, éthyle,

trifluorométhyle, méthoxy, difluorométhoxy, trifluorométhoxy,

hydroxycarbonyle, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, tert-butoxycarbonyle,

méthylaminocarbonyle, diméthylaminocarbonyle, méthylsulfanyle,

méthylsulfonyle, méthylsulfonimidoyle, aminosulfonyle ou méthylsulfinyle ou

phényle pouvant être condensé avec cyclopentyle, cyclohexyle, hétérocyclyle de 5 à 6 chaînons ou hétéroaryle de 5 à 6 chaînons,

où cyclopentyle, cyclohexyle, (C₅-C₆)-hétérocyclyle et hétéroaryle de 5 à 6

chaînons peuvent être substitués par 1 ou 2 substituants méthyle ou éthyle ou

hétéroaryle de 5 à 6 chaînons pouvant être substitué par 1 à 3 substituants

choisis, indépendamment les uns des autres, dans le groupe formé par fluor,

chlore, cyano, méthyle, éthyle, trifluorométhyle, méthoxy, éthoxy,

difluorométhoxy, trifluorométhoxy, 2,2,2-trifluoroéthoxy,

méthylaminocarbonyle, tert-butylaminocarbonyle et diméthylaminocarbonyle,

hétéroaryle de 5 à 6 chaînons pouvant être condensé avec cyclopentyle,

cyclohexyle, hétérocyclyle de 5 à 6 chaînons, phényle ou hétéroaryle de 5 à 6

chaînons,

où hétéroaryle de 5 à 6 chaînons peut être substitué par méthyle, éthyle,

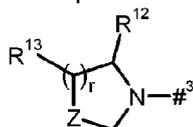
chlore, fluor ou méthoxy,

où cyclopentyle, cyclohexyle, hétérocyclyle de 5 à 6 chaînons, phényle et

hétéroaryle de 5 à 6 chaînons peuvent être substitués par 1 ou 2 substituants

(C₁-C₄)-alkyle,

R^2 représente un groupe de formule



dans laquelle

$\#^3$ marque la liaison avec l'atome de carbone à fonction carbonyle,

r représente 0 ou 1,

Z représente S ou CR^{14A}R^{14B} lorsque r représente 0,
 Z représente S, SO, SO₂ ou CR^{14A}R^{14B} lorsque r représente 1,
 où, à chaque fois
 R^{14A} représente hydrogène, fluor, méthyle, trifluorométhyle, difluorométhyle,
 fluorométhyle, hydroxy, méthoxy, difluorométhoxy ou trifluorométhoxy,
 R^{14B} représente hydrogène ou fluor ou
 R^{14A} et R^{14B} forment, conjointement avec
 l'atome de carbone auquel ils sont liés, un groupe carbonyle,
 R¹² représente hydrogène, cyano, méthyle, acétyle ou formyle,
 où acétyle est substitué par hydroxy ou jusqu'à trisubstitué par fluor,
 R¹³ représente hydrogène, fluor ou méthyle ou
 R¹² et R¹³ forment, conjointement avec les atomes de carbone auxquels ils
 sont liés, un cycle cyclopropyle ou
 R¹³ et R^{14A} forment, conjointement avec l'atome de carbone auquel ils sont
 liés, un cycle cyclopropyle
 où le cycle cyclopropyle peut être jusqu'à disubstitué par fluor ou
 R^{14A} et R^{14B} forment, conjointement avec l'atome de carbone auquel ils sont
 liés, un cycle cyclopropyle,
 où le cycle cyclopropyle peut être jusqu'à disubstitué par fluor,
 R¹³, R^{14A} et R^{14B} représentant hydrogène lorsque
 R¹² ne représente pas hydrogène,
 R¹² représentant hydrogène lorsqu'un des substituants R¹³, R^{14A} ou R^{14B} ne
 représente pas hydrogène
 R³ représente hydrogène,
 R⁴ représente hydrogène, fluor ou méthyle,
 R⁵ représente hydrogène,

ainsi que les sels, solvates et solvates des sels des composés de formule (I).

3. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle

A représente -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂CH₂-, #⁵-CH₂CH(CH₃)-^{***}, #⁵-
 CH₂C(CH₃)₂-^{***}, #⁵-CH₂CHF-^{***} ou #⁵-CH₂CF₂-^{***},
 #⁵ marquant la liaison à l'atome d'azote du cycle 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-
 triazol-1-yle,
 *** marquant la liaison au groupe R¹,
 X représente -#²-CR⁶R⁷-CR⁸R⁹-^{**},
 #² marquant la liaison à l'atome de carbone du groupe CR⁴R⁵,
 ** marquant la liaison à l'atome de carbone du cycle 5-oxo-4,5-dihydro-1H-
 1,2,4-triazol-1-yle,
 R⁶ représentant hydrogène, fluor, méthyle, trifluorométhyle ou hydroxy,
 R⁷ représentant hydrogène, fluor ou méthyle ou
 R⁶ et R⁷ formant, conjointement avec l'atome de carbone auquel ils sont liés,
 un cycle cyclopropyle,
 R⁸ représentant hydrogène, fluor, méthyle ou trifluorométhyle,
 R⁹ représentant hydrogène, fluor ou méthyle,
 R¹ représente phényle ou hétéroaryle de 5 à 6 chaînons, phényle étant
 substitué par 1 à 3 substituants choisis, indépendamment les uns des autres,
 dans le groupe formé par fluor, chlore, cyano, méthyle, éthyle,
 trifluorométhyle, méthoxy, difluorométhoxy, trifluorométhoxy,
 hydroxycarbonyle, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, tert-butoxycarbonyle,

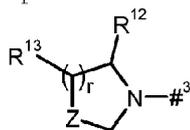
méthylaminocarbonyle, diméthylaminocarbonyle, méthylsulfanyle, méthylsulfonyle, méthylsulfonimidoyle, aminosulfonyle et méthylsulfinyle ou phényle pouvant être condensé avec cyclopentyle, cyclohexyle, hétérocyclyle de 5 à 6 chaînons ou hétéroaryle de 5 à 6 chaînons, où cyclopentyle, cyclohexyle, hétérocyclyle de 5 à 6 chaînons et hétéroaryle de 5 à 6 chaînons peuvent être substitués par 1 ou 2 substituants méthyle ou éthyle ou

hétéroaryle de 5 à 6 chaînons pouvant être substitué par 1 à 3 substituants choisis, indépendamment les uns des autres, dans le groupe formé par fluor, chlore, cyano, méthyle, éthyle, trifluorométhyle, méthoxy, éthoxy, difluorométhoxy, trifluorométhoxy, 2,2,2-trifluoroéthoxy, méthylaminocarbonyle, tert-butylaminocarbonyle et diméthylaminocarbonyle, hétéroaryle de 5 à 6 chaînons pouvant être condensé avec cyclopentyle, cyclohexyle, hétérocyclyle de 5 à 6 chaînons, phényle ou hétéroaryle de 5 à 6 chaînons,

où hétéroaryle de 5 à 6 chaînons peut être substitué par méthyle, éthyle, chlore, fluor ou méthoxy,

où cyclopentyle, cyclohexyle, hétérocyclyle de 5 à 6 chaînons, phényle et hétéroaryle de 5 à 6 chaînons peuvent être substitués par 1 ou 2 substituants (C₁-C₄)-alkyle,

R² représente un roue de formule



dans laquelle

#³ marque la liaison avec l'atome de carbone à fonction carbonyle,

r représente 0 ou 1,

Z représente S ou CR^{14A}R^{14B} lorsque r représente 0,

Z représente S, SO, SO₂ ou CR^{14A}R^{14B} lorsque r représente 1,

où, à chaque fois

R^{14A} représente hydrogène, fluor, méthyle, trifluorométhyle, difluorométhyle, fluorométhyle, hydroxy, méthoxy, difluorométhoxy ou trifluorométhoxy,

R^{14B} représente hydrogène ou fluor ou

R^{14A} et R^{14B} forment, conjointement avec l'atome de carbone auquel ils sont liés, un groupe carbonyle,

R¹² représente hydrogène, cyano, méthyle, acétyle ou formyle, où acétyle est substitué par hydroxy ou jusqu'à trisubstitué par fluor,

R¹³ représente hydrogène, fluor ou méthyle ou

R¹² et R¹³ forment, conjointement avec les atomes de carbone auxquels ils sont liés, un cycle cyclopropyle ou

R¹³ et R^{14A} forment, conjointement avec l'atome de carbone auquel ils sont liés, un cycle cyclopropyle

où le cycle cyclopropyle peut être jusqu'à disubstitué par fluor ou

R^{14A} et R^{14B} forment, conjointement avec l'atome de carbone auquel ils sont liés, un cycle cyclopropyle,

où le cycle cyclopropyle peut être jusqu'à disubstitué par fluor,

R¹³, R^{14A} et R^{14B} représentant hydrogène lorsque

R¹² ne représente pas hydrogène,

R¹² représentant hydrogène lorsqu'un des substituants R¹³, R^{14A} ou R^{14B} ne représente pas hydrogène

R³ représente hydrogène,

R⁴ représente hydrogène, fluor ou méthyle,

R⁵ représente hydrogène,

ainsi que les sels, solvates et solvates des sels des composés de formule (I).

4. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle

A représente -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂CH₂-, #⁵-CH₂CH(CH₃)-^{***}, #⁵-CH₂C(CH₃)₂-^{***}, #⁵-CH₂CHF-^{***} ou #⁵-CH₂CF₂-^{***},

#⁵ marquant la liaison à l'atome d'azote du cycle 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yle,

^{***} marquant la liaison au groupe R¹,

X représente -#²-CR⁶R⁷-CR⁸R⁹-^{**},

#² marquant la liaison à l'atome de carbone du groupe CR⁴R⁵,

^{**} marquant la liaison à l'atome de carbone du cycle 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yle,

R⁶ représentant hydrogène, fluor, méthyle, trifluorométhyle ou hydroxy,

R⁷ représentant hydrogène, fluor ou méthyle ou

R⁶ et R⁷ formant, conjointement avec l'atome de carbone auquel ils sont liés, un cycle cyclopropyle,

R⁸ représentant hydrogène, fluor, méthyle ou trifluorométhyle,

R⁹ représentant hydrogène, fluor ou méthyle,

R¹ représente phényle, pyrazolyle, imidazolyle, thiazolyle, thiophényle,

oxazolyle, oxadiazolyle ou pyridyle,

phényle étant substitué par 1 à 3 substituants choisis, indépendamment les uns des autres, dans le groupe formé par fluor, chlore, cyano, méthyle, éthyle, trifluorométhyle, méthoxy, difluorométhoxy, trifluorométhoxy,

hydroxycarbonyle, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, tert-butoxycarbonyle,

méthylaminocarbonyle, diméthylaminocarbonyle, méthylsulfanyle,

méthylsulfonyle, méthylsulfonimidoyle, aminosulfonyle et méthylsulfinyle ou

phényle pouvant être condensé avec cyclopentyle, cyclohexyle, pyrazolyle ou pyridyle,

où cyclopentyle, cyclohexyle, pyrazolyle ou pyridyle peuvent être substitués par 1 ou 2 substituants méthyle ou éthyle ou

pyrazolyle, imidazolyle, thiazolyle, thiophényle, oxazolyle, oxadiazolyle ou

pyridyle pouvant être substitués par 1 à 3 substituants choisis,

indépendamment les uns des autres, dans le groupe formé par fluor, chlore,

cyano, méthyle, éthyle, trifluorométhyle, méthoxy, éthoxy, difluorométhoxy,

trifluorométhoxy, 2,2,2-trifluoroéthoxy, méthylaminocarbonyle, tert-

butylaminocarbonyle et diméthylaminocarbonyle,

pyrazolyle, imidazolyle, thiazolyle, thiophényle, oxazolyle, oxadiazolyle ou

pyridyle pouvant être condensés avec cyclopentyle, cyclohexyle, phényle ou

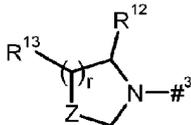
pyridyle,

où pyridyle peut être substitué par méthyle, éthyle, chlore, fluor ou méthoxy,

où cyclopentyle, cyclohexyle, phényle et pyridyle peuvent être substitués par

1 ou 2 substituants (C₁-C₄)-alkyle,

R² représente un groupe de formule



dans laquelle

#³ marque la liaison avec l'atome de carbone à fonction carbonyle,

r représente 0 ou 1,

Z représente S ou CR^{14A}R^{14B} lorsque r représente 0,

Z représente S, SO, SO₂ ou CR^{14A}R^{14B} lorsque r représente 1,

où, à chaque fois

R^{14A} représente hydrogène, fluor, méthyle, trifluorométhyle, difluorométhyle, fluorométhyle, hydroxy, méthoxy, difluorométhoxy ou trifluorométhoxy,

R^{14B} représente hydrogène ou fluor ou

R^{14A} et R^{14B} forment, conjointement avec l'atome de carbone auquel ils sont liés, un groupe carbonyle,

R¹² représente hydrogène, cyano, méthyle, acétyle ou formyle,

où acétyle est substitué par hydroxy ou jusqu'à trisubstitué par fluor,

R¹³ représente hydrogène, fluor ou méthyle ou

R¹² et R¹³ forment, conjointement avec les atomes de carbone auxquels ils sont liés, un cycle cyclopropyle ou

R¹³ et R^{14A} forment, conjointement avec l'atome de carbone auquel ils sont liés, un cycle cyclopropyle

où le cycle cyclopropyle peut être jusqu'à disubstitué par fluor ou

R^{14A} et R^{14B} forment, conjointement avec l'atome de carbone auquel ils sont liés, un cycle cyclopropyle,

où le cycle cyclopropyle peut être jusqu'à disubstitué par fluor,

R¹³, R^{14A} et R^{14B} représentant hydrogène lorsque

R¹² ne représente pas hydrogène,

R¹² représentant hydrogène lorsqu'un des substituants R¹³, R^{14A} ou R^{14B} ne représente pas hydrogène

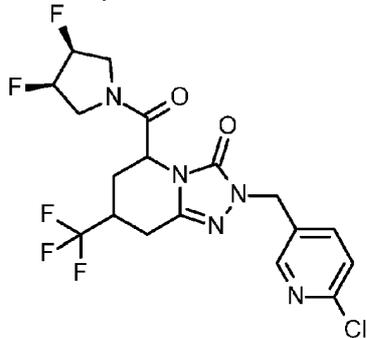
R³ représente hydrogène,

R⁴ représente hydrogène, fluor ou méthyle,

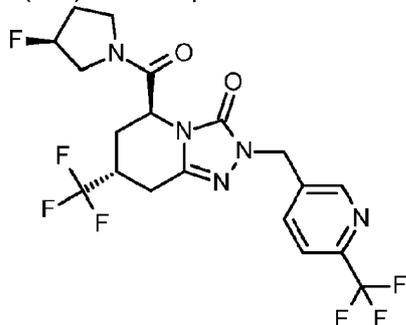
R⁵ représente hydrogène,

ainsi que les sels, solvates et solvates des sels des composés de formule (I).

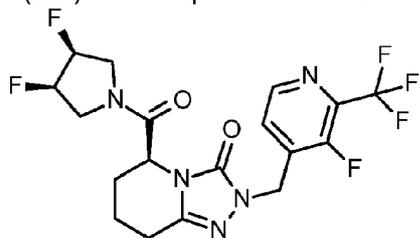
5. Composé de formule (I) selon la revendication 1, portant le nom systématique (5RS,7RS)-2-[(6-chloropyridin-3-yl)méthyl]-5-[(3R,4S)-3,4-difluoropyrrolidin-1-yl]carbonyl]-7-(trifluorométhyl)-5,6,7,8-tétrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-one et présentant la formule développée



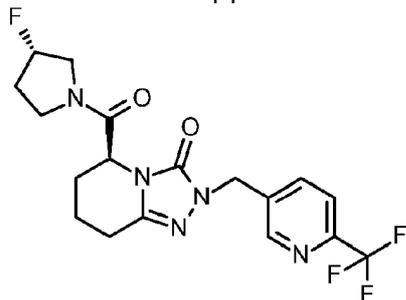
6. Composé de formule (I) selon la revendication 1, portant le nom systématique (5S,7R)-5-[[[(3S)-3-fluoropyrrolidin-1-yl]carbonyl]-7-(trifluorométhyl)-2-[[6-(trifluorométhyl)pyridin-3-yl]méthyl]-5,6,7,8-tétrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-one et présentant la formule développée



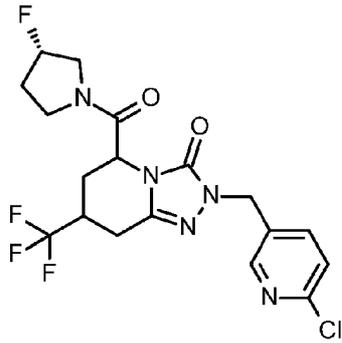
7. Composé de formule (I) selon la revendication 1, portant le nom systématique (5S)-5-[[[(3R,4S)-3,4-difluoropyrrolidin-1-yl]carbonyl]-2-[[3-fluoro-2-(trifluorométhyl)pyridin-4-yl]méthyl]-5,6,7,8-tétrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-one et présentant la formule développée



8. Composé de formule (I) selon la revendication 1, portant le nom systématique (5S)-5-[[[(3S)-3-fluoropyrrolidin-1-yl]carbonyl]-2-[[6-(trifluorométhyl)pyridin-3-yl]méthyl]-5,6,7,8-tétrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-one et présentant la formule développée

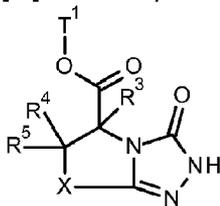


9. Composé de formule (I) selon la revendication 1, portant le nom systématique (5RS,7RS)-2-[[6-chloropyridin-3-yl]méthyl]-5-[[[(3S)-3-fluoropyrrolidin-1-yl]carbonyl]-7-(trifluorométhyl)-5,6,7,8-tétrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-one et présentant la formule développée



10. Procédé pour la préparation d'un composé tel que défini dans les revendications 1 à 5, **caractérisé en ce qu'on** transforme soit

[A] un composé de formule (II)



dans laquelle R^3 , R^4 , R^5 et X présentent à chaque fois les significations mentionnées dans la revendication 1 et

T¹ représente (C₁-C₄)-alkyle ou benzyle,

dans un solvant inerte en présence d'une base appropriée avec un composé de formule (III)



(III),

dans laquelle

A¹ représente -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂CH₂-, #⁵-CH₂CH(CH₃)-^{***}, #⁵-CH₂C(CH₃)₂-^{***}, #⁵-CH₂CHF-^{***} ou #⁵-CH₂CF₂-^{***},

#⁵ marquant la liaison à X¹,

^{***} marquant la liaison au groupe R¹,

R¹ présente les significations mentionnées dans la revendication 1 et

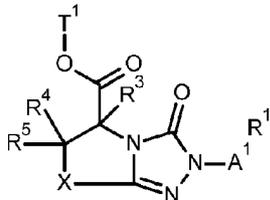
X¹ représente un groupe partant approprié, en particulier chlore, brome, iode,

mésylate {(méthylsulfonyl)oxy}, triflate {[trifluorométhyl)sulfonyl]oxy},

nonaflate {[nonafluorobutyl)sulfonyl]oxy}, nosylate {[4-

nitrophényl)sulfonyl]oxy} ou tosylate {[4-méthylphényl)sulfonyl]oxy},

en un composé de formule (IV)

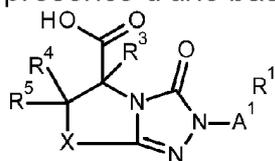


(IV),

dans laquelle A¹, R¹, R³, R⁴, R⁵ et X présentent à chaque fois les significations mentionnées dans la revendication 1 et

T¹ représente (C₁-C₄)-alkyle ou benzyle,

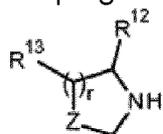
puis on transforme celui-ci, par élimination du groupe "T¹" dans un solvant inerte en présence d'une base ou d'un acide approprié (e) en un composé de formule (V)



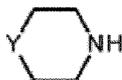
(V),

dans laquelle A¹, R¹, R³, R⁴, R⁵ et X présentent à chaque fois les significations mentionnées dans la revendication 1

et on transforme celui-ci ensuite dans un solvant inerte dans des conditions de couplage d'amide avec une amine de formule (VI-A) ou (VI-B),



(VI-A)

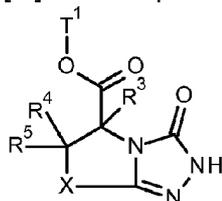


(VI-B)

dans lesquelles r, Y, Z, R¹² et R¹³ présentent à chaque fois les significations mentionnées dans la revendication 1,

et ensuite, on dissocie les groupes de protection le cas échéant présents selon des procédés connus par l'homme du métier et on transforme les composés obtenus de formule (I) le cas échéant avec (i) les solvants et/ou (ii) les bases ou acides correspondants en leurs solvates, sels et/ou solvates des sels, soit

[B] un composé de formule (II)

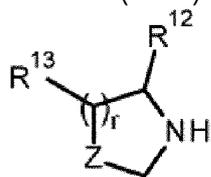


(II),

dans laquelle R³, R⁴, R⁵ et X présentent à chaque fois les significations mentionnées dans la revendication 1 et

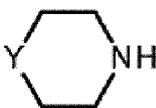
T¹ représente (C₁-C₄)-alkyle ou benzyle,

dans un solvant inerte en présence d'une base appropriée avec une amine de formule (VI-A) ou (VI-B),



(VI-A)

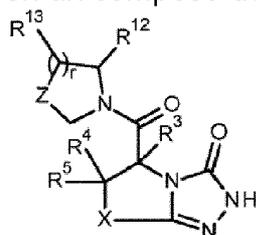
ou



(VI-B)

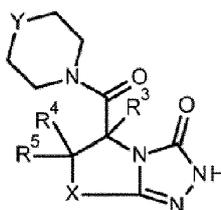
dans lesquelles r, Y, Z, R¹² et R¹³ présentent à chaque fois les significations mentionnées dans la revendication 1,

en un composé de formule (XXIII-A) ou (XXIII-B),



(XXIII-A)

ou



(XXIII-B),

dans lesquelles r , R^3 , R^4 , R^5 , R^{12} , R^{13} , X , Y et Z présentent à chaque fois les significations mentionnées dans la revendication 1,
on transforme celui-ci dans un solvant inerte en présence d'une base appropriée avec un composé de formule (III)



(III),

dans laquelle

A^1 représente $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2-$, $\#^5-CH_2CH(CH_3)-^{***}$, $\#^5-CH_2C(CH_3)_2-^{***}$, $\#^5-CH_2CHF-^{***}$ ou $\#^5-CH_2CF_2-^{***}$,

$\#^5$ marquant la liaison à X^1 ,

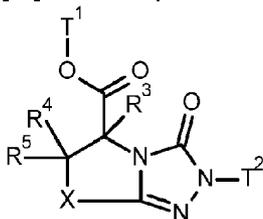
*** marquant la liaison au groupe R^1 ,

R^1 présente les significations mentionnées dans la revendication 1 et

X^1 représente un groupe partant approprié, en particulier chlore, brome, iode, mésylate {(méthylsulfonyl)oxy}, triflate {(trifluorométhyl)sulfonyl}oxy}, nonaflate {(nonafluorobutyl)sulfonyl}oxy}, nosylate {(4-nitrophényl)sulfonyl}oxy} ou tosylate {(4-méthylphényl)sulfonyl}oxy},

et ensuite, on dissocie les groupes de protection le cas échéant présents selon des procédés connus par l'homme du métier et on transforme les composés obtenus de formule (I) le cas échéant avec (i) les solvants et/ou (ii) les bases ou acides correspondants en leurs solvates, sels et/ou solvates des sels, soit

[C] un composé de formule (VII)



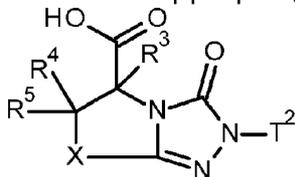
(VII),

dans laquelle R^3 , R^4 , R^5 et X présentent à chaque fois les significations mentionnées dans la revendication 1 et

T^1 représente (C_1-C_4) -alkyle ou benzyle,

T^2 représente 4-méthoxy-benzyle, benzyle, allyle, β -(triméthylsilyl)éthoxyméthyle (SEM), méthoxyméthyle (MOM) ou benzyloxyméthyle,

par hydrolyse du groupe ester dans un solvant inerte en présence d'une base ou d'un acide approprié(e) en un composé de formule (VIII)

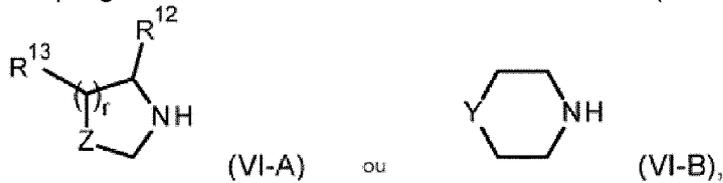


(VIII),

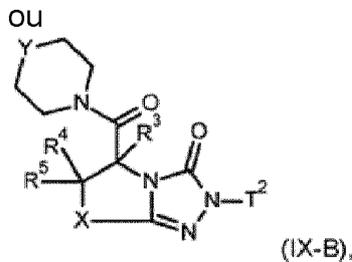
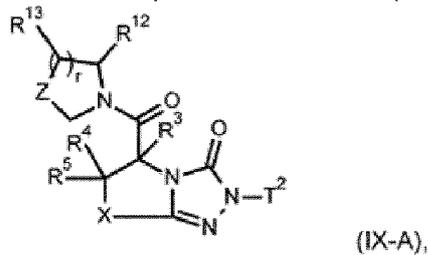
dans laquelle R^3 , R^4 , R^5 et X présentent à chaque fois les significations mentionnées dans la revendication 1 et ci-dessus et

T^2 représente 4-méthoxy-benzyle, benzyle, allyle, β -(triméthylsilyl)éthoxyméthyle (SEM), méthoxyméthyle (MOM) ou benzyloxyméthyle,

on transforme celui-ci ensuite dans un solvant inerte dans des conditions de couplage d'amide avec une amine de formule (VI-A),

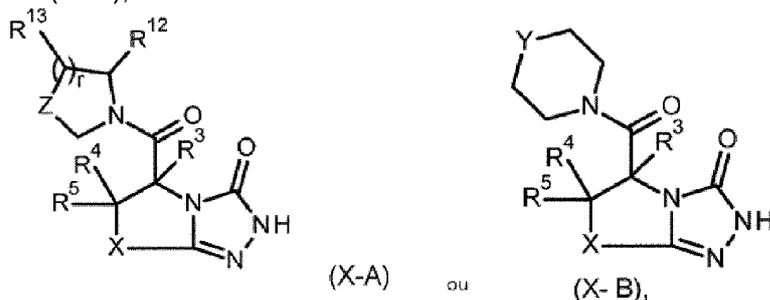


dans laquelle r, Y, Z, R¹² et R¹³ présentent à chaque fois les significations mentionnées dans la revendication 1, en un composé de formule (IX-A) ou (IX-B),



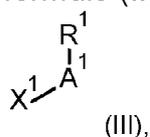
dans lesquelles r, R³, R⁴, R⁵, R¹², R¹³, T², X, Y et Z présentent à chaque fois les significations susmentionnées,

on élimine le groupe de protection "T²" dans un solvant inerte en présence d'une base ou d'un acide approprié(e) ou le cas échéant en présence d'un catalyseur à base de palladium approprié et on transforme le composé obtenu de formule (X-A) ou (X-B),



dans lesquelles r, R³, R⁴, R⁵, R¹², R¹³, X, Y et Z présentent à chaque fois les significations mentionnées dans la revendication 1,

dans un solvant inerte en présence d'une base appropriée avec un composé de formule (III)



dans laquelle

A¹ représente -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂CH₂-, #⁵-CH₂CH(CH₃)-***, #⁵-CH₂C(CH₃)₂-***, #⁵-CH₂CHF-*** ou #⁵-CH₂CF₂-***, #⁵ marquant la liaison à X¹,

*** marquant la liaison au groupe R¹,

R¹ présente les significations mentionnées dans la revendication 1 et

X¹ représente un groupe partant approprié, en particulier chlore, brome, iode,

mésylate {(méthylsulfonyl)oxy}, triflate {[trifluorométhyl)sulfonyl]oxy},

nonafate {[nonafluorobutyl)sulfonyl]oxy}, nosylate {[4-

nitrophényl)sulfonyl]oxy} ou tosylate {[4-méthylphényl)sulfonyl]oxy},

et ensuite, on dissocie les groupes de protection le cas échéant présents selon des procédés connus par l'homme du métier et on transforme les composés obtenus de formule (I) le cas échéant avec (i) les solvants et/ou (ii) les bases ou acides correspondants en leurs solvates, sels et/ou solvates des sels.

11. Composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 9, destiné au traitement et/ou à la prophylaxie de maladies.

12. Composé, tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 9, destiné à une utilisation dans un procédé pour le traitement et/ou la prophylaxie de maladies pulmonaires inflammatoires, principalement la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), de l'emphysème pulmonaire, de la bronchite chronique, de la bronchiectasie, de l'hypertonie pulmonaire dans la BPCO (HP-BPCO), de l'exacerbation aiguë dans la BPCO, de la fibrose kystique (mucoviscidose, FK), de l'asthme ainsi que de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), du syndrome de la bronchiolite oblitérante (SBO), de l'artériosclérose, de la myocardite ainsi que de maladies inflammatoires de la peau et des yeux ou de maladies inflammatoires des organes internes.

13. Composé de formule (I), tel que défini dans les revendications 1 à 9, destiné à la préparation d'un médicament pour le traitement et/ou la prophylaxie de maladies pulmonaires inflammatoires, principalement la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), de l'emphysème pulmonaire, de la bronchite chronique, de la bronchiectasie, de l'hypertonie pulmonaire dans la BPCO (HP-BPCO), de l'exacerbation aiguë dans la BPCO, de la fibrose kystique (mucoviscidose, FK), de l'asthme ainsi que de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), du syndrome de la bronchiolite oblitérante (SBO), de l'artériosclérose, de la myocardite ainsi que de maladies inflammatoires de la peau et des yeux ou de maladies inflammatoires des organes internes.

14. Médicament contenant un composé, tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 9, en combinaison avec un ou plusieurs adjuvants inertes, non toxiques, pharmaceutiquement appropriés.

15. Médicament, contenant un composé tel que défini dans les revendications 1 à 9, en combinaison avec un ou plusieurs principes actifs choisis dans le groupe formé par les inhibiteurs de PDE 5, les activateurs de sGC, les stimulateurs de sGC, les analogues de la prostacycline, les agonistes du récepteur IP, les antagonistes de l'endothéline, les composés inhibant la cascade de transduction des signaux et la pirfénidone.

16. Médicament selon la revendication 14 ou 15 destiné au traitement et/ou à la prophylaxie de maladies pulmonaires inflammatoires, principalement la

bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), de l'emphysème pulmonaire, de la bronchite chronique, de la bronchiectasie, de l'hypertonie pulmonaire dans la BPCO (HP-BPCO), de l'exacerbation aiguë dans la BPCO, de la fibrose kystique (mucoviscidose, FK), de l'asthme ainsi que de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), du syndrome de la bronchiolite oblitérante (SBO), de l'artériosclérose, de la myocardite ainsi que de maladies inflammatoires de la peau et des yeux ou de maladies inflammatoires des organes internes.