

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 46356 B1**
- (43) Date de publication : **31.08.2020**
- (51) Cl. internationale :
**A61K 31/407; A61K 31/427;
A61K 31/431; A61K 31/4545;
A61K 31/496; C07D 471/18;
A61K 31/546; A61K 31/551;
A61K 45/06; A61P 31/04;
A61K 31/5025**
-
- (21) N° Dépôt :
46356
- (22) Date de Dépôt :
28.09.2017
- (30) Données de Priorité :
28.09.2016 US 201662401022 P
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/IB2017/055973 28.09.2017
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation:EP17791737.4
- (71) Demandeur(s) :
Novartis AG, Lichtstrasse 35 4056 Basel (CH)
- (72) Inventeur(s) :
SIMMONS, Robert Lowell ; CASAREZ, Anthony ; LIN, Xiaodong ; RECK, Folkert ; ZHU, Qingming ; FUREGATI, Markus ; KOCH, Guido ; OSSOLA, Flavio
- (74) Mandataire :
SABA & CO, TMP
-
- (54) Titre : **INHIBITEURS DE BÊTA-LACTAMASES**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne de manière générale des composés de formule (A), tels que décrits ici, qui agissent en tant qu'inhibiteurs de bêta-lactamase, et des sels, des formes cristallines et des formulations de ceux-ci. Dans certains aspects, l'invention concerne des procédés d'utilisation de tels composés en combinaison avec un antibiotique bêta-lactame pour traiter des infections provoquées par des bactéries à Gram négatif, y compris des souches résistantes aux médicaments.

Europäische Patentanmeldung Nr. 17 791 737.4

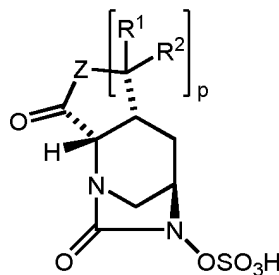
Novartis AG

67283P EP-WO/WWeho

Revendications

5

1. Composé de la formule (A) :



où p est égal à 1 ou 2 ;

10 R¹ et R² sont choisis indépendamment parmi H et un alkyle en C₁-C₄ facultativement substitué par jusqu'à trois groupes choisis parmi halogéno, CN, -OR, oxo et -NRR' ;

Z est NR³ ou N-OR³ ;

R³ est choisi indépendamment à chaque occurrence parmi H, Cy, et un alkyle en C₁-C₄ facultativement substitué par jusqu'à trois groupes choisis parmi Cy, halogéno, CN, -OR, et -NRR' ;

15

Cy est un cycle cyclo alkyle en C₃-C₆ ou un cycle hétérocyclique à 4-6 chaînons contenant un ou deux hétéroatomes choisis parmi N, O et S comme chaînons du cycle, et Cy est facultativement substitué par jusqu'à trois groupes choisis parmi oxo, halogéno, alkyle en C₁-C₂, CN, -OR et -NRR' ; et

20

R et R' sont choisis indépendamment parmi H et un alkyle en C₁-C₄ facultativement substitué par un ou deux groupes choisis parmi halogéno, -OH, -CN, -O-(alkyle en C₁-C₄), oxo, -NH₂, -NH(alkyle en C₁-C₄) et -N(alkyle en C₁-C₄)₂,

ou R et R', pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont tous deux fixés,

peuvent former un cycle choisi parmi la pipéridine, la morpholine, la pyrrolidine et

25

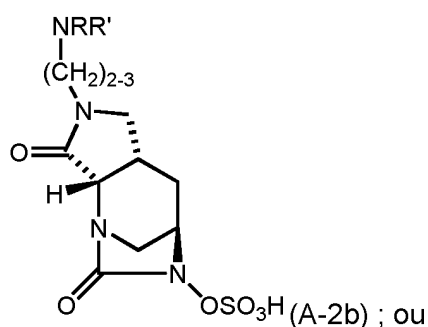
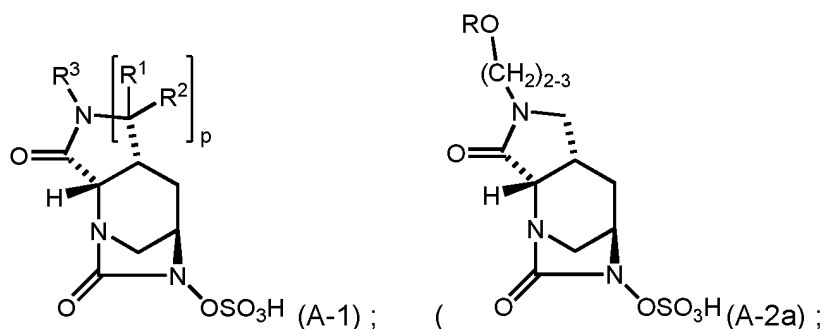
l'azétidine, dans lequel le cycle est facultativement substitué par un ou deux groupes choisis parmi halogéno, alkyle en C₁-C₂, -OH, -CN, -O-(alkyle en C₁-C₄), oxo, -NH₂, -NH(alkyle en C₁-C₄) et

-N(alkyle en C₁-C₄)₂ ;

ou un de leurs sels ou formes zwitterioniques.

30

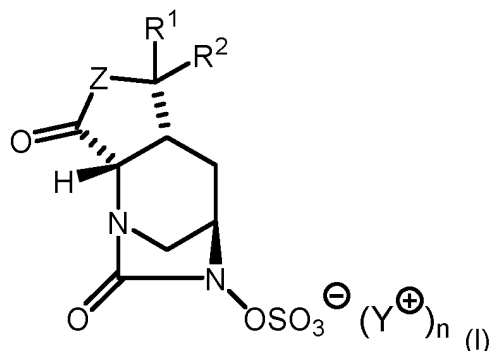
2. Composé selon la revendication 1, qui est un composé de l'une des formules suivantes :



5

ou un de leurs sels ou formes zwitterioniques.

3. Composé selon la revendication 1, qui est un composé de la formule (I) :



10

où :

R^1 et R^2 sont choisis indépendamment parmi H et un alkyle en C_1 - C_4 facultativement substitué par jusqu'à trois groupes choisis parmi halogéno, CN, -OR, oxo et -NRR' ;

Z est NR^3 ou $N-OR^3$;

15

R^3 est choisi indépendamment à chaque occurrence parmi H, Cy, et un alkyle en C_1 - C_4 facultativement substitué par jusqu'à trois groupes choisis parmi Cy, halogéno, CN, -OR, et -NRR' ;

Cy est un cycle cycloalkyle en C_3 - C_6 , ou un cycle hétérocyclique à 4-6 chaînons contenant un ou deux hétéroatomes choisis parmi N, O et S comme chaînons du cycle, et Cy est

facultativement substitué par jusqu'à trois groupes choisis parmi oxo, halogéno, alkyle en C₁-C₂, CN, -OR et -NRR' ; et

R et R' sont choisis indépendamment parmi H et un alkyle en C₁-C₄ facultativement substitué par un ou deux groupes choisis parmi un halogéno, -OH, -CN, -O-(alkyle en C₁-

5 C₄), oxo, -NH₂, -NH(alkyle en C₁-C₄) et -N(alkyle en C₁-C₄)₂,

ou R et R', pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont tous deux fixés, peuvent former un cycle choisi parmi la pipéridine, la morpholine, la pyrrolidine et l'azétidine, dans lequel le cycle est facultativement substitué par un ou deux groupes choisis parmi halogéno, alkyle en C₁-C₂, -OH, -CN, -O-(alkyle en C₁-C₄),

10 oxo, -NH₂, -NH(alkyle en C₁-C₄) et
-N(alkyle en C₁-C₄)₂ ;

Y est un groupe cationique ;

n est égal à 0 ou 1 ; et

lorsque n est égal à 0, le composé de la formule I est dans une forme zwitterionique.

15

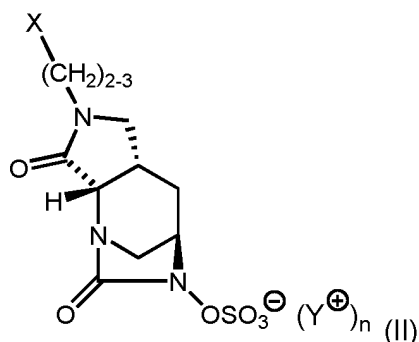
4. Composé selon la revendication 1 ou la revendication 3, où Z est NR³, et R³ est H ou un alkyle en C₁-C₄, facultativement substitué par -OR ou -NRR', ou un de leurs sels ou une formes zwitterioniques, et dans laquelle R³ est en particulier (i) un alkyle en C₁-C₂ facultativement substitué par -OR ou -NRR', ou un de leurs sels ou formes zwitterioniques, ou (ii) H, ou un de ses sels ou formes zwitterioniques.

20

5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel R¹ et R² sont tous deux H, ou un de ses sels ou formes zwitterioniques.

25

6. Composé selon les revendications 1 ou 3, qui a la structure :



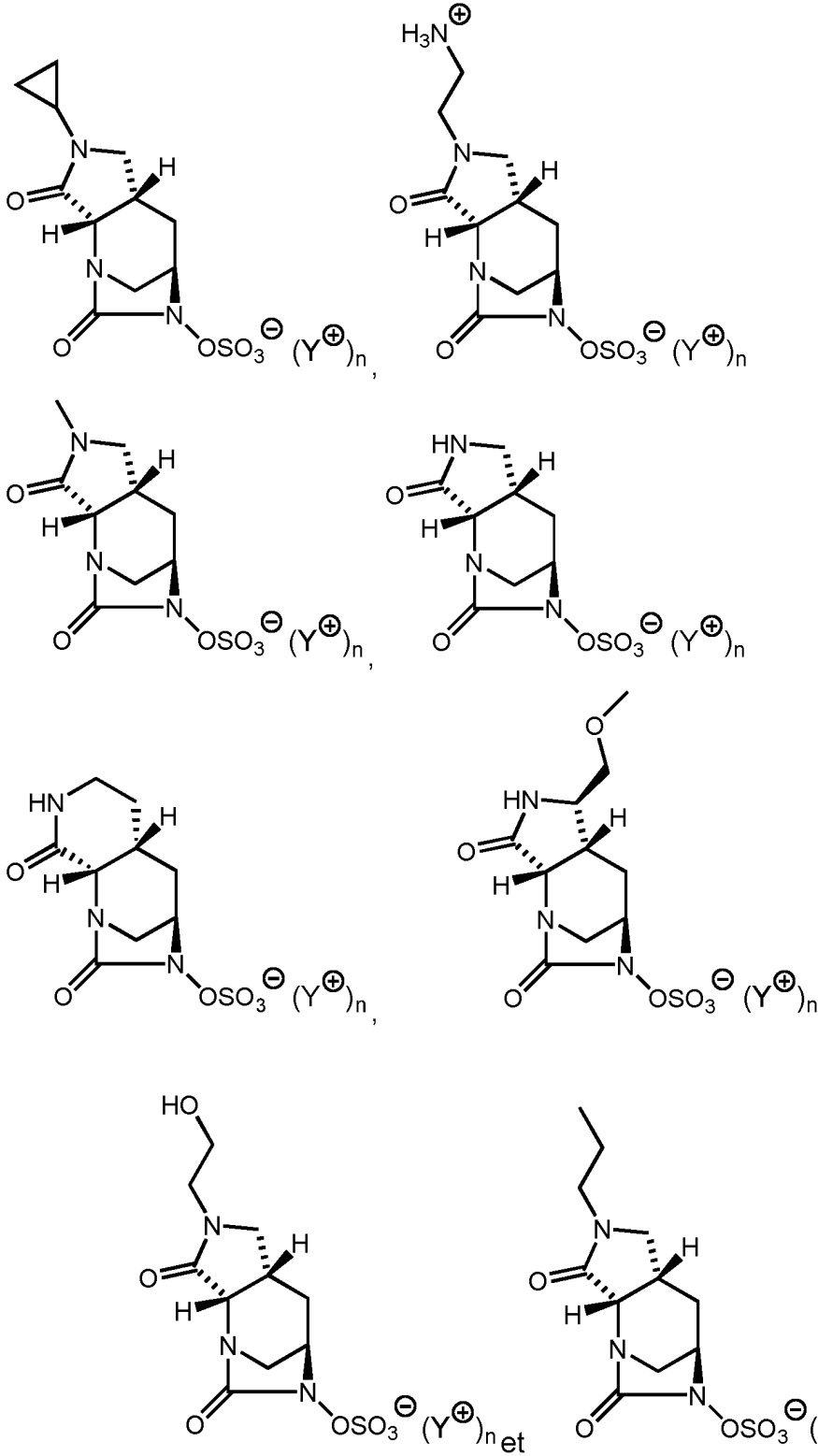
30

où X est -OR ou -NRR' ;

sous forme de leurs sels ou formes zwitterioniques.

7. Composé selon la revendication 1 ou 3, qui est choisi parmi :

5



ou formes zwitterioniques.

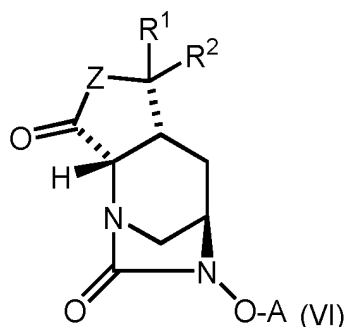
8. Composé selon l'une des revendications 1 à 3, dans laquelle n est égal à 1 et Y est choisi parmi le sodium, le potassium, l'ammonium, le calcium, le magnésium, le fer, l'argent, le zinc et le cuivre, en particulier le sodium.

5

9. Composé selon l'une des revendications 1 à 3, qui se trouve sous une forme de sel ou de zwitterionique pharmaceutiquement acceptable.

10

10. Composé de la formule (VI) :



où :

15 R¹ et R² sont choisis indépendamment parmi H et un alkyle en C₁-C₄ facultativement substitué par jusqu'à trois groupes choisis parmi halogéno, CN, -OR, oxo et -NRR' ;

Z est NR³ ou N-OR³ ;

R³ est choisi indépendamment à chaque occurrence parmi H, Cy, et un alkyle en C₁-C₄ facultativement substitué par jusqu'à trois groupes choisis parmi Cy, halogéno, CN, -OR, et -NRR' ;

20

Cy est un cycle cycloalkyle en C₃-C₆ ou un cycle hétérocyclique à 4-6 chaînons contenant un ou deux hétéroatomes choisis parmi N, O et S comme chaînons du cycle, et Cy est facultativement substitué par jusqu'à trois groupes choisis parmi oxo, halogéno, alkyle en C₁-C₂, CN, -OR et -NRR' ; et

25 R et R' sont choisis indépendamment parmi H et un alkyle en C₁-C₄ facultativement substitué par un ou deux groupes choisis parmi un alkyle en C₁-C₂, -OH, -CN, -O-(alkyle en C₁-C₄), oxo, -NH₂,

-NH(alkyle en C₁-C₄), et -N(alkyle en C₁-C₄)₂,

ou R et R', pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont tous deux fixés,

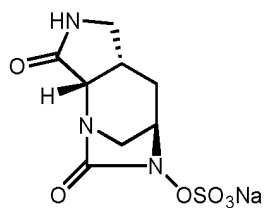
30

peuvent former un cycle choisi parmi la pipéridine, la morpholine, la pyrrolidine et l'azétidine, dans lequel le cycle est facultativement substitué par un ou deux

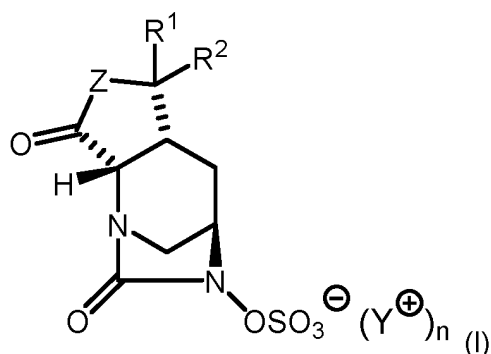
groupes choisis parmi les groupes halogéno, alkyle en C₁-C₂, -OH, -CN, -O-(alkyle en C₁-C₄), oxo, -NH₂, -NH(alkyle en C₁-C₄) et -N(alkyle en C₁-C₄)₂ ;

- 5 A est H ou -CH₂-Ph, où Ph représente un groupe phényle facultativement substitué par un ou deux groupes choisis parmi halogéno, alkyle en C₁-C₄, alcoxy en C₁-C₄,
ou un de leurs sels.

- 10 11. Composé de la formule (VII) :

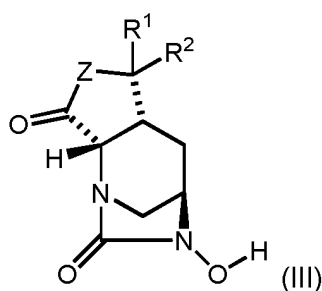


12. Composé selon la revendication 11 sous forme cristalline,
15 qui présente notamment une endothermie sur la calorimétrie différentielle à balayage entre 283 °C et 350 °C et qui est facultativement caractérisé par des pics XRPD à des angles de diffraction (2 thêta) de 8,3 et 16,6 degrés, facultativement caractérisé en outre par un ou plusieurs pics XRPD supplémentaires à des angles de diffraction (2 thêta) de 25,1 ou 31,3 degrés, facultativement caractérisé en outre par un ou plusieurs pics XRPD supplémentaires à des angles de diffraction (2 thêta) de 27,4 ou 28,7 degrés et facultativement caractérisé en outre par des pics XRPD supplémentaires à des angles de diffraction (2 thêta) de 19,5 degrés ou 21,7 degrés.
20
25
13. Procédé pour fabriquer un composé de la formule (I),



selon la revendication 3 ;

dans lequel le procédé comprend la mise en contact d'un composé de la formule (III)



5

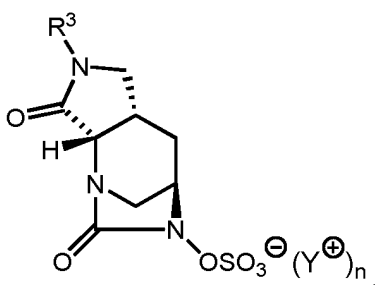
dans laquelle Z , R^1 et R^2 et R^3 sont tels que définis dans la revendication 3, en particulier

dans laquelle Z est NR^3 , et R^3 est H ou un alkyle en C_1 - C_2 facultativement substitué par $-\text{OR}$ ou $-\text{NRR}^1$, avec un agent de sulfonation en présence d'une

10

base,

14. Procédé selon la revendication 13, dans lequel le composé de la formule (I) est de la formule



15

et où R^3 est particulièrement H.

15. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 et au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

20

16. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 pour l'utilisation en thérapie.
- 5 17. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, pour l'utilisation dans le traitement d'une infection bactérienne, en particulier dans le traitement d'une infection bactérienne Gram-négative, plus particulièrement dans le traitement d'une infection bactérienne Gram-négative causée par une espèce de *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Moraxella*,
10 *Providencia*, *Clostridium*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Salmonella*, *Serratia*,
Acinetobacter, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Campylobacter*, *Neisseria*,
Enterococcus ou *Stenotrophomonas*.
18. Combinaison pharmaceutique, comprenant un composé selon l'une des
15 revendications 1 à 12 et un antibiotique bêta-lactame.
19. Combinaison pharmaceutique selon la revendication 18, pour l'utilisation dans le traitement d'une infection par une bactérie Gram-négative, dans laquelle le composé de formule (A) est notamment administré en une quantité efficace
20 pour potentialiser l'activité antibactérienne de l'antibiotique bêta-lactame.
20. Combinaison pharmaceutique selon la revendication 18, pour l'utilisation dans le traitement d'une infection bactérienne qui est une pneumonie nosocomiale, une infection intra-abdominale ou une infection des voies urinaires causée par
25 une espèce d'Enterobacteriaceae ou de *Pseudomonas*.