

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 50438 B1** (51) Cl. internationale : **A61P 9/00; C07F 9/09; C07D 401/14**
- (43) Date de publication : **31.03.2022**

(21) N° Dépôt : **50438**

(22) Date de Dépôt : **17.10.2018**

(30) Données de Priorité : **24.10.2017 EP 17197935**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2018/078364 17.10.2018**

(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 ; TINEL, Hanna ; KRENZ, Ursula ; WASNAIRE, Pierre ; KRETSCHMER, Axel ; SCHMECK, Carsten ; KOLKHOF, Peter ; MONDRITZKI, Thomas ; POOK, Elisabeth ; SCHIRMER, Heiko ; WITWER, Matthias, Beat ; NEUBAUER, Thomas ; CERNECKA, Hana ; BUCHMUELLER, Anja ; COLLIN-KROEPÉLIN, Marie-Pierre ; FUERSTNER, Chantal ; DROEBNER, Karoline ; FRICKE, Robert ; LEVILAIN, Guillaume ; WITOWSKI, Norbert

(74) Mandataire :
IP-TOP NOTCH

(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP18785394.0

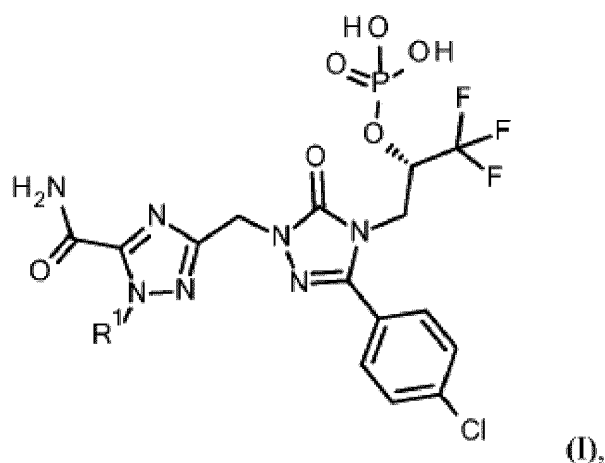
(54) Titre : **PROMÉDICAMENTS DE DÉRIVÉS DE TRIAZOLE SUBSTITUÉS, ET UTILISATIONS DE CEUX-CI**

(57) Abrégé : La présente invention concerne des promédicaments de 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, 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-[2-(trifluorométhyl)-phényl] -1H-1,2,4-triazole-5-carboxamide et 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-chloropyridin-2-yl)-1H-1,2,4-triazole-5-carboxamide, des procédés pour la préparation de tels composés, des compositions pharmaceutiques contenant de tels composés, et l'utilisation de tels composés ou

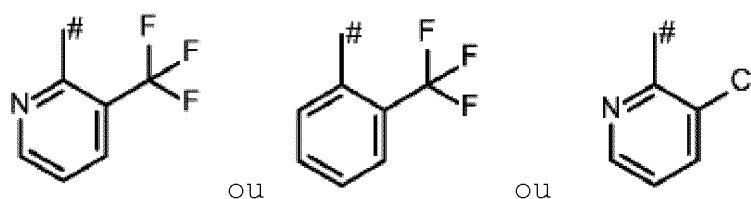
compositions pour le traitement et/ou la prévention de maladies, en particulier pour le traitement et/ou la prévention de maladies rénales et cardiovasculaires.

Revendications

1. Composé de formule générale (I)



- 5 dans laquelle
 R¹ représente un groupe de la formule



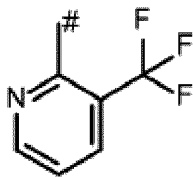
dans laquelle

représente le point de fixation au cycle
 1,2,4-triazolyle,

- 10 ou l'un des sels pharmaceutiquement acceptables
 correspondants, des solvates correspondants ou des
 solvates des sels correspondants.

- 15 2. Composé de formule générale (I) selon la
 revendication 1, caractérisé en ce que

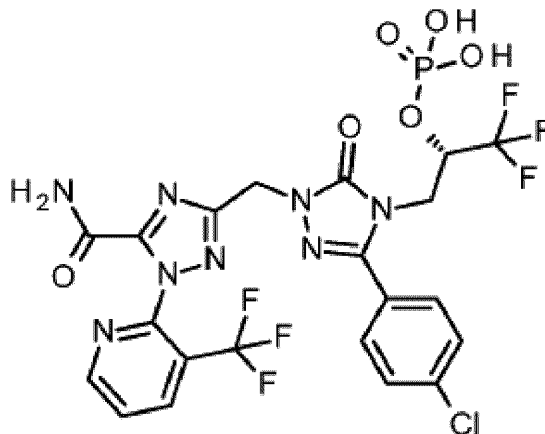
R¹ représente un groupe de la formule



dans laquelle

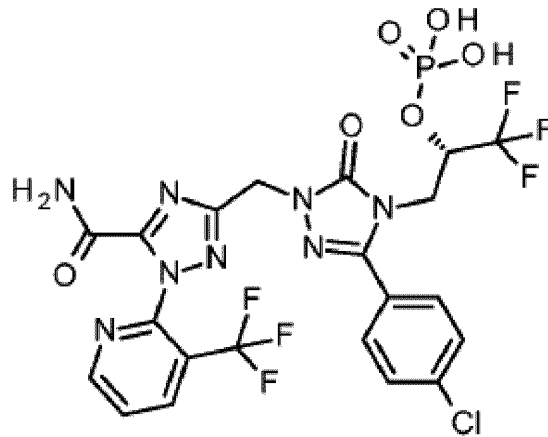
représente le point de fixation au cycle
1,2,4-triazolyle.

3. Dihydrogénophosphate de (2S)-3-[1-({5-carbamoyl-1-
[3-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]-1H-1,2,4-
triazol-3-yl}méthyl)-3-(4-chlorophényl)-5-oxo-1,5-
dihydro-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-1,1,1-
trifluoropropan-2-yle selon la revendication 1 de
la formule ci-dessous

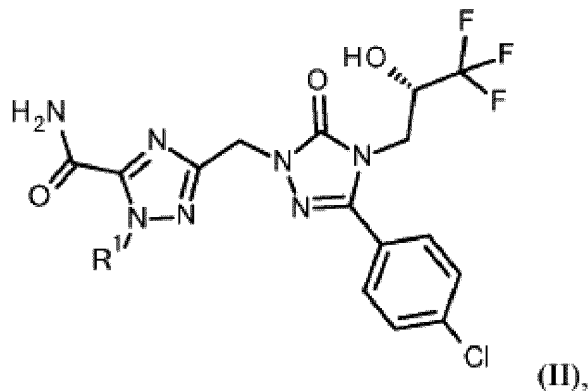


- ou l'un des sels pharmaceutiquement acceptables
correspondants, des solvates correspondants ou des
solvates des sels correspondants.

4. Dihydrogénophosphate de (2S)-3-[1-({5-carbamoyl-1-
[3-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]-1H-1,2,4-
triazol-3-yl}méthyl)-3-(4-chlorophényl)-5-oxo-1,5-
dihydro-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-1,1,1-
trifluoropropan-2-yle selon la revendication 1 de
la formule ci-dessous



5. Procédé pour la préparation d'un composé de la
 5 formule générale (I) ou de l'un des sels
 pharmaceutiquement acceptables correspondants, des
 solvates correspondants ou des solvates des sels
 correspondants selon la revendication 1,
 caractérisé en ce que
 [A] un composé de la formule



10

dans laquelle

R^1 possède la signification telle que définie pour
 les composés de formule générale (I) donnée
 dans la revendication 1,

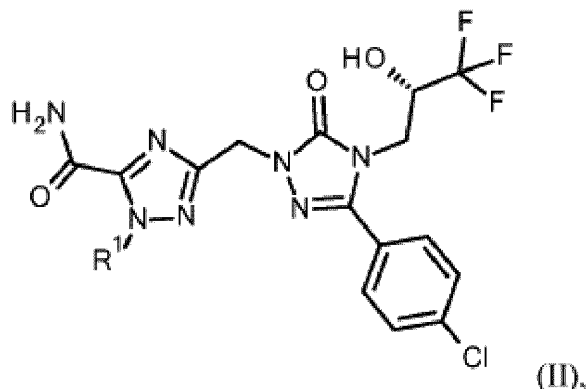
15

est mis à réagir dans la première étape avec de
 l'oxychlorure de phosphore et dans la deuxième
 étape est hydrolysé pour donner un composé de
 la formule générale (I),

ou

20

[B] un composé de la formule



dans laquelle

R¹ possède la signification telle que définie pour les composés de formule générale (I) donnée dans la revendication 1,

5

est mis à réagir dans la première étape avec du diphosphate de tétrabenzyle et dans la deuxième étape les groupes benzyle sont éliminés dans des conditions réductrices pour donner un

10

composé de la formule générale (I),

éventuellement suivie, le cas échéant, par la conversion du composé de la formule générale (I) en ses sels pharmaceutiquement acceptables correspondants, ses solvates correspondants ou les solvates des sels correspondants respectifs par traitement avec les solvants et/ou les bases correspondant(e)s.

15

6. Composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 4 pour une utilisation dans le traitement et/ou la prévention de maladies.

20

7. Composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 4 pour une utilisation dans le traitement et/ou la prévention de maladies des reins aiguës et chroniques y compris la néphropathie diabétique, d'une défaillance cardiaque aiguë et chronique, de la prééclampsie, d'une maladie artérielle périphérique (MAP), d'un dysfonctionnement microvasculaire coronaire (DMC),

25

30

- du syndrome de Raynaud, d'une dysménorrhée, du syndrome cardio-rénal, de l'hyponatrémie hypervolémique et euvolémique, d'une cirrhose du foie, de l'ascite, d'un œdème et du syndrome de sécrétion inadéquate d'ADH (SIADH).
- 5
8. Utilisation d'un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 4 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, d'une défaillance cardiaque aiguë et chronique, de la prééclampsie, d'une maladie artérielle périphérique (MAP), d'un dysfonctionnement microvasculaire coronaire (DMC), du syndrome de Raynaud, d'une dysménorrhée, du syndrome cardio-rénal, de l'hyponatrémie hypervolémique et euvolémique, d'une cirrhose du foie, de l'ascite, d'un œdème et du syndrome de sécrétion inadéquate d'ADH (SIADH).
- 10
- 15
- 20
9. Composition pharmaceutique comprenant un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 4 et un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.
- 25
10. Composition pharmaceutique selon la revendication 9 comprenant un ou plusieurs premiers ingrédients actifs, en particulier des composés de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, et un ou plusieurs ingrédients actifs supplémentaires, en particulier un ou plusieurs agents thérapeutiques supplémentaires choisis dans le groupe constitué par des diurétiques, des antagonistes de l'angiotensine AII, des inhibiteurs d'ACE, des bêtabloquants, des antagonistes du récepteur minéralocorticoïde, des nitrates organiques, des
- 30
- 35

- 5 donneurs de NO, des activateurs et des
stimulateurs de la guanylate cyclase soluble, et
des agents inotropes positifs, des agents anti-
inflammatoires, des agents immunosuppresseurs, des
liants de phosphate et/ou des composés qui
modulent le métabolisme de la vitamine D.
- 10 11. Composition pharmaceutique telle que définie dans
la revendication 9 ou 10 pour une utilisation dans
le traitement et/ou la prévention de maladies des
reins aiguës et chroniques y compris la
néphropathie diabétique, d'une défaillance
cardiaque aiguë et chronique, de la prééclampsie,
d'une maladie artérielle périphérique (MAP), d'un
15 dysfonctionnement microvasculaire coronaire (DMC),
du syndrome de Raynaud, d'une dysménorrhée, du
syndrome cardio-rénal, de l'hyponatrémie
hypervolémique et euvolémique, d'une cirrhose du
foie, de l'ascite, d'un œdème et du syndrome de
20 sécrétion inadéquate d'ADH (SIADH).