

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 41185 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/42; C07D 413/12; C07D 413/06; C07D 261/08**
- (43) Date de publication : **31.12.2019**

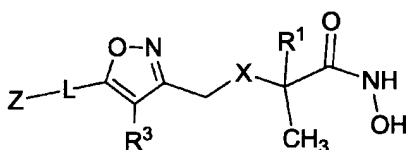
-
- (21) N° Dépôt : **41185**
- (22) Date de Dépôt : **15.12.2015**
- (30) Données de Priorité : **16.12.2014 US 201462092402 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/IB2015/059631 15.12.2015**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP15816893.0□
- (71) Demandeur(s) : **Novartis AG, Lichtstrasse 35 4056 Basel (CH)**
- (72) Inventeur(s) : **FU, Jiping ; JIN, Xianming ; KARUR, Subramanian ; LAPOINTE, Guillaume ; MADERA, Ann Marie ; SWEENEY, Zachary Kevin**
- (74) Mandataire : **SABA & CO, TMP**
-
- (54) Titre : **COMPOSÉS D'ACIDE ISOXAZOLE HYDROXAMIQUE COMME INHIBITEURS DE LPXC**
- (57) Abrégé : Cette invention se rapporte, de manière générale, à des composés de formule I et à des compositions contenant de tels composés, ainsi qu'à des procédés d'utilisation de tels composés pour traiter les infections bactériennes. Selon certains aspects, l'invention concerne des méthodes et des compositions pouvant être utilisées pour le traitement d'infections provoquées par des bactéries gram-négatives.

S68959 DEL-P

1

REVENDICATIONS

1. Composé de Formule (I) :



(I)

ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans
5 lequel :

X est -NH-, et R¹ est -CH(OH)-Y ;

ou

X est -CH₂-, et R¹ est -CH(OH)-Y ou -SO₂R² où R² est
un alkyle en C₁₋₃ ;

10 R³ est H ou halogéno ;

Y est choisi parmi un cycle hétéroaryle à
5 chaînons contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi
N, O et S en tant qu'éléments de cycle, un phényle, et
un alkyle en C₁₋₃, et chaque Y est éventuellement
15 substitué par un à trois R⁴ ;

chaque R⁴ est indépendamment choisi parmi un
halogéno, un alkyle en C₁₋₃, et un cycloalkyle en C₃₋₆,
où l'alkyle en C₁₋₃, et le cycloalkyle en C₃₋₆ sont
chacun éventuellement substitués par un maximum de
20 trois groupes choisis parmi un halogéno, CN et -OH ;

L est -C≡C- ou -CR⁵=CR⁵- ;

R⁵ est indépendamment choisi à chaque occurrence
parmi H, un halogéno et un méthyle ;

et

25 Z est choisi parmi un alkyle en C₁₋₆, un
cycloalkyle en C₃₋₆, un pyridinyle, et un phényle, où

S68959 DEL-P

2

chacun est éventuellement substitué par un maximum de trois groupes choisis parmi un halogène, un hydroxy, un alcoxy en C₁₋₄, un halogénoalcoxy en C₁₋₄, CN et un alkyle en C₁₋₄ qui est éventuellement substitué par un à

5 trois groupes choisis parmi un halogène, un hydroxy, un amino, CN, et un alcoxy en C₁₋₃ ;

ou, quand L est $-\text{CR}^5=\text{CR}^5-$, Z pris avec l'un des groupes R⁵ et tout atome reliant Z au groupe R⁵ peut former un groupe cycloalkyle ou cycloalcényle de 3 à

10 7 chaînons qui est éventuellement substitué par un maximum de trois groupes choisis parmi un halogène, un hydroxy, un amino, CN, et un alcoxy en C₁₋₃.

2. Composé selon la revendication 1, dans lequel

15 R¹ est $-\text{SO}_2\text{R}^2$.

3. Composé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel X est $-\text{CH}_2-$.

20 4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel Z est un alkyle en C₁₋₄ ou un cycloalkyle en C₃₋₆,

et Z est éventuellement substitué par un maximum de trois groupes choisis parmi un halogène, un alcoxy en C₁₋₄, un halogénoalcoxy en C₁₋₄, CN, et un alkyle en C₁₋₄

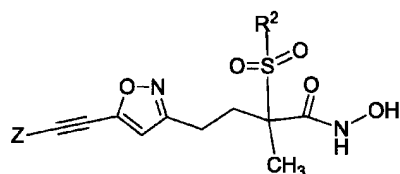
25 éventuellement substitué par un à trois groupes choisis parmi un halogène, un hydroxy, un amino, CN, et un alcoxy en C₁₋₃.

30 5. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel L est $-\text{C}=\text{C}-$.

S68959 DEL-P

3

6. Composé selon la revendication 1, dans lequel le composé est de Formule (II) :



(II).

5

7. Composé selon la revendication 1, dans lequel le composé est choisi dans le groupe constitué par le

(R)-4-(5-(cyclopropyléthynyl)isoxazol-3-yl)-N-hydroxy-2-méthyl-2-(méthylsulfonyl)butanamide,

10 (R)-4-(5-(cyclobutyléthynyl)isoxazol-3-yl)-N-hydroxy-2-méthyl-2-(méthylsulfonyl)butanamide,

(R)-4-(5-(3,3-diméthylbut-1-yn-1-yl)isoxazol-3-yl)-N-hydroxy-2-méthyl-2-(méthylsulfonyl)butanamide,

15 (R)-N-hydroxy-2-méthyl-2-(méthylsulfonyl)-4-(5-(prop-1-yn-1-yl)isoxazol-3-yl)butanamide,

(R)-4-(5-(but-1-yn-1-yl)isoxazol-3-yl)-N-hydroxy-2-méthyl-2-(méthylsulfonyl)butanamide,

(R)-N-hydroxy-2-méthyl-4-(5-(3-méthylbut-1-yn-1-yl)isoxazol-3-yl)-2-(méthylsulfonyl)butanamide,

20 (R)-N-hydroxy-2-méthyl-2-(méthylsulfonyl)-4-(5-(pent-1-yn-1-yl)isoxazol-3-yl)butanamide,

(R)-N-hydroxy-2-méthyl-4-(5-((1-méthylcyclopropyl)éthynyl)isoxazol-3-yl)-2-(méthylsulfonyl)butanamide,

25 (R)-4-(5-(5-fluorobut-1-yn-1-yl)isoxazol-3-yl)-N-hydroxy-2-méthyl-2-(méthylsulfonyl)butanamide,

S68959 DEL-P

4

(R)-4-(5-(5-fluoropent-1-yn-1-yl)isoxazol-3-yl)-N-hydroxy-2-méthyl-2-(méthylsulfonyl)butanamide,

(R)-4-(5-(5,5-difluoropent-1-yn-1-yl)isoxazol-3-yl)-N-hydroxy-2-méthyl-2-(méthylsulfonyl)butanamide,

5 (R)-4-(5-((3,3-difluorocyclobutyl)éthynyl)-isoxazol-3-yl)-N-hydroxy-2-méthyl-2-(méthylsulfonyl)-butanamide,

(R)-4-(5-((3-fluorocyclobutyl)éthynyl)isoxazol-3-yl)-N-hydroxy-2-méthyl-2-(méthylsulfonyl)butanamide,

10 (R)-N-hydroxy-4-(5-(5-hydroxy-5-méthylhex-1-yn-1-yl)isoxazol-3-yl)-2-méthyl-2-(méthylsulfonyl)-butanamide,

(R)-N-hydroxy-4-(5-((3-(méthoxyméthyl)-cyclobutyl)éthynyl)isoxazol-3-yl)-2-méthyl-2-(méthylsulfonyl)butanamide,

15 (R)-N-hydroxy-4-(5-((3-(2-hydroxypropan-2-yl)-cyclobutyl)éthynyl)isoxazol-3-yl)-2-méthyl-2-(méthylsulfonyl)butanamide,

20 N-hydroxy-4-(5-((4-(hydroxyméthyl)phényl)-éthynyl)isoxazol-3-yl)-2-méthyl-2-(méthylsulfonyl)-butanamide,

N-hydroxy-4-(5-((4-(2-hydroxyéthyl)phényl)-éthynyl)isoxazol-3-yl)-2-méthyl-2-(méthylsulfonyl)-butanamide,

25 N-hydroxy-4-(5-((4-(2-hydroxy-1-méthoxyéthyl)-phényl)éthynyl)isoxazol-3-yl)-2-méthyl-2-(méthylsulfonyl)butanamide,

N-hydroxy-2-méthyl-2-(méthylsulfonyl)-4-(5-(phényléthynyl)isoxazol-3-yl)butanamide,

S68959 DEL-P

5

N-hydroxy-4-(5-((4-(R)-2-hydroxypropyl)-
phényl)éthynyl)isoxazol-3-yl)-2-méthyl-2-(méthyl-
sulfonyl)butanamide,

(R)-N-hydroxy-4-(5-((4-(S)-2-hydroxy-1-
5 méthoxyéthyl)phényl)éthynyl)isoxazol-3-yl)-2-méthyl-2-
(méthylsulfonyl)butanamide,

(R)-4-(5-((4-(S)-1,2-dihydroxyéthyl)phényl)-
éthynyl)isoxazol-3-yl)-N-hydroxy-2-méthyl-2-(méthyl-
sulfonyl)butanamide,

10 (R)-4-(5-((4-(R)-1,2-dihydroxyéthyl)phényl)-
éthynyl)isoxazol-3-yl)-N-hydroxy-2-méthyl-2-(méthyl-
sulfonyl)butanamide,

(2S,3R)-2-((5-(cyclopropyléthynyl)isoxazol-3-
yl)méthyl)amino)-N,3-dihydroxy-2-méthyl-3-(5-méthyl-
15 isoxazol-3-yl)propanamide,

(2S,3R)-2-((5-(cyclobutyléthynyl)isoxazol-3-
yl)méthyl)amino)-N,3-dihydroxy-2-méthyl-3-(5-méthyl-
isoxazol-3-yl)propanamide,

(2S,3R)-N,3-dihydroxy-2-méthyl-3-(5-méthyl-
20 isoxazol-3-yl)-2-((5-(phényléthynyl)isoxazol-3-yl)-
méthyl)amino)propanamide,

N,3-dihydroxy-3-(5-(hydroxyméthyl)isoxazol-3-yl)-
2-méthyl-2-((5-(phényléthynyl)isoxazol-3-yl)-
méthyl)amino)propanamide,

25 (2S,3R)-N,3-dihydroxy-2-((5-(6-méthoxyhex-1-yn-1-
yl)isoxazol-3-yl)méthyl)amino)-2-méthyl-3-(5-
(méthylisoxazol-3-yl)propanamide,

2-((5-(cyclopropyléthynyl)isoxazol-3-yl)-
méthyl)amino)-3-(5-cyclopropylisoxazol-3-yl)-N,3-
30 dihydroxy-2-méthylpropanamide,

S68959 DEL-P

6

(R,E)-4-(5-(but-1-én-1-yl)isoxazol-3-yl)-N-hydroxy-2-méthyl-2-(méthylsulfonyl)butanamide,

(R,E)-4-(5-(2-cyclopropylvinyl)isoxazol-3-yl)-N-hydroxy-2-méthyl-2-(méthylsulfonyl)butanamide,

5 (R,E)-4-(5-(but-2-én-2-yl)isoxazol-3-yl)-N-hydroxy-2-méthyl-2-(méthylsulfonyl)butanamide,

(R,Z)-4-(5-(but-2-én-2-yl)isoxazol-3-yl)-N-hydroxy-2-méthyl-2-(méthylsulfonyl)butanamide,

(R,Z)-4-(5-(2-cyclopropyl-1-fluorovinyl)isoxazol-10 3-yl)-N-hydroxy-2-méthyl-2-(méthylsulfonyl)butanamide,

(R,E)-4-(5-(2-cyclopropyl-1-fluorovinyl)isoxazol-3-yl)-N-hydroxy-2-méthyl-2-(méthylsulfonyl)butanamide,

(R,Z)-4-(5-(2-cyclopropyl-2-fluorovinyl)isoxazol-3-yl)-N-hydroxy-2-méthyl-2-(méthylsulfonyl)butanamide,

15 et

(R)-4-(5-(cyclohex-1-én-1-yl)isoxazol-3-yl)-N-hydroxy-2-méthyl-2-(méthylsulfonyl)butanamide,

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ceux-ci.

20

8. Composé selon la revendication 1, qui est le (R)-4-(5-(cyclopropyléthynyl)isoxazol-3-yl)-N-hydroxy-2-méthyl-2-(méthylsulfonyl)butanamide,

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

25

9. Composition pharmaceutique, comprenant : un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 et

30 un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

S68959 DEL-P

7

10. Combinaison pharmaceutique, comprenant :
un composé selon l'une quelconque des revendications 1
à 8,
une quantité efficace sur le plan antibactérien d'un
5 second agent thérapeutique, et
un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

11. Combinaison pharmaceutique selon la
revendication 10, dans laquelle le second agent
10 thérapeutique est choisi dans le groupe constitué par
l'ampicilline, la pipéracilline, la pénicilline G., la
ticarcilline, l'imipénem, le méropénem,
l'azithromycine, l'érythromycine, l'aztréonam, le
céfépime, le céfotaxime, la ceftriaxone, le
15 ceftazidime, la ciprofloxacine, la lévofloxacine, la
clindamycine, la doxycycline, la gentamycine,
l'amikacine, la tobramycine, la tétracycline, la
tigécycline, la rifampicine, la vancomycine et la
polymyxine.

20

12. Composé selon les revendications 1 à 8 ou sel
pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour une
utilisation en tant que médicament.

25 13. Composé selon les revendications 1 à 8 ou sel
pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour une
utilisation dans le traitement d'une infection
bactérienne à Gram négatif.

30 14. Composé selon les revendications 1 à 8 ou sel
pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour une

S68959 DEL-P

8

utilisation dans le traitement d'une infection bactérienne à Gram négatif, dans lequel l'infection bactérienne est choisie parmi les espèces Pseudomonadales et Enterobacteriaceae qui sont choisies
5 dans le groupe constitué par les espèces *Pseudomonas*,
Acinetobacter, *Stenotrophomonas*, *Burkholderia*,
Serratia, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*,
Citrobacter, *Salmonella*, *Shigella*, *Providencia*,
Morganella, *Cedecea*, *Yersina* et *Edwardsiella* et
10 l'*Escherichia coli*.

15. Composé pour une utilisation selon la revendication 13, dans lequel le composé de Formule (I) est utilisé en association avec un immunomodulateur.