

## (12) BREVET D'INVENTION

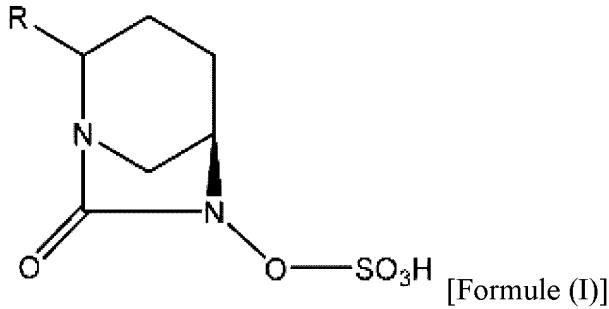
- (11) N° de publication : **MA 53270 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/439; C07D 471/08; A61P 31/04**
- (43) Date de publication : **30.11.2023**

- 
- (21) N° Dépôt : **53270**
- (22) Date de Dépôt : **08.08.2019**
- (30) Données de Priorité : **18.12.2018 EP 18213635**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2019/071370 08.08.2019**
- (71) Demandeur(s) : **Antabio SAS, Biostep 436 Rue Pierre et Marie Curie 31 670 Labège (FR)**
- (72) Inventeur(s) : **DAVIES, David Thomas ; LEIRIS, Simon**
- (74) Mandataire : **CABINET DIANI**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP 19755850.5

- 
- (54) Titre : **DIAZABICYCLOOCTANONES COMME INHIBITEURS DE SÉRINE BETA-LACTAMASES**
- (57) Abrégé : L'invention concerne un composé qui est un diazabicyclooctanone de formule (I) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci (I) : dans laquelle R est tel que défini dans la description. Les composés sont utiles dans le traitement d'une infection bactérienne, en particulier ils sont utiles pour réduire la résistance bactérienne aux antibiotiques. Ils sont également utiles dans le traitement de bactéries qui expriment des enzymes  $\beta$ -lactamases à sérine, en combinaison avec des antibiotiques.

**REVENDICATIONS**

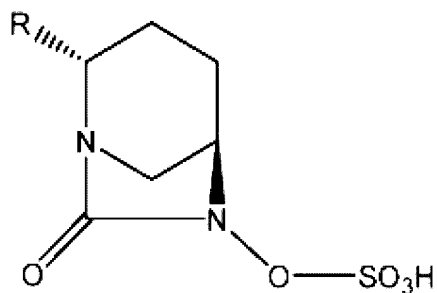
1. Composé qui est une diazabicyclooctanone de formule (I) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci :



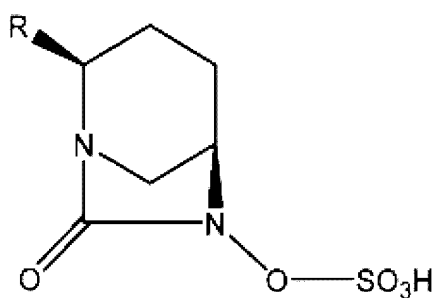
dans laquelle

- R est choisi parmi halogène, alkyle C<sub>1-4</sub> et LX-R<sup>1</sup>, dans lequel le groupe alkyle C<sub>1-4</sub> est substitué par au moins un atome d'halogène et est éventuellement encore substitué par un ou deux substituants R<sup>2</sup> ;
- R<sup>1</sup> est un alkyle C<sub>1-4</sub> qui est substitué par au moins un atome d'halogène et est éventuellement encore substitué par un ou deux substituants R<sup>2</sup> ;
- chaque R<sup>2</sup> est indépendamment un groupe hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons non substitué ou substitué par un, deux ou trois substituants choisis parmi halogène, OH, C(O)R<sup>3</sup>, C(O)OH, C(O)OR<sup>3</sup> et les groupes alkyle C<sub>1-4</sub> et alcoxy C<sub>1-4</sub> qui sont eux-mêmes non substitués ou substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ;
- R<sup>3</sup> est alkyle C<sub>1-4</sub> qui est non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ;
- L est une liaison ou un groupe alkylène C<sub>1-2</sub> non substitué ou substitué par au moins un atome d'halogène ; et
- X est O ou S(O)<sub>z</sub>, dans lequel z est 0, 1 ou 2.

2. Composé selon la revendication 1, dans lequel ledit composé est une diazabicyclooctanone de formule (II) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci ou de formule (III) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci :



Formule (II)



Formule (III)

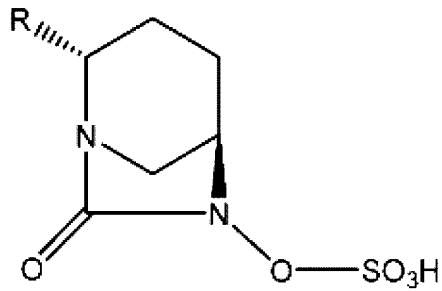
dans lesquelles R est halogène.

3. Composé selon la revendication 1 ou la revendication 2, dans lequel R est le fluor ou le chlore ;

dans lequel, de préférence, ledit composé est choisi parmi

- l'hydrogénosulfate de (2R,5R)-2-fluoro-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yle ;
  - l'hydrogénosulfate de (2S,5R)-2-fluoro-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octane-6-yle ;
  - l'hydrogénosulfate de (2R,5R)-2-chloro-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yle ;
- et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

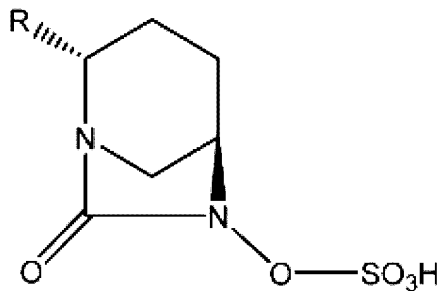
4. Composé selon la revendication 1 qui est une diazabicyclooctanone de formule (II) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci :



[Formule (II)]

dans laquelle R est tel que défini dans la revendication 1.

5. Composé selon la revendication 1 ou la revendication 4, qui est une diazabicyclooctanone de formule (II) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci :



[Formule (II)]

dans laquelle

- R est un alkyle C<sub>1-4</sub>, dans lequel le groupe alkyle C<sub>1-4</sub> est substitué par au moins un atome d'halogène et est éventuellement encore substitué par un ou deux substituants R<sup>2</sup> ;
- chaque R<sup>2</sup> est indépendamment un groupe hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons qui est non substitué ou substitué par un, deux ou trois substituants choisis parmi halogène, OH, C(O)R<sup>3</sup>, C(O)OH, C(O)OR<sup>3</sup> et des groupes alkyle C<sub>1-4</sub> et alcoxy C<sub>1-4</sub> qui sont eux-mêmes non substitués ou substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ;
- R<sup>3</sup> est alkyle C<sub>1-4</sub> non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène.

6. Composé selon la revendication 4 ou la revendication 5, dans lequel :

- i) R est alkyle C<sub>1-4</sub>, de préférence alkyle C<sub>1-2</sub>, dans lequel le groupe alkyle est substitué par au moins un atome d'halogène et est éventuellement encore substitué par un substituant R<sup>2</sup> ;

ou

ii) R<sup>1</sup> est alkyle C<sub>1-2</sub>, dans lequel le groupe alkyle C<sub>1-2</sub> est substitué par au moins deux atomes d'halogène choisis parmi le fluor et le chlore ;

ou

iii) le composé est tel que défini dans la revendication 4 et R est L-X-R<sup>1</sup>, dans lequel

- L est une liaison ou est un groupe alkylène C<sub>1</sub> non substitué ;

- X est O ou S ; et

- R<sup>1</sup> est un groupe alkyle C<sub>1</sub> substitué par 1, 2 ou 3 groupes halogène ;

dans lequel de préférence R est choisi parmi -CH<sub>2</sub>-O-CF<sub>3</sub> et -S-CF<sub>3</sub> ;

ou

iv) R est choisi parmi CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CHCl<sub>2</sub>, CCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>-thiazolyle et CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, de préférence parmi CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub> et CHCl<sub>2</sub>.

7. Composé selon l'une quelconque des revendications 4 à 6, dans lequel chaque R<sup>2</sup> est indépendamment hétéroaryle à 5 à 6 chaînons non substitué ; de préférence chaque R<sup>2</sup> est thiazolyle non substitué.

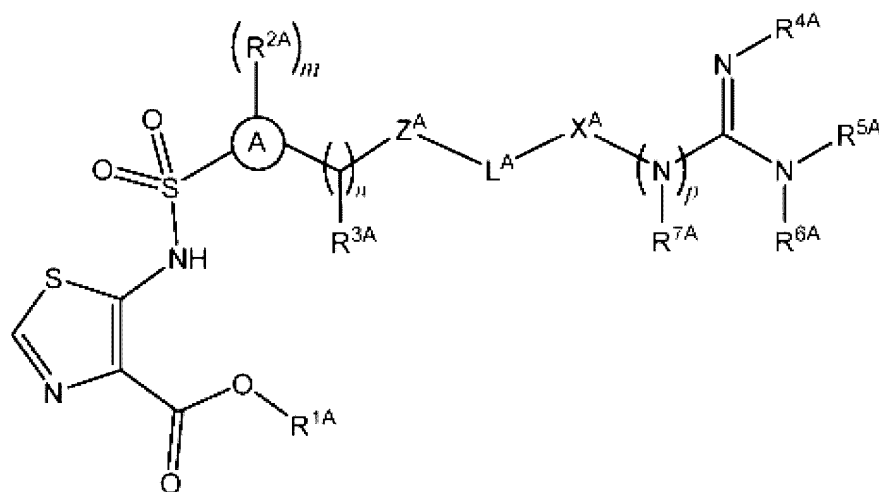
8. Composé selon la revendication 1, dans lequel ledit composé est l'hydrogénosulfate de (2R,5R)-2-fluoro-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yle ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

9. Composé selon la revendication 1, lequel composé est le sulfate de sodium de (2R,5R)-2-fluoro-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yle.

10. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications précédentes et un support ou diluant pharmaceutiquement acceptable et comprenant éventuellement en outre (i) un agent antibiotique et/ou (ii) un inhibiteur de métallo-β-lactamase.

11. Combinaison d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 et d'un ou plusieurs parmi (i) un agent antibiotique et (ii) un inhibiteur de métallo-β-lactamase.

12. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour une utilisation dans le traitement ou la prévention d'une infection bactérienne par co-administration avec un agent antibiotique et/ou un inhibiteur de métallob- $\beta$ -lactamase .
13. Composition, combinaison ou composé pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 10 à 12, dans lequel l'agent antibiotique est un antibiotique carbapénème, de préférence l'agent antibiotique est le méropénème.
14. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, ou composition ou combinaison selon l'une quelconque des revendications 10, 11 ou 13 pour une utilisation dans l'élimination ou la réduction de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries Gram-négatives.
15. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, ou composition ou combinaison selon l'une quelconque des revendications 10, 11 ou 13 pour une utilisation dans le traitement ou la prévention d'une infection bactérienne.
16. Composé, composition ou combinaison pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 12 à 15, dans lequel les bactéries Gram-négatives sont choisies parmi Enterobacteriaceae, Pseudomonadaceae et Moraxellaceae, ou l'infection bactérienne est provoquée par des bactéries choisies parmi Enterobacteriaceae, Pseudomonadaceae et Moraxellaceae, de préférence
- (a) les bactéries choisies parmi Enterobacteriaceae, Pseudomonadaceae et Moraxellaceae sont choisies parmi *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter Cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* et *Acinetobacter baumannii* ; et/ou
  - (b) l'infection bactérienne est causée par Enterobacteriaceae résistantes aux carbapénèmes.
17. Composition, combinaison ou composé pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 10 à 16, dans lequel l'inhibiteur de métallob- $\beta$ -lactamase est un composé de formule (A) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci



[Formule (A)]

dans laquelle

- $R^{1A}$  est choisi parmi H,  $R^{1b}$  et  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})R^{1b}$ , dans lequel  $R^{1b}$  est choisi parmi un groupe alkyle  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_4$  non substitué et phényle ;
- $\text{A}$  est un groupe cyclique choisi parmi aryle  $\text{C}_6$  à  $\text{C}_{10}$ , hétéroaryle à 5 à 10 chaînons et des groupes carbocycliques et hétérocycliques à 4 à 10 chaînons ;
- chaque  $R^{2A}$  est choisi indépendamment parmi :
  - (i) halo ou  $R^8$  ;
  - (ii) alkyle  $\text{C}_{1-3}$ , O(alkyle  $\text{C}_{1-3}$ ), S(alkyle  $\text{C}_{1-3}$ ), SO(alkyle  $\text{C}_{1-3}$ ) ou  $\text{SO}_2$ (alkyle  $\text{C}_{1-3}$ ), chacun pouvant éventuellement être substitué par 1, 2 ou 3 substituants halo et/ou un substituant  $R^8$  ; et
  - (iii)  $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})R^c$  et  $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^bR^c$ , dans lequel chaque  $R^a$  et  $R^b$  est choisi indépendamment parmi l'hydrogène et alkyle  $\text{C}_{1-2}$  non substitué et chaque  $R^c$  est alkyle  $\text{C}_{1-2}$  non substitué ;
- et
- chaque  $R^8$  est choisi indépendamment parmi CN, OH,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^fR^g$ ,  $-\text{NR}^fR^g$ ,  $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{NR}^{11})R^{12}$ ,  $-\text{C}(\text{NR}^{10})\text{NR}^{11}R^{12}$  et  $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{NR}^{11})\text{NR}^{12}R^{13}$  ; dans lequel chacun de  $R^f$  et  $R^g$  est indépendamment H ou alkyle  $\text{C}_{1-2}$  non substitué ;
- $m$  est 0,1,2 ou 3
- $R^{3A}$  est choisi parmi l'hydrogène et un groupe alkyle  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_3$  non substitué ou substitué par 1, 2 ou 3 substituants choisis parmi halogène,  $-\text{OR}^{10}$  et  $-\text{NR}^{10}R^{11}$  ;

- $n$  est 0 ou 1
- $Z^A$  est une liaison ou est choisi parmi  $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}-$ ,  $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}-$ ,  $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{10}$ ,  $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{S}-$ ,  $-\text{SC}(\text{O})\text{NR}^{10}$ ,  $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{NR}^{11})-$ ,  $-\text{C}(\text{NR}^{10})\text{NR}^{11}-$ ,  $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{NR}^{11})\text{NR}^{12}$ ,  $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{N}^+\text{R}^{11}\text{R}^{12})-$ ,  $-\text{C}(\text{N}^+\text{R}^{10}\text{R}^{11})\text{NR}^{12}-$ ,  $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{N}^+\text{R}^{11}\text{R}^{12})\text{NR}^{13}-$ ,  $-\text{NR}^{10}(\text{NR}^{11})\text{O}-$ ,  $-\text{OC}(\text{NR}^{10})\text{NR}^{11}$ ,  $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{N}^+\text{R}^{11}\text{R}^{12})\text{O}-$ ,  $-\text{OC}(\text{N}^+\text{R}^{10}\text{R}^{11})\text{NR}^{12}-$ ,  $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{NR}^{11})\text{S}-$ ,  $-\text{SC}(\text{NR}^{10})\text{NR}^{11}$ ,  $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{N}^+\text{R}^{11}\text{R}^{12})\text{S}-$ ,  $-\text{SC}(\text{N}^+\text{R}^{10}\text{R}^{11})\text{NR}^{12}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}-$ ,  $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}-$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{15}$ ,  $-\text{SC}(\text{O})\text{NR}^{15}$ ,  $-\text{C}(\text{NR}^{10})\text{NR}^{15}-$ ,  $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{NR}^{11})\text{NR}^{15}-$ ,  $-\text{C}(\text{N}^+\text{R}^{10}\text{R}^{11})\text{NR}^{15}-$ ,  $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{N}^+\text{R}^{11}\text{R}^{12})\text{NR}^{15}-$ ,  $-\text{OC}(\text{NR}^{10})\text{NR}^{15}$ ,  $-\text{OC}(\text{N}^+\text{R}^{10}\text{R}^{11})\text{NR}^{15}-$ ,  $-\text{SC}(\text{NR}^{10})\text{NR}^{15}$  et  $-\text{SC}(\text{N}^+\text{R}^{10}\text{R}^{11})\text{NR}^{15}-$  ;
- $L^A$  est une liaison ou est choisi parmi alkylène  $\text{C}_{1-4}$  , alcénylène  $\text{C}_{2-4}$  , alcynylène  $\text{C}_{2-4}$ , alkylène  $\text{C}_{1-3}$ -(cycloalkylène  $\text{C}_{3-6}$ )-alkylène  $\text{C}_{1-3}$ , alkylène  $\text{C}_{1-4}$ -(cycloalkylène  $\text{C}_{3-6}$ ) et (cycloalkylène  $\text{C}_{3-6}$ )-alkylène  $\text{C}_{1-4}$ , dans lequel L est non substitué ou est substitué par 1 ou 2 substituants choisis parmi halogène,  $-\text{OR}^{10}$  et  $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$  ; ou L est  $-\text{C}(\text{R}^{10})=\text{N}-$ ;
- $X^A$  est une liaison ou, lorsque L est autre qu'une liaison ou  $-\text{C}(\text{R}^{10})=\text{N}-$ , X est une liaison ou est choisi parmi  $-\text{NR}^{10}-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{NR}^{11})-$  et  $-\text{C}(\text{NR}^{10})-$  ;
- $p$  est 0 ou 1;
- $\text{R}^{4A}$  est choisi parmi H,  $-\text{CN}$  et alkyle  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_3$  non substitué ou substitué par 1, 2 ou 3 substituants choisis parmi halogène,  $-\text{OR}^{10}$ ,  $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$  et  $-\text{CN}$  ;  
ou  $\text{R}^{4A}$  est joint à  $\text{R}^{5A}$  pour former, avec les atomes auxquels ils sont attachés, un groupe hétérocyclique à 5 à 6 chaînons comprenant au moins un atome de carbone saturé dans le cycle, ledit groupe hétérocyclique étant non substitué ou substitué par 1 ou 2 substituants choisis parmi alkyle  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_2$  non substitué, halogène,  $-\text{OR}^{10}$ ,  $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$  et  $-\text{CN}$  ;
- $\text{R}^{5A}$  est choisi parmi H,  $-\text{CN}$  et alkyle  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_3$  non substitué ou substitué par 1, 2 ou 3 substituants choisis parmi halogène,  $-\text{OR}^{10}$ ,  $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$  et  $-\text{CN}$  ;  
ou  $\text{R}^{5A}$  est joint à  $\text{R}^{4A}$  pour former, avec les atomes auxquels ils sont attachés, un groupe hétérocyclique à 5 à 6 chaînons comprenant au moins un atome de carbone saturé dans le cycle, ledit groupe hétérocyclique étant non substitué ou substitué par 1 ou 2 substituants choisis parmi alkyle  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_2$  non substitué, halogène,  $-\text{OR}^{10}$ ,  $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$  et  $-\text{CN}$  ;  
ou  $\text{R}^{5A}$  est joint à  $\text{R}^6$  pour former, avec les atomes auxquels ils sont attachés, un groupe hétérocyclique à 5 à 6 chaînons comprenant au moins un atome de carbone saturé dans le



- cycle, ledit groupe hétérocyclique étant non substitué ou substitué par 1 ou 2 substituants choisis parmi alkyle C<sub>1</sub> à C<sub>2</sub> non substitué, halogène, -OR<sup>10</sup>, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> et -CN ;
- R<sup>6a</sup> est choisi parmi H, -CN et alkyle C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub> non substitué ou substitué par 1, 2 ou 3 substituants choisis parmi halogène, -OR<sup>10</sup>, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> et -CN ;  
ou R<sup>6A</sup> est joint à R<sup>5A</sup> pour former, avec les atomes auxquels ils sont attachés, un groupe hétérocyclique à 5 à 6 chaînons comprenant au moins un atome de carbone saturé dans le cycle, ledit groupe hétérocyclique étant non substitué ou substitué par 1 ou 2 substituants choisis parmi alkyle C<sub>1</sub> à C<sub>2</sub> non substitué, halogène, -OR<sup>10</sup>, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> et -CN ;  
ou R<sup>6A</sup> est joint à R<sup>7A</sup> s'il est présent pour former, avec les atomes auxquels ils sont attachés, un groupe hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons comprenant au moins un atome de carbone saturé dans le cycle, ledit groupe hétérocyclique étant non substitué ou substitué par 1 ou 2 substituants choisis parmi alkyle C<sub>1</sub> à C<sub>2</sub> non substitué, halogène, -OR<sup>10</sup>, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> et -CN ;
  - R<sup>7A</sup> s'il est présent est choisi parmi H, -CN et alkyle C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub> non substitué ou substitué par 1, 2 ou 3 substituants choisis parmi halogène, -OR<sup>10</sup>, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> et -CN ;  
ou R<sup>7A</sup> est joint à R<sup>6A</sup> pour former, avec les atomes auxquels ils sont attachés, un groupe hétérocyclique à 5 à 6 chaînons comprenant au moins un atome de carbone saturé dans le cycle, ledit groupe hétérocyclique étant non substitué ou substitué par 1 ou 2 substituants choisis parmi alkyle C<sub>1</sub> à C<sub>2</sub> non substitué, halogène, -OR<sup>10</sup>, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> et -CN ;
  - chaque R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> et R<sup>14</sup> est indépendamment H ou méthyle ;
  - chaque R<sup>15</sup> est indépendamment alkyle C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub> substitué ou un alkyle C<sub>2</sub> à C<sub>4</sub> non substitué, dans lequel lorsque R<sup>15</sup> est un groupe alkyle substitué, le groupe alkyle est substitué par 1, 2 ou 3 substituants choisis indépendamment parmi halogène, CN, OR<sup>10</sup> et -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>.