

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 42946 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/427; C07D 417/14; A61P 31/04**
- (43) Date de publication : **28.10.2020**

- 
- (21) N° Dépôt : **42946**
- (22) Date de Dépôt : **20.09.2016**
- (30) Données de Priorité : **23.09.2015 US 201562222430 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/CN2016/099482 20.09.2016**
- (71) Demandeur(s) : **Novartis AG, Lichtstrasse 35 4056 Basel (CH)**
- (72) Inventeur(s) : **SIMMONS, Robert Lowell ; CASAREZ, Anthony ; LINDVALL, Mika ; MOSER, Heinz Ernst ; AUBIN, Eric ; FISCH, Andreas ; MUTZ, Michael ; RIEBESEHL, Bernd Ulrich ; SCHOENHENTZ, Marc ; LI, Zaixing ; RECK, Folkert ; SETHURAMAN, Vijay**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP16848099.4**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**

---

(54) Titre : **SELS ET FORMES SOLIDES D'UN ANTIBIOTIQUE DE TYPE MONOBACTAME**

- (57) Abrégé : La fourniture de nouvelles formes solides, des sels et des polymorphes d'acide 1-(((Z)-(1-(2-aminothiazol-4-yl)2-oxo-2-(((3S,4R)-2-oxo-4-((2-oxooxazolidine-3-yl)méthyl)-1-sulfoazetidin-3-yl)amino)éthylidène)amino)oxy)-cyclopropanecarboxylique (désigné ici en tant que composé X), des compositions pharmaceutiques les contenant et des procédés pour leur fabrication et leur utilisation en thérapie.

S71574 SG-T

1

REVENDICATIONS

1. Sel de (L)-arginine d'acide 1-(((Z)-(1-(2-aminothiazol-4-yl)-2-oxo-2-(((3S, 4R)-2-oxo-4-((2-oxo-oxazolidin-3-yl)méthyl)-1-sulfoazétidin-3-yl) amino)éthylidène) amino) oxy) cyclopropanecarboxylique.

2. Forme solide lyophilisée d'un sel sodique d'acide 1-(((Z)-(1-(2-aminothiazol-4-yl)-2-oxo-2-(((3S, 4R)-2-oxo-4-((2-oxo-oxazolidin-3-yl)méthyl)-1-sulfoazétidin-3-yl) amino)éthylidène) amino) oxy) cyclopropanecarboxylique.

3. Forme solide hydratée d'acide 1-(((Z)-(1-(2-aminothiazol-4-yl)-2-oxo-2-(((3S, 4R)-2-oxo-4-((2-oxo-oxazolidin-3-yl)méthyl)-1-sulfoazétidin-3-yl) amino)éthylidène) amino) oxy) cyclopropanecarboxylique.

4. Forme solide hydratée selon la revendication 3, qui consiste en 50% ou plus du matériau d'un trihydrate d'acide 1-(((Z)-(1-(2-aminothiazol-4-yl)-2-oxo-2-(((3S, 4R)-2-oxo-4-((2-oxo-oxazolidin-3-yl)méthyl)-1-sulfoazétidin-3-yl) amino)éthylidène) amino) oxy) cyclopropanecarboxylique.

25

5. Procédé pour préparer la forme solide hydratée de la revendication 4, qui comprend la mise en contact d'acide 1-(((Z)-(1-(2-aminothiazol-4-yl)-2-oxo-2-(((3S, 4R)-2-oxo-4-((2-oxo-oxazolidin-3-yl)méthyl)-1-

S71574 SG-T

2

5 sulfoazétidin-3-  
yl) amino) éthylidène) amino) oxy) cyclopropanecarboxylique  
avec une atmosphère ayant une humidité relative  
comprise entre 25% et 50% à une température comprise  
entre 20°C et 30°C.

6. Composition pharmaceutique comprenant un  
composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4  
et au moins un véhicule ou excipient pharmaceutiquement  
10 acceptable.

7. Forme cristalline d'acide 1-(((Z)-(1-(2-  
aminothiazol-4-yl)-2-oxo-2-(((3S,4R)-2-oxo-4-((2-oxo-  
oxazolidin-3-yl)méthyl)-1-sulfoazétidin-3-  
15 yl) amino) éthylidène) amino) oxy) cyclopropanecarboxylique  
(Forme 1) qui présente au moins les pics  
caractéristiques suivants de diffraction des rayons X  
par la technique des poudres (exprimés en degrés 2θ) :  
6,6, 13,4 et 18,8.

20

8. Forme cristalline d'acide 1-(((Z)-(1-(2-  
aminothiazol-4-yl)-2-oxo-2-(((3S,4R)-2-oxo-4-((2-oxo-  
oxazolidin-3-yl)méthyl)-1-sulfoazétidin-3-  
25 yl) amino) éthylidène) amino) oxy) cyclopropanecarboxylique  
(Forme 2) qui présente au moins les pics  
caractéristiques suivants de diffraction des rayons X  
par la technique des poudres (exprimés en degrés 2θ) :  
7,5, 19,3 et 20,0.

S71574 SG-T

3

9. Forme cristalline d'acide 1-(((Z)-(1-(2-aminothiazol-4-yl)-2-oxo-2-(((3S,4R)-2-oxo-4-((2-oxo-oxazolidin-3-yl)méthyl)-1-sulfoazétidin-3-yl)amino)éthylidène)amino)oxy)cyclopropanecarboxylique  
5 (Forme 3) qui présente au moins les pics caractéristiques suivants de diffraction des rayons X par la technique des poudres (exprimés en degrés  $2\theta$ ) :  
7,3, 18,9 et 21,2.

10 10. Forme cristalline d'acide 1-(((Z)-(1-(2-aminothiazol-4-yl)-2-oxo-2-(((3S,4R)-2-oxo-4-((2-oxo-oxazolidin-3-yl)méthyl)-1-sulfoazétidin-3-yl)amino)éthylidène)amino)oxy)cyclopropanecarboxylique  
15 (Forme 4) qui présente au moins les pics caractéristiques suivants de diffraction des rayons X par la technique des poudres (exprimés en degrés  $2\theta$ ) :  
7,0, 8,6, 19,3 et 20,9.

20 11. Forme cristalline d'acide 1-(((Z)-(1-(2-aminothiazol-4-yl)-2-oxo-2-(((3S,4R)-2-oxo-4-((2-oxo-oxazolidin-3-yl)méthyl)-1-sulfoazétidin-3-yl)amino)éthylidène)amino)oxy)cyclopropanecarboxylique  
25 (Forme 5) qui présente au moins les pics caractéristiques suivants de diffraction des rayons X par la technique des poudres (exprimés en degrés  $2\theta$ ) :  
7,3, 9,3 et 27,8.

12. Forme cristalline d'acide 1-(((Z)-(1-(2-aminothiazol-4-yl)-2-oxo-2-(((3S,4R)-2-oxo-4-((2-oxo-

S71574 SG-T

4

oxazolidin-3-yl)méthyl)-1-sulfoazétidin-3-yl) amino)éthylidène) amino) oxy) cyclopropanecarboxylique (Forme 6) qui présente au moins les pics caractéristiques suivants de diffraction des rayons X par la technique des poudres (exprimés en degrés  $2\theta$ ) : 8,1, 9,2 et 12,8 ; et éventuellement les pics additionnels à 21,2 et 24,7.

13. Forme cristalline d'acide 1-(((Z)-(1-(2-aminothiazol-4-yl)-2-oxo-2-(((3S,4R)-2-oxo-4-((2-oxo-oxazolidin-3-yl)méthyl)-1-sulfoazétidin-3-yl) amino)éthylidène) amino) oxy) cyclopropanecarboxylique (Forme 7) qui présente au moins les pics caractéristiques suivants de diffraction des rayons X par la technique des poudres (exprimés en degrés  $2\theta$ ) : 6,7, 7,3 et 20,3.

14. Forme cristalline d'acide 1-(((Z)-(1-(2-aminothiazol-4-yl)-2-oxo-2-(((3S,4R)-2-oxo-4-((2-oxo-oxazolidin-3-yl)méthyl)-1-sulfoazétidin-3-yl) amino)éthylidène) amino) oxy) cyclopropanecarboxylique (Forme 8) qui présente au moins les pics caractéristiques suivants de diffraction des rayons X par la technique des poudres (exprimés en degrés  $2\theta$ ) : 6,2, 21,8 et 25,9.

15. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou une forme cristalline de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 7 à

S71574 SG-T

5

14, pour utilisation en thérapie.