

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 39777 B1** (51) Cl. internationale :
A61K 31/427; A61K 31/437;
A61K 31/4439; C07D 487/04;
(43) Date de publication : **29.03.2019** **A61K 31/496; A61P 31/04;**
C07D 417/14; A61K 31/454

(21) N° Dépôt : **39777**

(22) Date de Dépôt : **23.03.2015**

(30) Données de Priorité : **24.03.2014 US 201461969735 P**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/US2015/022011 23.03.2015

(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation:EP15714147.4

(71) Demandeur(s) :
Novartis AG, Lichtstrasse 35 4056 Basel (CH)

(72) Inventeur(s) :
SIMMONS, Robert Lowell ; AULAKH, Virender Singh ; CASAREZ, Anthony ; LIN, Xiaodong ; LINDVALL, Mika ; MCENROE, Glenn ; MOSER, Heinz Ernst ; RECK, Folkert ; TJANDRA, Meiliana ; YIFRU, Aregahegn ; ZHU, Qingming

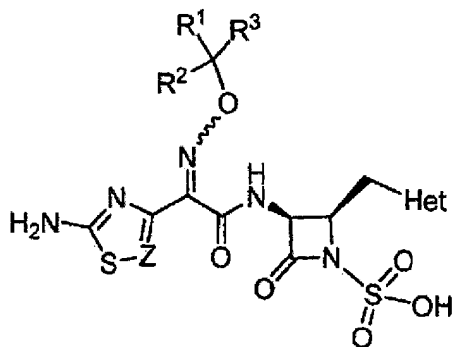
(74) Mandataire :
SABA & CO.,TMP

(54) Titre : **COMPOSES ORGANIQUES DE LA FAMILLE DES MONOBACTAMS POUR LE TRAITEMENT D'INFECTIONS BACTÉRIENNES**

(57) Abrégé : Cette invention se rapporte d'une manière générale à des composés antibactériens de Formule I, tels que décrits dans l'invention, et des formulations et des sels pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci. Dans certains aspects, l'invention se rapporte à des procédés d'utilisation de tels composés pour traiter des infections telles que celles provoquées par des bactéries Gram négatif.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I):



(I)

5

ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci,

où:

Z est CR⁴ ou N;

10

R¹ est H ou C₁-C₄ alkyle;

R² est choisi dans le groupe consistant en H, C₁-C₄ alkyle et -COOH

ou R¹ et R² combinés avec le carbone auquel ils sont liés forment un

cycle choisi parmi un cycle C₃-C₆ cycloalkyle et un cycle hétérocyclique à 4-6

chaînon contenant jusqu'à deux hétéroatomes choisis parmi N, O et S comme

15

chaînon du cycle;

R³ est choisi parmi H, -COOH et -L¹-W-(CH₂)₀₋₂-X-R⁵;

R⁴ est H ou halo;

chaque L¹ est indépendamment un C₁₋₄ alkylène linéaire ou ramifié;

W est une liaison, O, NH ou S;

20

X est phényle ou un cycle hétéroaryle à 5-6 chaînon contenant 1-3

hétéroatomes choisis parmi N, O et S comme chaînon du cycle; où le phényle et

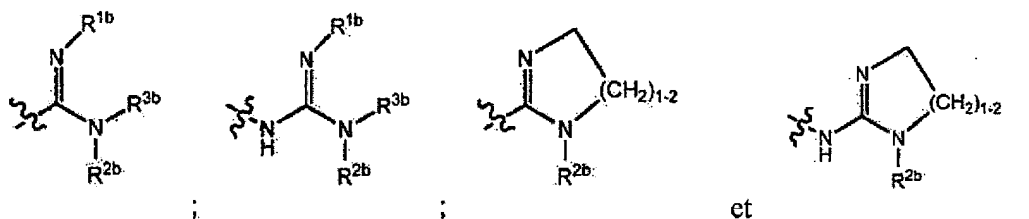
l'hétéroaryle à 5-6 chaînon sont éventuellement substitués avec un ou deux

groupes choisis parmi C₁₋₄ alkyle, hydroxy, -CN, F, C₁₋₄ alcoxy, -NH₂,

25

-NH(C₁₋₄ alkyle) et -N(C₁₋₄ alkyle)₂;

R⁵ est choisi parmi



où R^{1b} , R^{2b} et R^{3b} sont indépendamment l'hydrogène, hydroxy, CN, (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alcoxy, (C₃-C₆)cycloalkyle ou hétérocyclyle à 4, 5, 6 ou 7 chaînons contenant N, O ou S comme chaînon du cycle, où chaque (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alcoxy, (C₃-C₆)cycloalkyle ou hétérocyclyle à 4, 5, 6 ou 7 chaînons contenant N, O ou S comme chaînon du cycle peut être substitué avec un, deux ou trois substituants choisis indépendamment parmi Y,

et où R^{2b} et R^{3b} avec l'atome d'azote auquel ils sont liés peuvent éventuellement former un hétérocyclyle à 5 à 7 chaînons incluant 0 ou 1 hétéroatome supplémentaire choisi parmi N, O et S, ledit hétérocyclyle éventuellement substitué par Y;

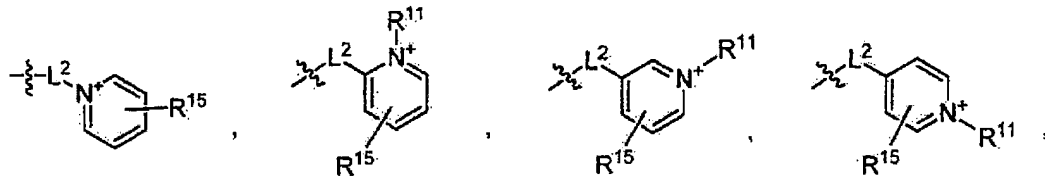
Y est choisi parmi F, CN, -NH₂, Q, -L²-C(O)NR¹⁰-L²-Q, -L²-NR¹⁰-C(O)-L²-Q, -L²-OR¹⁰, -L²-N(R¹⁰)₂, -L²-N⁺(R¹¹)₃, -L²-NR¹⁰-C(O)R¹⁰, -L²-NR¹⁰-L²-N(R¹⁰)₂, -L²-O-C(O)OR¹⁰, -L²-O-C(O)-N(R¹⁰)₂, -L²-NR¹⁰-C(O)-N(R¹⁰)₂, -L²-NR¹⁰-C(O)-OR¹¹, -L²-C(=NR¹⁰)-N(R¹⁰)₂, -CON(R¹⁰)₂, -L²-NR¹⁰-C(=NR¹⁰)-(R¹⁰)₂, -L²-NR¹⁰-C(=NR¹⁰)-R¹⁰, -L²-C(O)N(R¹⁰)₂, -L²-O-SO₃R¹⁰;

L² est indépendamment à chaque occurrence une liaison ou un C₁₋₄ alkylène linéaire ou ramifié, éventuellement substitué avec NH₂, OH ou F;

Het est un cycle hétérocyclique saturé à 4-6 chaînons, où le cycle hétérocyclique contient 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi N, O et S comme chaînons du cycle et est substitué avec oxo et éventuellement substitué en outre avec Y;

R¹⁰ et R¹² sont indépendamment H ou C₁₋₄ alkyle éventuellement substitué par un ou deux groupes choisis parmi OH, NH₂ ou Q;

Q est choisi parmi -L²-N(R¹³)₂, -L²-N⁺(R¹⁴)₃, -L²-NR¹³-C(=NR¹³)-N(R¹³)₂, -L²-NR¹³-CR¹³(=NR¹³), -L²-NR¹³-L²-Cy, -L²-NR¹³-C(=NR¹³)-NR¹³-L²-Cy, -L²-NR¹³-C(=NR¹³)-L²-Cy, -L²-Cy-L²-R¹³, -L²-Cy-L²-N(R¹³)₂, -L²-NR¹³-SO₂-N(R¹³)₂, -L²-SO₂-N(R¹³)₂, -L²-NR¹³-SO₂-R¹³, -L²-NR¹³-L²-Ar, -L²-S-L²-Cy, -L²-NR¹³-(C=O)-O-R¹³,



chaque Cy est indépendamment un cycloalkyle à 3-6 chaînons ou un hétérocyclyle à 3-6 chaînons contenant un ou deux hétéroatomes choisis parmi N, O et S comme chaînon du cycle et éventuellement condensé à un cycle aryle ou hétéroaryle à 5-6 chaînons, où chaque Cy est éventuellement substitué avec un ou deux groupes choisis parmi halo, C₁₋₃ haloalkyle, R¹⁴, hydroxy, C₁₋₄ alcoxy, -NH₂, -NH(C₁₋₄ alkyle) ou -N(C₁₋₄ alkyle)₂;

Ar est phényle, éventuellement substitué avec un ou deux groupes choisis parmi halo, C₁₋₃ haloalkyle, R¹⁴, hydroxy, C₁₋₄ alcoxy, -NH₂, -NH(C₁₋₄ alkyle) ou -N(C₁₋₄ alkyle)₂;

R¹¹ est indépendamment à chaque occurrence C₁₋₄ alkyle;

et deux R¹⁰, ou deux R¹¹, ou deux R¹² sur le même N peuvent se cycliser pour former un cycle hétérocyclique à 4-6 chaînons éventuellement substitué avec C₁₋₄ alkyle, C₁₋₄ alcoxy, hydroxy ou oxo;

R¹³ est indépendamment à chaque occurrence H ou C₁₋₄ alkyle éventuellement substitué avec hydroxy, -OR¹⁴, -NHR¹⁴, C₁₋₄ alcoxy, -NH₂, -NH(C₁₋₄ alkyle) ou -N(C₁₋₄ alkyle)₂;

R¹⁴ est indépendamment à chaque occurrence C₁₋₄ alkyle éventuellement substitué avec hydroxy, C₁₋₄ alcoxy, -NH₂, -NH(C₁₋₄ alkyle) ou -N(C₁₋₄ alkyle)₂;

où deux R¹³ ou deux R¹⁴ sur le même N peuvent se cycliser pour former un cycle hétérocyclique à 4-6 chaînons éventuellement substitué avec C₁₋₄ alkyle, C₁₋₄ alcoxy, hydroxy, amino ou oxo;

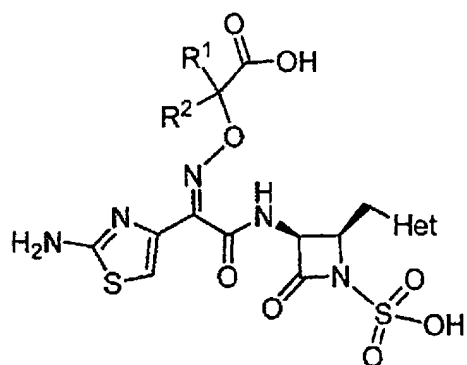
R¹⁵ est H, halo, C₁₋₄ alkyle, CN ou -O(C₁₋₄ alkyle).

2. Composé selon la revendication 1, où R¹ et R² avec le carbone auquel ils sont liés l'un et l'autre forment un cycle cyclopropane et R³ est -COOH.

3. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, où Z est CH.

4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1-3, où Het est choisi parmi pyrrolidin-2-one, oxazolidin-2-one et imidazolidin-2-one, et est éventuellement substitué avec Y.

5. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, ayant la structure de formule (II):

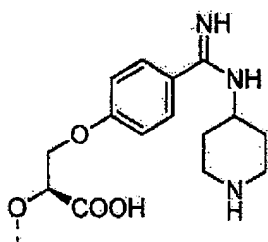
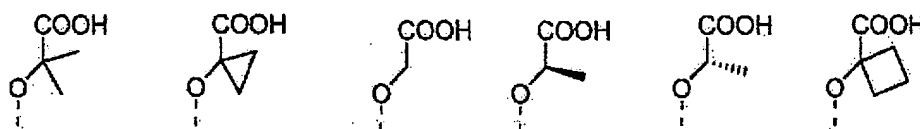


(II).

5

ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

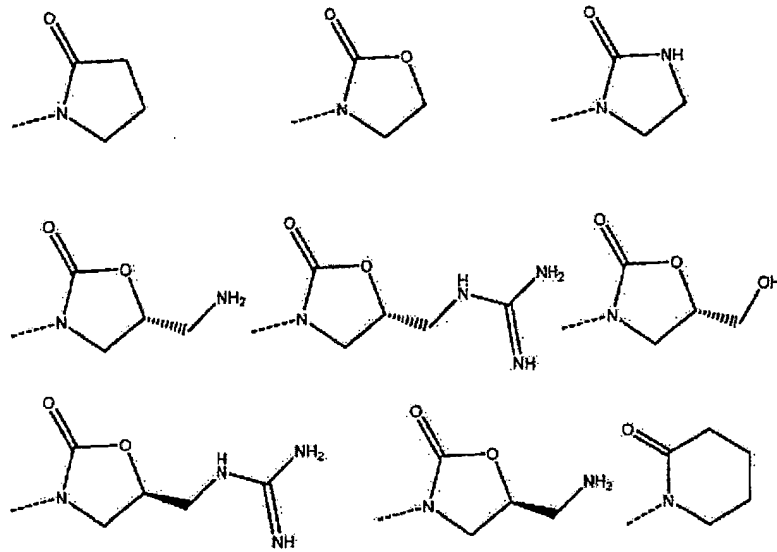
6. Composé selon la revendication 1, où $-O-CR^1R^2R^3$ est choisi parmi



et

10

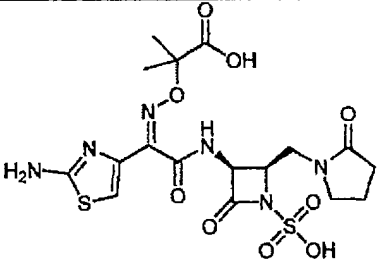
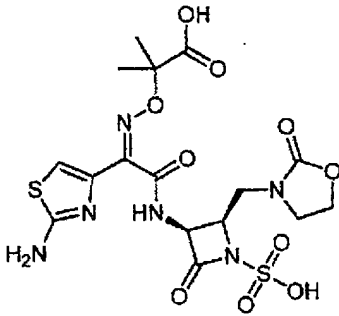
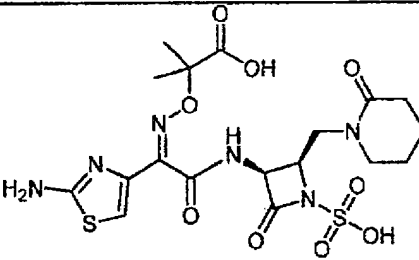
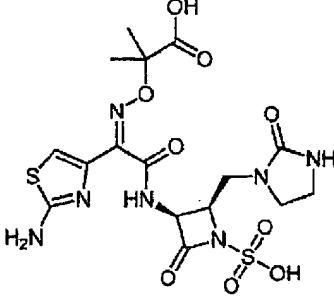
7. Composé selon la revendication 1 ou la revendication 6, où Het est choisi parmi

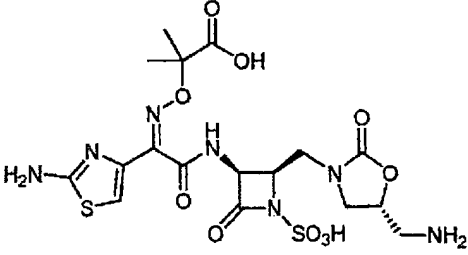
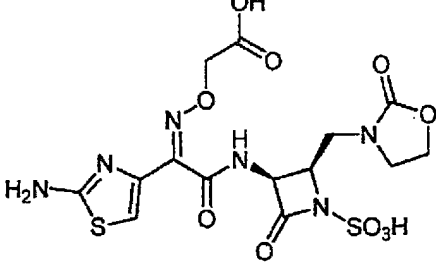
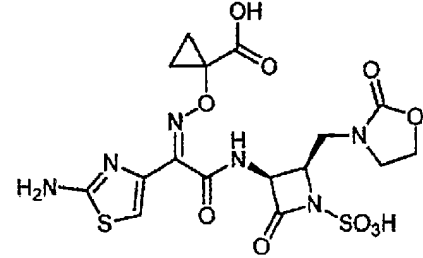
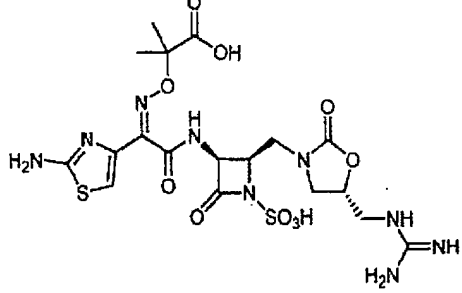


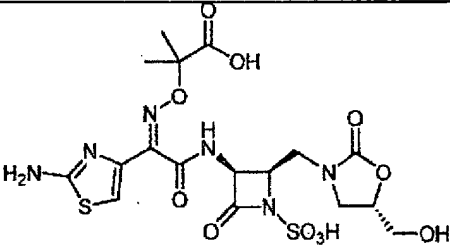
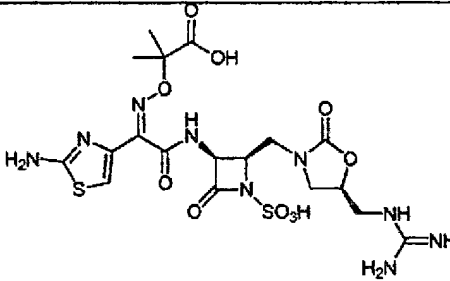
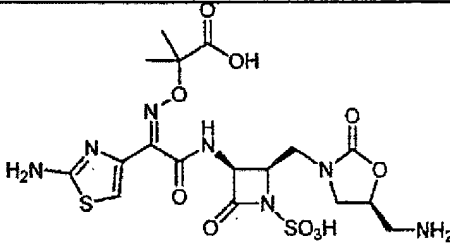
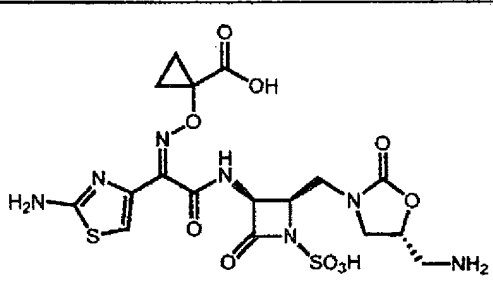
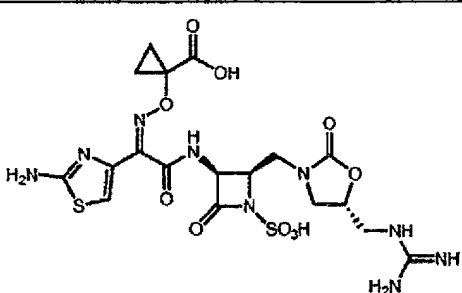
8. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, qui est un sel pharmaceutiquement acceptable.

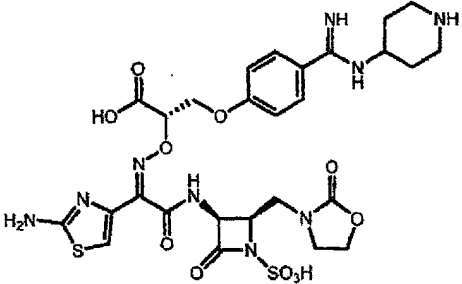
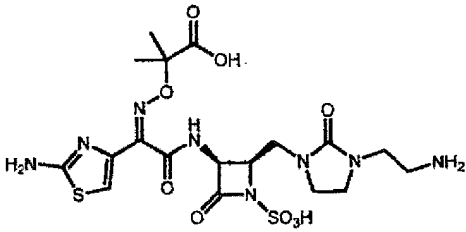
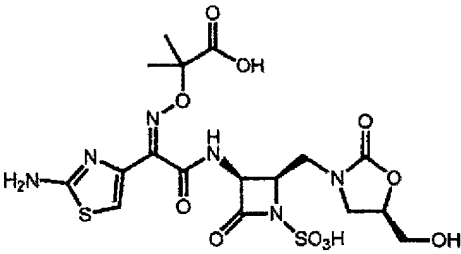
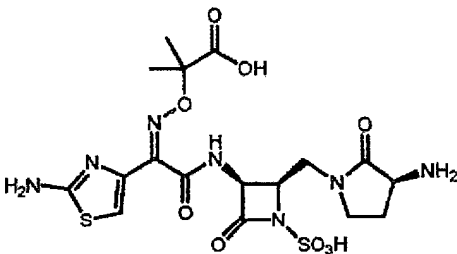
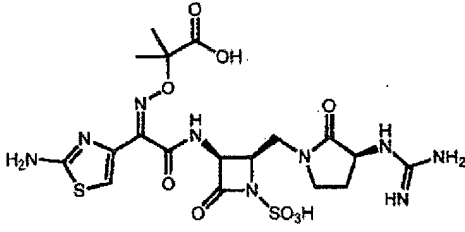
5

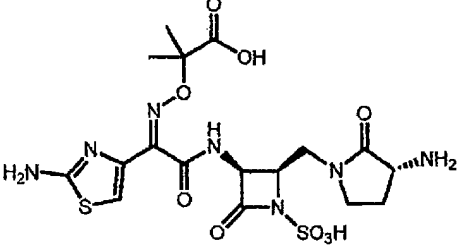
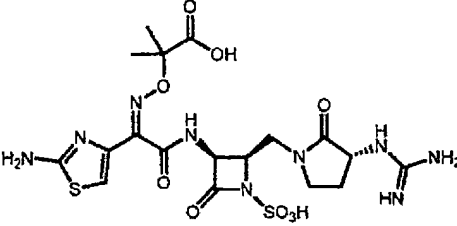
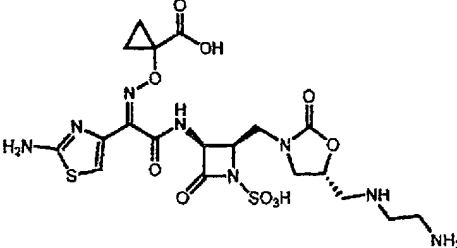
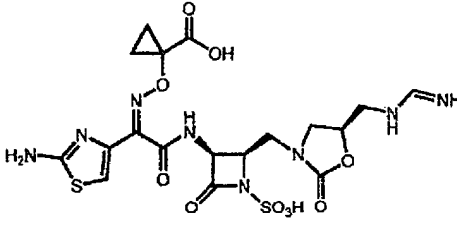
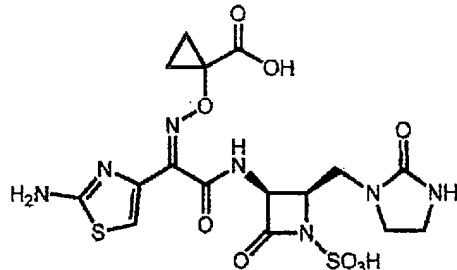
9. Composé selon la revendication 1, qui est choisi parmi:

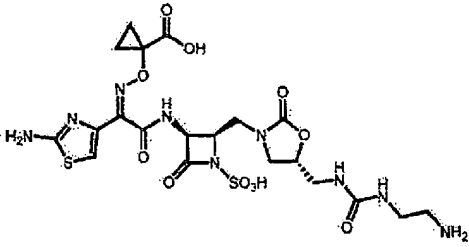
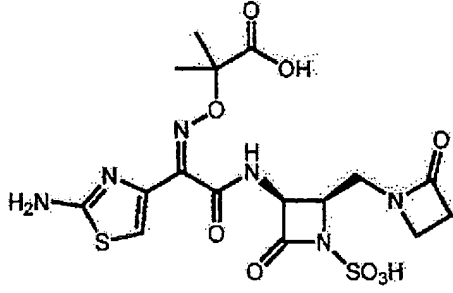
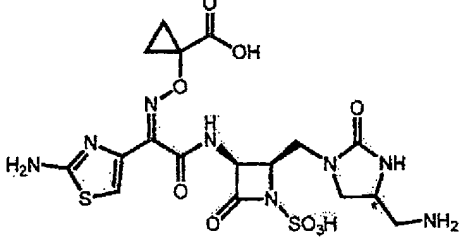
| | |
|----|--|
| 1 |  |
| 2 |  |
| 14 |  |
| 3 |  |

| | |
|----|--|
| 57 |  |
| 21 |  |
| 22 |  |
| 24 |  |

| | |
|----|--|
| 63 |  |
| 59 |  |
| 58 |  |
| 25 |  |
| 26 |  |

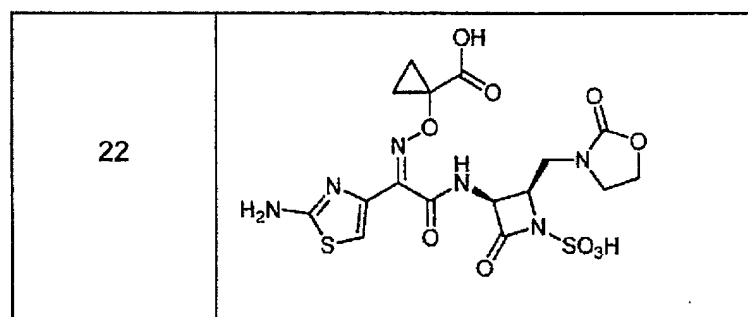
| | |
|----|--|
| 64 |  |
| 70 |  |
| 72 |  |
| 76 |  |
| 80 |  |

| | |
|-----|--|
| 86 |  |
| 88 |  |
| 97 |  |
| 104 |  |
| 108 |  |

| | |
|-----|--|
| 111 |  |
| 113 |  |
| 122 |  |

et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

10. Composé selon la revendication 1, qui est



5

ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

11. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications précédentes et au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

10

12. Composé selon l'une quelconque des revendications 1-10, ou composition pharmaceutique selon la revendication 11 destiné(e) à être utilisé(e) dans un procédé pour traiter une infection bactérienne Gram-négative.

5 13. Composé ou composition pharmaceutique destiné(e) à être utilisé(e) selon la revendication 12, où l'infection bactérienne est la pneumonie nosocomiale, une infection intra-abdominale ou une infection des voies urinaires causée par une espèce d'Enterobacteriaceae.

14. Composé selon l'une quelconque des revendications 1-10 destiné à être utilisé en thérapie.

10 15. Combinaison pharmaceutique, comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1-10 et un second agent thérapeutique.