

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 60099 B1**
- (43) Date de publication : **29.11.2024**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/519; A61K 31/5383; A61K 31/542; C07D 513/04; A61P 11/14; C07D 471/04; C07D 498/04; A61P 11/06**
- 
- (21) N° Dépôt : **60099**
- (22) Date de Dépôt : **25.06.2021**
- (30) Données de Priorité : **29.06.2020 EP 20182987**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2021/067467 25.06.2021**
- (71) Demandeur(s) : **Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein (DE)**
- (72) Inventeur(s) : **WILLWACHER, Jens ; FLECK, Martin, Thomas ; BINDER, Florian, Paul, Christian**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation :21735302.8

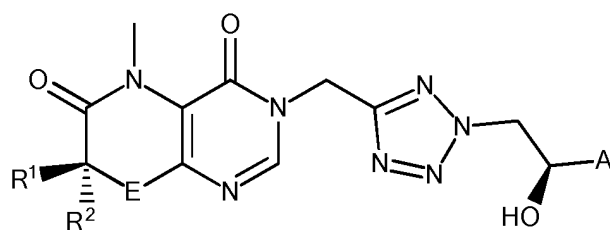
---

(54) Titre : **DÉRIVÉS DE TÉTRAZOLE UTILES EN TANT QU'INHIBITEURS DE TRPA1**

(57) Abrégé : La présente invention concerne certains dérivés de tétrazole qui sont des inhibiteurs de l'ankyrine à potentiel récepteur transitoire 1 (TRPA1) et sont par conséquent utiles pour le traitement de maladies pouvant être traitées par inhibition de TRPA1. L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques les contenant et des procédés de préparation desdits composés.

REVENDICATIONS

1. Composé selon la formule (I)



(I)

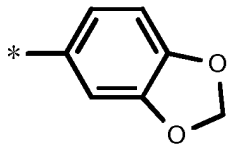
dans lequel

5

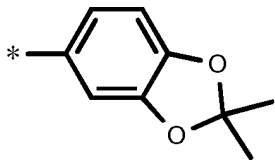
A est sélectionné dans le groupe consistant en un phényle,  
un thiophényle, un benzothiophényle ou un benzofuranyle,  
non substitué ou substitué avec un, deux ou trois membres  
du groupe R<sup>3</sup> consistant en un halogène, CN, un alkyle en  
10 C<sub>1-4</sub>, un O-alkyle en C<sub>1-4</sub>, un fluoroalkyle en C<sub>1-4</sub>, un O-  
fluoroalkyle en C<sub>1-4</sub>, un cycloalkyle en C<sub>3-4</sub>, un O-  
cycloalkyle en C<sub>3-4</sub>, un cyclofluoroalkyle en C<sub>3-4</sub> et un O-  
cyclofluoroalkyle en C<sub>3-4</sub>,

15 ou

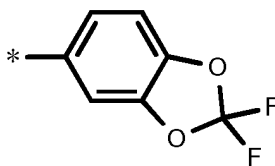
A est sélectionné dans le groupe consistant en



,



et



;

5 E est sélectionné dans le groupe consistant en O, S, SO, SO<sub>2</sub> et CH<sub>2</sub> ;

et

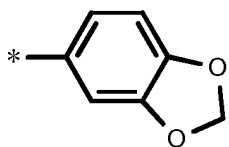
R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> sont sélectionnés indépendamment dans le groupe consistant en H, un alkyle en C<sub>1-4</sub>, un fluoroalkyle en C<sub>1-4</sub> et un halogène,  
 10 C<sub>1-4</sub> et un halogène,  
 ou R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> conjointement avec le carbone auquel ils sont liés forment un cycle cyclopropyle ou cyclobutyle.

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1, dans  
 15 lequel A est sélectionné dans le groupe consistant en un phényle, un thiophényle, un benzothiophényle ou un benzofuranyle, non substitué ou substitué avec un ou deux membres du groupe R<sup>3</sup> consistant en F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, CN et OCH<sub>3</sub>,

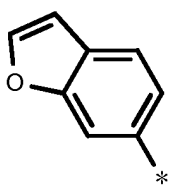
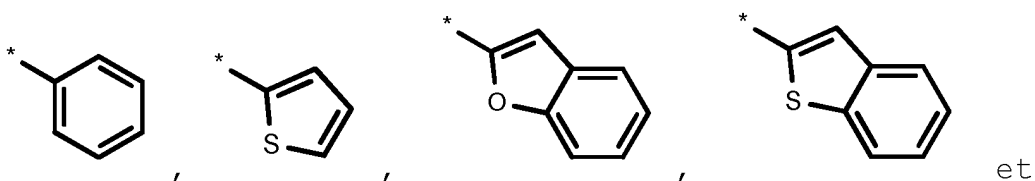
20

ou

A est



3. Composé de formule (I) selon la revendication 1, dans lequel A est sélectionné dans le groupe consistant en

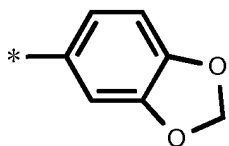


non substitué ou substitué avec un ou deux membres du groupe  $R^3$ ,

10

ou

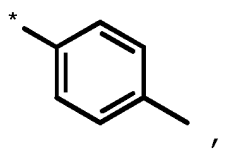
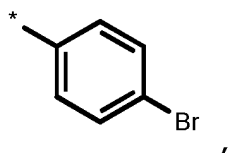
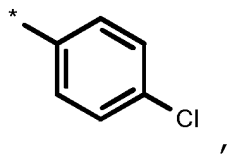
A est



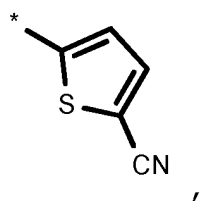
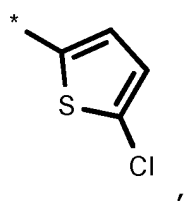
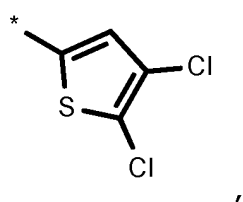
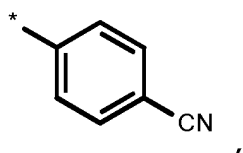
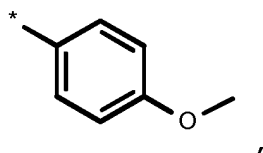
15

4. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel  $R^3$  est sélectionné dans le groupe consistant en F, Cl, Br,  $CH_3$ , CN et  $OCH_3$ .

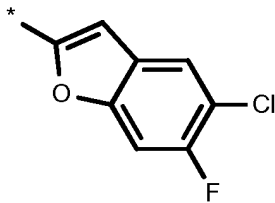
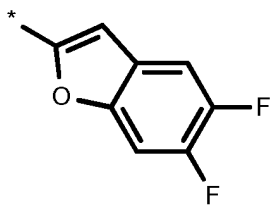
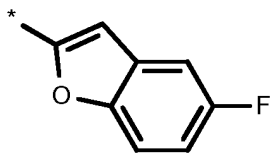
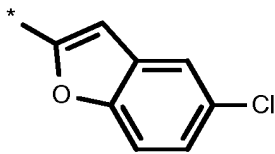
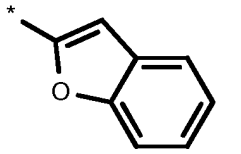
5. Composé de formule (I) selon la revendication 1, dans lequel A est sélectionné dans le groupe consistant en



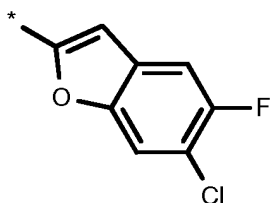
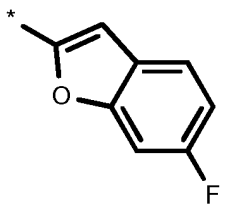
5

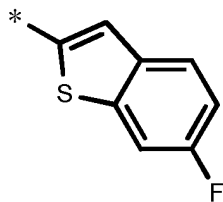
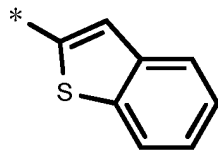
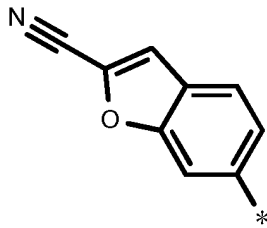
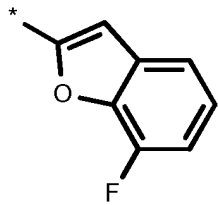


10

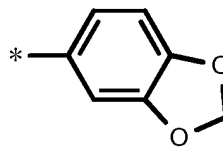


5





et



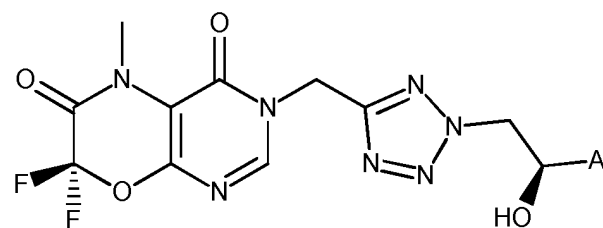
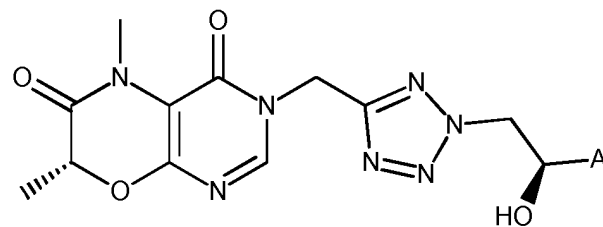
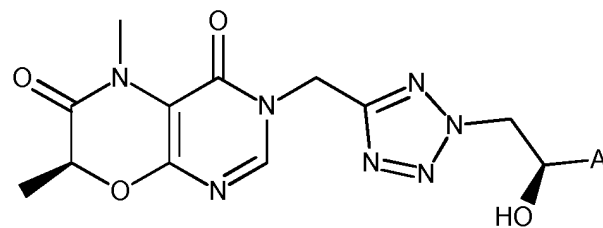
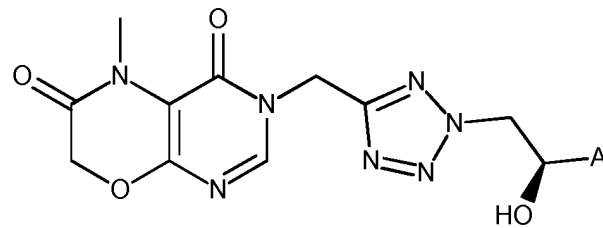
5

6. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel E est O.

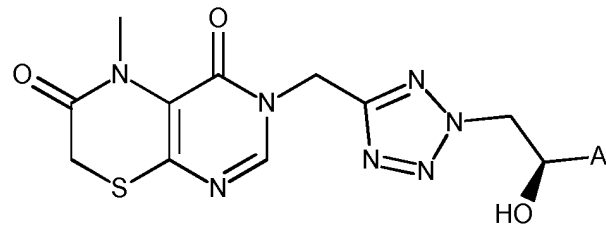
10 7. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> sont sélectionnés indépendamment dans le groupe consistant en H, CH<sub>3</sub> et F.

8. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel  $R^1$  et  $R^2$  sont H.

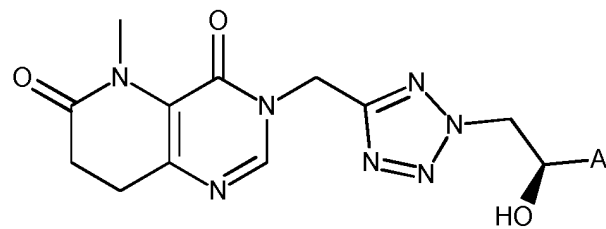
9. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, sélectionné dans le groupe consistant en



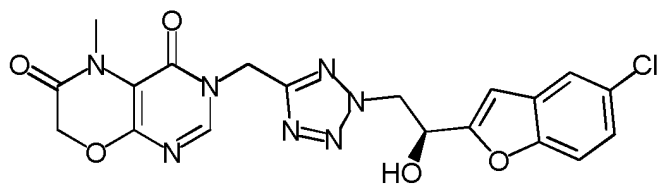
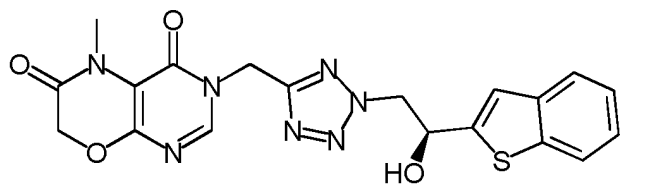
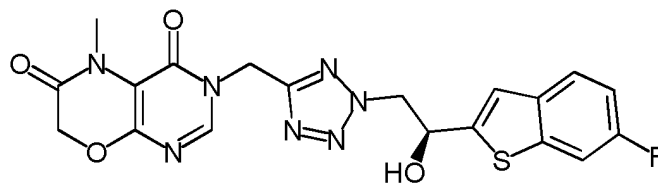
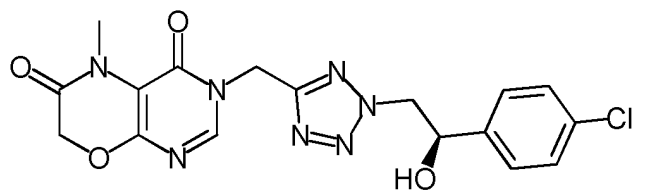


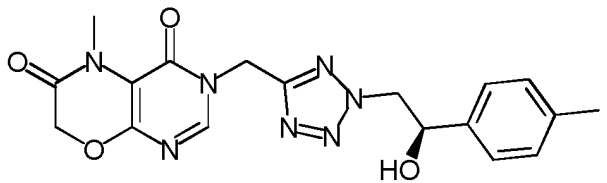
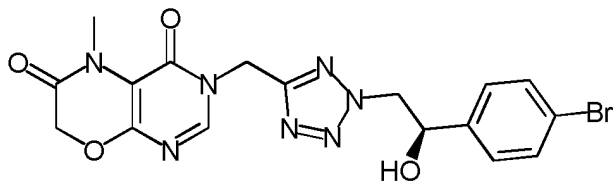
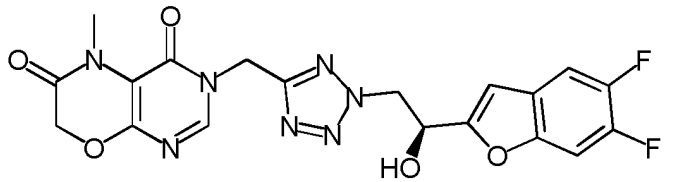
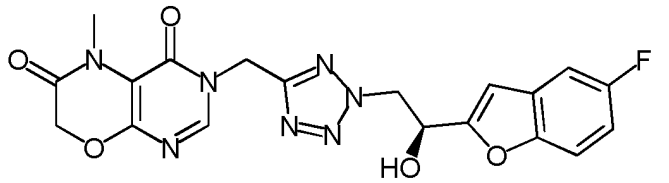
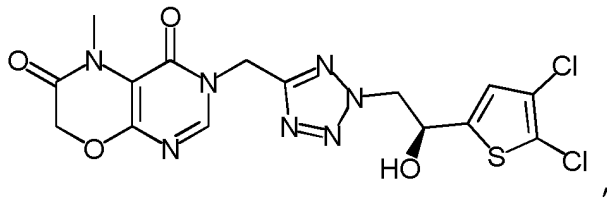


et

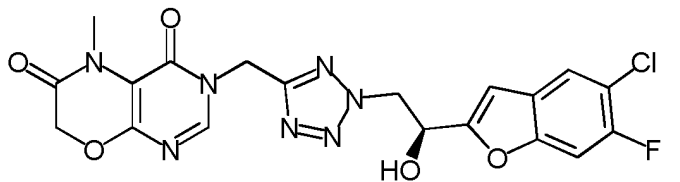
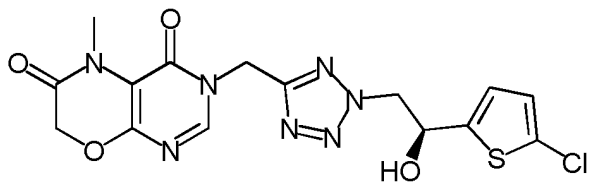


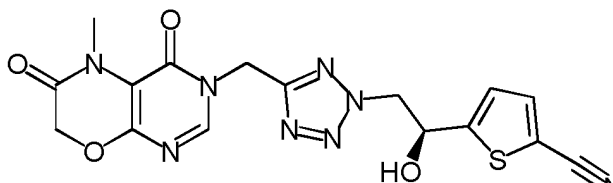
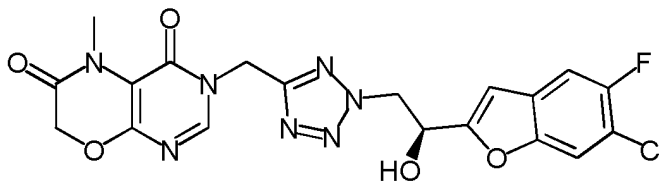
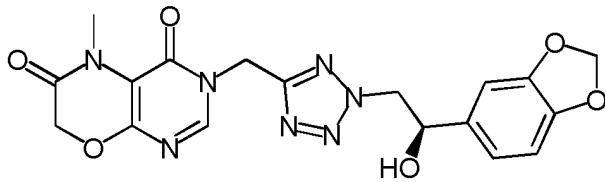
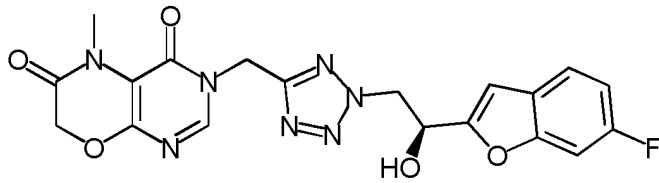
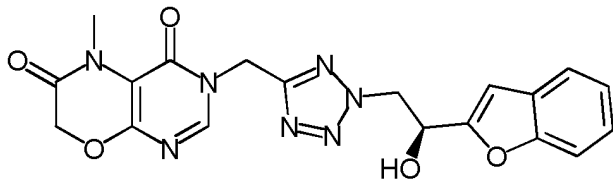
10. Composé de formule (I) selon la revendication 1,  
5 sélectionné dans le groupe consistant en



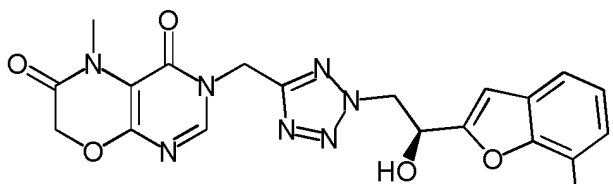
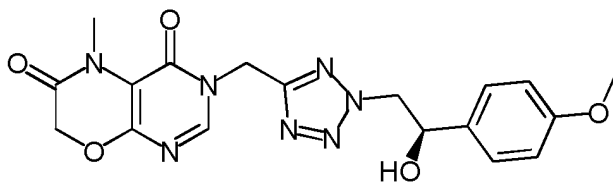


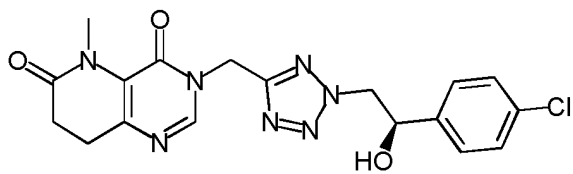
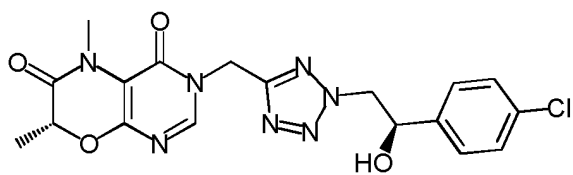
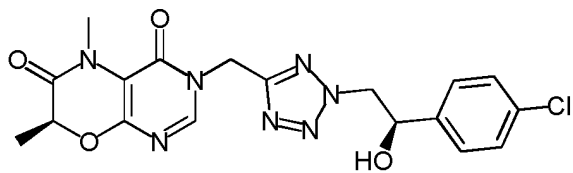
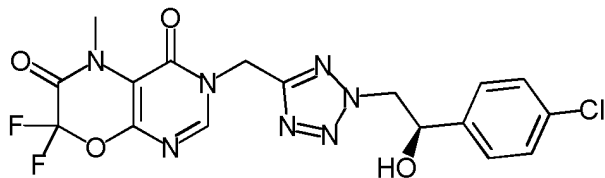
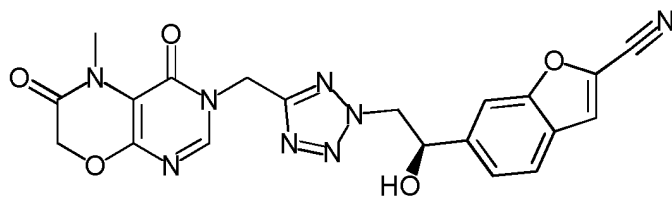
5





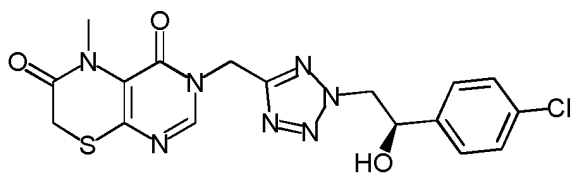
5



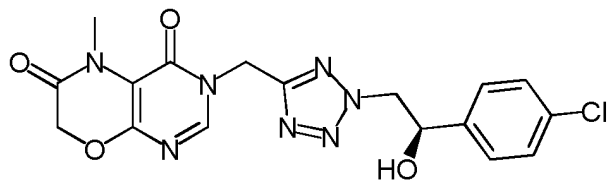


5

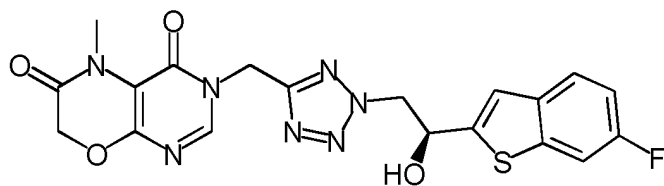
et



11. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ayant la structure

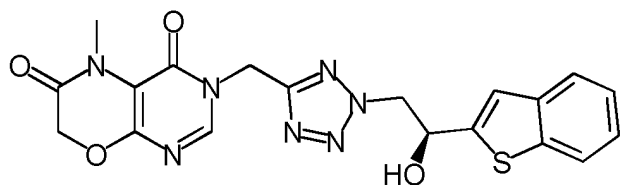


12. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ayant la structure



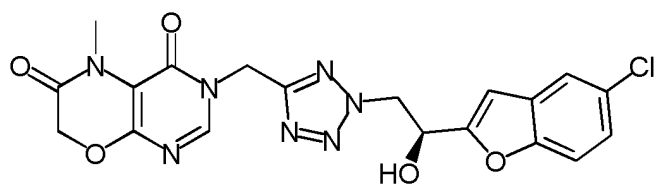
5

13. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ayant la structure

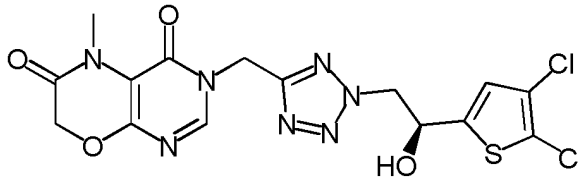


10

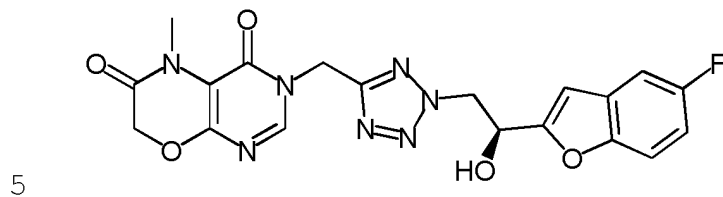
14. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ayant la structure



15 15. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ayant la structure

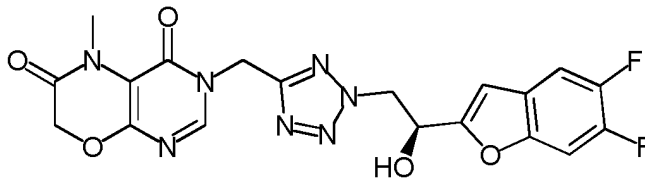


16. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ayant la structure



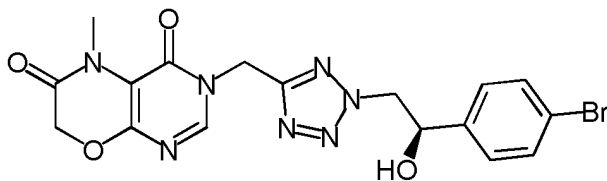
5

17. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ayant la structure

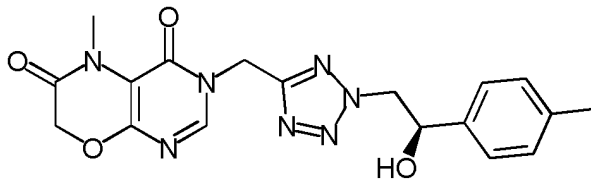


10

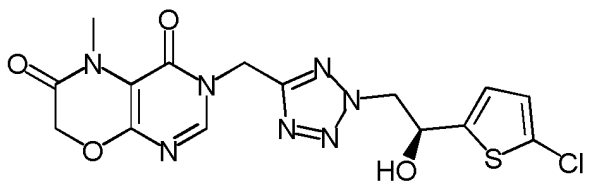
18. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ayant la structure



15 19. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ayant la structure



20. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ayant la structure



5

21. Sel, en particulier un sel pharmaceutiquement acceptable, d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 20.

10

22. Composition pharmaceutique comprenant au moins un composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 20 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci et un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

15

23. Composé de formule (I) selon une ou plusieurs des revendications 1 à 20, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour son utilisation comme médicament.

20

24. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 20, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour son utilisation dans le traitement ou la

prévention des maladies inflammatoires des voies respiratoires ou des maladies fibrogènes ou de la toux.

25. Composé selon l'une quelconque des revendications 1  
5 à 20, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour son utilisation dans le traitement ou la prévention d'une maladie pulmonaire idiopathique (IPF) ou de la toux.