

(12) BREVET D'INVENTION

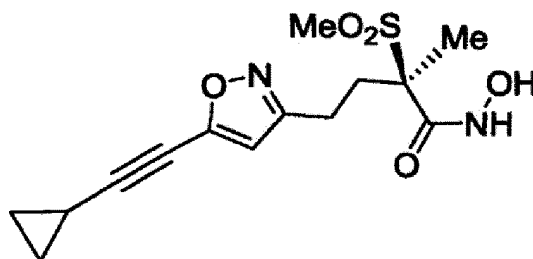
- (11) N° de publication : **MA 45250 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/42; C07D 261/08; A61P 31/04**
- (43) Date de publication : **30.09.2020**

-
- (21) N° Dépôt : **45250**
- (22) Date de Dépôt : **12.06.2017**
- (30) Données de Priorité : **14.06.2016 WO PCT/CN2016/085694**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/IB2017/053468 12.06.2017**
- (71) Demandeur(s) : **NOVARTIS AG, Lichtstrasse 35 4056 Basel (CH)**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP 17739696.7**
- (72) Inventeur(s) : **FU, Jiping ; SWEENEY, Zachary Kevin ; JIANG, Siyi ; KORDIKOWSKI, Andreas**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**

-
- (54) Titre : **FORME CRYSTALLINE DE (R)-4-(5-(CYCLOPROPYLÉTHYNYL)ISOXAZOL-3-YL)-N-HYDROXY-2-MÉTHYL-2-(MÉTHYLSULFONYL)BUTANAMIDE EN TANT QU'AGENT ANTIBACTERIEL**
- (57) Abrégé : L'invention concerne une forme cristalline du (R)-4-(5-(cyclopropyléthynyl)isoxazol-3-yl)-N-hydroxy-2-méthyl-2-(méthylsulfonyl)butanamide (c'est-à-dire le composé de formule (A)) de faible hygroscopicité. Le composé et les compositions de de l'invention sont utiles pour traiter des infections bactériennes et en particulier des infections bactériennes à gram négatif, y compris des souches à résistance multiple aux médicaments. La forme cristalline est préparée par dissolution d'une forme amorphe du composé dans un solvant organique halogéné (par exemple, dichlorométhane) et par précipitation de la forme cristalline au moyen d'un solvant hydrocarboné (par exemple, heptane).(A)

REVENDICATIONS

1. Forme cristalline du composé de formule (A):



5

2. Forme cristalline selon la revendication 1 ayant une faible hygroscopicité, présente une augmentation de poids inférieure à 5% lorsqu'un échantillon sec est exposé à une humidité relative de jusqu'à 80%.

10 3. Forme cristalline selon la revendication 1, qui comprend des cristaux en forme de bâtonnets.

4. Forme cristalline selon la revendication 1, qui présente une endothermie en calorimétrie différentielle à balayage entre 75°C et 90°C.

15 5. Forme cristalline selon la revendication 1, caractérisée par des pics DPRX à des angles de diffraction (2Thêta) de 18,4 et 14,0 degrés.

6. Forme cristalline selon la revendication 5, caractérisée en outre par un ou plusieurs pics DPRX supplémentaires à des angles de diffraction (2Thêta) de 3,9 et 2,5 et 4,4 degrés.

20 7. Forme cristalline selon l'une quelconque des revendications 5-6, caractérisée en outre par un ou plusieurs pics DPRX supplémentaires à des angles de diffraction (2Thêta) de 18,8 et/ou 5,3 degrés et/ou 21,8 degrés et/ou 22,1 degrés et/ou 18,0 degrés.

25 8. Forme cristalline selon l'une quelconque des revendications 5-7, caractérisée en outre par des pics DPRX supplémentaires à des angles de diffraction (2Thêta) de 18,8 et 5,3 degrés.

9. Forme cristalline selon la revendication 8, caractérisée en outre par des pics DPRX supplémentaires à des angles de diffraction (2Thêta) de 21,8 degrés et 22,1 degrés.

30 10. Composition pharmaceutique, comprenant:
une quantité efficace du point de vue antibactérien de la forme cristalline selon l'une quelconque des revendications 1-9, et un vecteur pharmaceutiquement acceptable.

11. Combinaison pharmaceutique, comprenant:
une quantité efficace du point de vue antibactérien de la forme cristalline selon l'une
quelconque des revendications 1-9, une quantité efficace du point de vue
antibactérien d'un second agent thérapeutique, et un vecteur pharmaceutiquement
5 acceptable.

12. Combinaison pharmaceutique selon la revendication 11, dans
laquelle le second agent thérapeutique est choisi dans le groupe consistant en
l'ampicilline, la pipéracilline, la pénicilline G, la ticarcilline, l'imipénem, le
méropénem, l'azithromycine, l'érythromycine, l'aztréonam, le céfépime, le
10 céfotaxime, la ceftriaxone, la 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.

13. Procédé de fabrication du composé (A) hautement cristallin selon la
revendication 1, à partir du composé (A) non cristallin, qui comprend la dissolution
15 du composé (A) non cristallin dans un solvant organique halogéné pour former une
solution, et la mise en contact de la solution avec un solvant hydrocarboné pour
induire la précipitation du composé (A) cristallin.

14. Forme cristalline selon l'une quelconque des revendications 1-9
destinée à être utilisée dans le traitement d'une infection bactérienne à Gram négatif
20 chez un sujet qui en a besoin.