



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 331 001**

51 Int. Cl.:  
**C07D 413/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03769887 .5**

96 Fecha de presentación : **16.10.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1673370**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.06.2006**

54 Título: **Forma cristalina de linezolid.**

73 Titular/es: **Symed Labs Limited**  
**8-3-166/6 & 7, II Floor, Sree Arcade, Erragadda**  
**Hyderabad 500 018, Andhrapradesh, IN**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**18.12.2009**

72 Inventor/es: **Mohan Rao, Dodda y**  
**Krishna Reddy, Pingili**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**18.12.2009**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 331 001 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

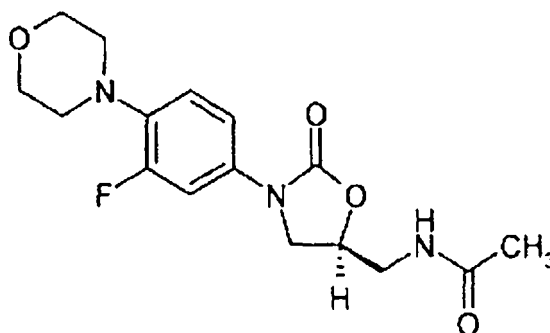
Forma cristalina de linezolid.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una forma cristalina nueva de linezolid, a procedimientos para su preparación y a una composición farmacéutica que la contiene.

10 **Antecedentes de la invención**

Linezolid, químicamente N-[[[(5S)-3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida es un agente antibacteriano. Linezolid está representado por la siguiente estructura:



Linezolid y compuestos relacionados, procedimientos para su preparación y sus usos terapéuticos se describieron en el documento US 5.688.792. Los procedimientos para la preparación de linezolid también se describieron en los documentos US 5.837.870, WO 99/ 24393, J. Med. Chem. 39 (3), 673 - 679, 1996 y Tetrahedron Lett. 40 (26), 4855, 1999.

Se sabe que el linezolid presenta polimorfismo y se conocen más dos formas cristalinas. Los documentos US 6.559.305 y US 6.444.813 describen que el producto obtenido por el procedimiento descrito por J. Med. Chem 39 (3), 673 - 679, 1996 es la forma I y se caracteriza por que tiene el punto de fusión de 181,5°C - 182,5°C y por que el espectro IR tiene bandas a 3284, 3092, 1753, 1728, 1649, 1565, 1519, 1447 y 1435 cm<sup>-1</sup>. El documento US 6.559.305 reivindica la forma cristalina II caracterizada por que el espectro IR tiene bandas a 3364, 1748, 1675, 1537, 1517, 1445, 1410, 1401, 1358, 1329, 1287, 1274, 1253, 1237, 1221, 1145, 1130, 1123, 1116, 1078, 1066, 1049, 907, 852 y 758 cm<sup>-1</sup> y espectro de difracción de rayos X en polvo que tiene valores 2-zeta en 7,10, 9,54, 13,88, 14,23, 16,18, 16,79, 17,69, 19,41, 19,69, 19,93, 21,61 22,39, 22,84, 23,52, 24,16, 25,28, 26,66, 27,01 y 27,77 grados.

Los inventores han descubierto una forma cristalina nueva (forma III) de linezolid. La forma cristalina nueva de linezolid se puede reproducir de forma regular, no tiene tendencia a convertirse en otras formas y ha resultado ser térmicamente más estable que la forma I o la forma II. Además, el sólido a granel de la forma III es más compacto y menos electrostático que la forma II y por lo tanto se somete más fácilmente a cualquier tratamiento bajo las condiciones normales de la tecnología farmacéutica, en particular, de formulación a una escala industrial. En el documento US 5.688.792 se describen los usos terapéuticos de linezolid.

El objeto de la presente invención es proporcionar una forma cristalina de linezolid estable, que se pueda reproducir de forma regular; procedimientos para prepararla; y una composición farmacéutica que la contenga.

**Sumario de la invención**

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una forma cristalina nueva de linezolid, denominada forma III de linezolid.

La forma III de linezolid está caracterizada por que los picos en el espectro de difracción de rayos x en polvo tienen posiciones de ángulo 2θ de aproximadamente 7,6, 9,6, 13,6, 14,9, 18,2, 18,9, 21,2, 22,3, 25,6, 26,9, 27,9 y 29,9 grados.

La forma III de linezolid está caracterizada adicionalmente por que el espectro IR tiene bandas principales en aproximadamente 3338, 1741, 1662, 1544, 1517, 1471, 1452, 1425, 1400, 1381, 1334, 1273, 1255, 1228, 1213, 1197, 1176, 1116, 1082, 1051, 937, 923, 904, 869, 825 y 756 cm<sup>-1</sup>.

La forma III de linezolid se obtiene calentando linezolid en una forma cristalina conocida o en una mezcla de formas cristalinas conocidas hasta que la/s forma/s conocida/s se convierte/n en la forma III.

## ES 2 331 001 T3

La forma conocida se calienta directamente para obtener la forma III de linezolid; o la forma III de linezolid se obtiene calentando linezolid suspendido en un disolvente como tolueno, xileno, etc.

La conversión a la forma III tiene lugar por encima de 90°C, preferiblemente entre 100°C y 200°C y más preferiblemente entre 120°C y 140°C.

El calentamiento dura al menos 30 minutos, normalmente de 2 horas a 12 horas y típicamente de 4 horas a 10 horas.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende la forma III de linezolid y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

### Descripción detallada de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una forma cristalina nueva de linezolid, denominada forma III de linezolid de acuerdo con la reivindicación 6.

La forma III de linezolid se caracteriza por que los picos en el espectro de difracción de rayos x en polvo tienen posiciones de ángulo  $2\theta$  de aproximadamente 7,6, 9,6, 13,6, 14,9, 18,2, 18,9, 21,2, 22,3, 25,6, 26,9, 27,9 y 29,9 grados.

La forma III de linezolid se caracteriza adicionalmente por que el espectro IR tiene bandas principales en aproximadamente 3338, 1741, 1662, 1544, 1517, 1471, 1452, 1425, 1400, 1381, 1334, 1273, 1255, 1228, 1213, 1197, 1176, 1116, 1082, 1051, 937, 923, 904, 869, 825 y 756  $\text{cm}^{-1}$ .

La forma de linezolid se obtiene calentando linezolid en una forma cristalina conocida o en una mezcla de formas cristalinas conocidas hasta que la/s forma/s conocida/s se convierte/n en la forma III.

La forma conocida se puede calentar directamente para obtener la forma III de linezolid; o la forma III de linezolid se puede obtener calentando linezolid suspendido en un disolvente como tolueno, xileno, etc

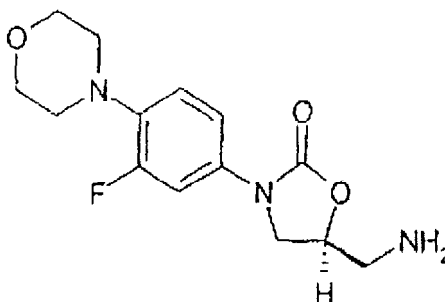
La conversión a la forma III tiene lugar por encima de 90°C, preferiblemente entre 100°C y 200°C y más preferiblemente entre 120°C y 140°C.

El calentamiento dura al menos 30 minutos, normalmente de 2 horas a 12 horas y típicamente de 4 horas a 10 horas.

Durante el calentamiento de linezolid no se produce ninguna racemización como indica la pureza enantiomérica, que es la misma antes y después del calentamiento.

Se proporciona un procedimiento alternativo (no de acuerdo con la invención) para la preparación de la forma III de linezolid.

Así pues, (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida de la fórmula



se hace reaccionar con un agente de acetilación, como anhídrido acético, cloruro de acetilo, en un disolvente opcionalmente en presencia de una base orgánica y el linezolid formado se aísla de la mezcla de la reacción.

El disolvente se selecciona del grupo que está constituido por etilacetato, metilacetato, propilacetato, isopropilacetato, butilacetato y tolueno.

La base orgánica se selecciona preferiblemente de piridina, trialkil(C1-C4)amina por ejemplo trietilamina y N,N-diisopropilamina; y N,N-dialquil(C1-C3)anilina por ejemplo N,N-dimetilanilina.

Preferiblemente, (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[4-morfolinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]amina se mezcla en acetato de etilo, se añade anhídrido acético manteniendo la temperatura de la reacción a o por debajo de la temperatura de

## ES 2 331 001 T3

ebullición del acetato de etilo, preferiblemente de 15°C a 40°C; la mezcla de la reacción de se agita preferiblemente de 15°C a 40°C durante al menos 15 minutos; y la forma III de linezolid se recoge por filtración o centrifugación.

La mezcla de la reacción se siembra opcionalmente con la forma III de linezolid antes de aislar la forma III de linezolid.

Todavía se proporciona otro procedimiento (no de acuerdo con la invención) para la preparación de la forma III de linezolid.

Así pues, el linezolid se mezcla con un disolvente. El linezolid se mezcla preferiblemente en el punto de ebullición del disolvente usado. El disolvente se selecciona del grupo que está constituido por  $R_1$ -CO-O- $R_2$ , en el que  $R_1$  es un grupo alquilo  $C_1$  y  $R_2$  es un grupo alquilo  $C_1$ - $C_6$ . Preferiblemente siendo los disolventes alcohol isopropílico, alcohol terc-butílico, y acetato de etilo. Más preferiblemente siendo los disolventes alcohol isopropílico y acetato de etilo. También se puede usar una mezcla de disolventes y también se pueden añadir disolventes como hexano, heptano con el fin de potenciar la cristalización en etapas posteriores. El linezolid obtenido por medio de un procedimiento conocido se usa en el procedimiento.

La solución obtenida como se indica anteriormente se enfría por debajo de 15°C, preferiblemente de 0°C a 15°C, más preferiblemente de 0°C a 10°C.

El contenido se siembra opcionalmente con la forma III de linezolid.

Después, el contenido se agita durante al menos 15 minutos, preferiblemente durante 30 minutos a 8 horas y más preferiblemente de 1 hora a 5 horas.

Después los cristales de la forma III de linezolid se recogen por filtración o centrifugación.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende la forma III de linezolid y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La invención se describirá a continuación por medio de los siguientes ejemplos, que son ilustrativos en lugar de limitantes.

### Ejemplo 1

Se calienta linezolid (10 gm, obtenido por medio del procedimiento descrito en el documento US 5.688.792, Ejemplo 5) de 130°C a 140°C bajo una atmósfera de  $N_2$  durante 4 horas para proporcionar la forma III de linezolid cuantitativamente.

### Ejemplo 2

La forma II de linezolid (10 gm, con ee al 99,8%) se suspende en tolueno (50 ml) y se mantiene a reflujo durante 3 horas, se enfría el contenido a 25°C y se filtra para obtener 9,8 gm de la forma III de linezolid (ee al 99,8%).

### Ejemplo 3

(Ejemplo de referencia)

Se mezcla linezolid (10 gm, obtenido por medio del procedimiento descrito en el documento US 5.688.792, Ejemplo 5) con alcohol isopropílico (200 ml), se calienta a 80°C y se agita durante 10 minutos a la misma temperatura para formar una solución transparente. La solución se enfría a 0°C, se agita durante 1 hora y 30 minutos a 0°C y se filtra para proporcionar 9,7 gm de la forma III de linezolid.

### Ejemplo 4

(Ejemplo de referencia)

El Ejemplo 3 se repite sembrando la solución con la forma III de linezolid mientras se mantiene a aproximadamente 0°C. La producción de la forma III de linezolid es 9,6 gm.

### Ejemplo 5

(Ejemplo de referencia)

A la mezcla de (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]amina (10 gm) y acetato de etilo (100 ml), se añade anhídrido acético (10 ml) lentamente a temperatura ambiente, después se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido separado se filtra y se seca bajo presión reducida a 50°C para proporcionar 9,5 gm de la forma III de linezolid.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para de preparación de la forma III cristalina de linezolid, que comprende la etapa de calentar  
5 (a) linezolid, en una forma cristalina conocida o en una mezcla de formas cristalinas conocidas, directamente a una temperatura superior a 90°C y hasta 200°C o (b) linezolid suspendido en un disolvente seleccionado de tolueno y xileno a la temperatura de ebullición del disolvente usado, hasta que la/s forma/s usada/s se conviertan en la forma III.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el linezolid se calienta entre 100°C y 200°C  
10 durante 2 horas a 12 horas.

3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el linezolid se calienta entre 120°C y 140°C  
durante 4 horas a 10 horas.

4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el linezolid suspendido en tolueno se calienta a  
15 la temperatura de ebullición del disolvente durante 4 horas a 10 horas.

5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el linezolid suspendido en xileno se calienta a  
la temperatura de ebullición del disolvente durante 4 horas a 10 horas.

6. La forma III cristalina de linezolid que se puede obtener a partir de un procedimiento de acuerdo con una  
20 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

7. Una composición farmacéutica que comprende la forma III cristalina de linezolid de la reivindicación 6 y un  
25 vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.