(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2007년12월03일
(11) 등록번호 10-0781815
(24) 등록일자 2007년11월27일

(51) Int. Cl.
C07D 413/10 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2002-7009923
(22) 출원일자 2002년08월01일
심사청구일자 2006년01월12일
번역문제출일자 2002년08월01일
(65) 공개번호 10-2002-0072300
공개일자 2002년09월14일
(86) 국제출원번호 PCT/US2001/000657
국제출원일자 2001년01월29일
(87) 국제공개번호 WO 2001/57035
국제공개일자 2001년08월09일
(30) 우선권주장
60/179,837 2000년02월02일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
미국특허공보 05688792호(1997.11.18)
전체 청구항 수 : 총 5 항

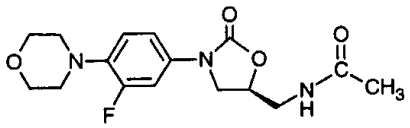
(73) 특허권자
파마시아 앤드 업존 캄파니 엘엘씨
미국 미시간주 칼라마주
(72) 발명자
버그렌,마이클,에스.
미국49002미시건주포티지로스트파인웨이3285
(74) 대리인
김영, 장수길

심사관 : 박정민

(54) 리네졸리드 결정 형태 II

(57) 요 약

본 발명은 항세균제로서 유용한, 공지 화합물인 리네졸리드의 신규 결정 형태 (하기 화학식의 형태 II)에 관한 것이다.



(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬랜드, 일본, 케냐, 키르키즈스탐, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크맨, 터어키, 트리니아드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리제, 모잠비크, 그라나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨, 시에라리온

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탐, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크맨

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스, 터어키

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우

특허청구의 범위

청구항 1

16.79의 2-쎄타각 (°)에서 나타나는 주 피크 및 14.23 및 22.39의 2-쎄타각 (°)에서 나타나는 추가 피크를 포함하는 분말 X선 회절 스펙트럼을 갖는, (S)-N-[[3-[3-플루오로-4-(4-모르폴리닐)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드의 결정 "형태 II".

청구항 2

광유 혼련물(mull)로서 3364, 1748, 1675, 1537, 1517, 1445, 1410, 1401, 1358, 1329, 1287, 1274, 1253, 1237, 1221, 1145, 1130, 1123, 1116, 1078, 1066, 1049, 907, 852 및 758 cm^{-1}의 적외선 (IR) 스펙트럼을 갖는, (S)-N-[[3-[3-플루오로-4-(4-모르폴리닐)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드의 결정 "형태 II".

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

제1항에 있어서, 하기 피크들을 포함하는 분말 X선 회절 스펙트럼을 갖는, (S)-N-[[3-[3-플루오로-4-(4-모르폴리닐)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드의 결정 "형태 II".

2-쎄타각(°)
14.23
16.79
21.61
22.39
25.28

청구항 18

제1항에 있어서, 하기 피크들을 포함하는 X선 회절 스펙트럼을 갖는, (S)-N-[[3-[3-플루오로-4-(4-모르폴리닐)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드의 결정 "형태 II".

2-쎄타각(°)
9.54
13.88
14.23
16.79
19.93
21.61
22.39
23.52
25.28

청구항 19

제1항에 있어서, 하기 피크들을 포함하는 분말 X선 회절 스펙트럼을 갖는, (S)-N-[[3-[3-플루오로-4-(4-모르폴리닐)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드의 결정 "형태 II".

2-쎄타각(°)
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
27.77

명 세 서

기 술 분 야

<1> 본 발명은 항세균제로서 제약상 유용한, 공지 화합물인 리네졸리드의 신규 결정 형태에 관한 것이다.

배 경 기 술

<2> 관련 기술의 설명

<3> 미국 특허 제5,688,792호는 항세균제 리네졸리드 및 그의 제조 방법을 개시하고 있다. 위 특허의 실시예 5에는 제조된 리네졸리드의 융점이 181.5 내지 182.5 ℃라고 보고되어 있다.

<4> 리네졸리드의 제조 방법에 대한 많은 다른 개시물이 있으며, 문헌(J. Med. Chem., 39 (3), 673-9 (1996))에는 리네졸리드가 "에틸 아세테이트 및 헥산으로부터 재결정화되었고, 백색 결정체이고, 융점은 181.5 내지 182.5 ℃"이었다고 보고되어 있다. 또한, 적외선(IR) 스펙트럼이 "3284, 3092, 1753, 1728, 1649, 1565, 1519, 1447, 1435"인 것으로 기술되어 있다.

<5> 문헌(Tetrahedron Lett., 40 (26), 4855 (1999))은 리네졸리드 및 리네졸리드의 제조 방법을 개시하고 있다. 그러나, 이 문헌에는 제조된 리네졸리드의 융점 또는 IR 스펙트럼이 기술되어 있지 않다.

<6> 미국 특허 제5,837,870호 (PCT/US97/03458의 국제 공개 WO 97/37980)는 리네졸리드의 제조 방법을 개시하고 있다. 리네졸리드는 위 특허의 실시예 18에 기재되어 있는데, 이 실시예 18에는 제조된 리네졸리드의 융점 또는 IR 스펙트럼이 기술되어 있지 않다.

<7> PCT/US98/20934의 국제 공개 WO 99/24393은 리네졸리드의 제조 방법을 개시하고 있다. 리네졸리드는 위 국제 공개의 실시예 8, 9 및 12에 기재되어 있는데, 이 실시예 8, 9 및 12에는 제조된 리네졸리드의 융점 또는 IR 스펙트럼이 기술되어 있지 않다.

<8> NDA(New Drug Application) 출원을 지지하기 위한 임상 시험에 사용되는 리네졸리드 형태는 형태 II이다.

<9> 발명의 요약

<10> 본 발명은 하기의 분말 X선 회절 스펙트럼을 갖는, (S)-N-[[3-[3-플루오로-4-(4-모르폴리닐)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드의 결정 "형태 II"에 관한 것이다.

면간거리(d-Spacing) (Å)	2-쎄타각(°)	상대 세기(%)
12.44	7.10	2
9.26	9.54	9
6.37	13.88	6
6.22	14.23	24
5.48	16.18	3
5.28	16.79	100
5.01	17.69	2
4.57	19.41	4
4.50	19.69	2
4.45	19.93	6
4.11	21.61	15
3.97	22.39	23
3.89	22.84	4
3.78	23.52	7
3.68	24.16	1
3.52	25.28	13
3.34	26.66	1
3.30	27.01	3
3.21	27.77	1

<11>

<12> 또한, 본 발명은 광유 혼련물(mull)로서 3364, 1748, 1675, 1537, 1517, 1445, 1410, 1401, 1358, 1329, 1287, 1274, 1253, 1237, 1221, 1145, 1130, 1123, 1116, 1078, 1066, 1049, 907, 852 및 758 cm^{-1}의 IR 스펙트럼을 갖는, (S)-N-[[3-[3-플루오로-4-(4-모르폴리닐)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드의 결정 "형태 II"에 관한 것이다.

<13> 또한, 본 발명은 (1) 거울상 이성질체 순도가 98% 초과인 (S)-N-[[3-[3-플루오로-4-(4-모르폴리닐)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드를 제조하는 단계,

<14> (2) 약 80 ℃ 미만의 온도에서 용매 또는 용매 혼합물 중에서 거울상 이성질체 순도 98% 초과의 (S)-N-[[3-[3-플루오로-4-(4-모르폴리닐)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드를 혼합하는 단계, 및

<15> (3) 용매(들)로부터 (S)-N-[[3-[3-플루오로-4-(4-모르폴리닐)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드의 결정 "형태 II"를 분리하는 단계

<16> 를 포함하는, (S)-N-[[3-[3-플루오로-4-(4-모르폴리닐)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드의결정 "형태 II"의 제조 방법에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

<17> 리네졸리드 (S)-N-[[3-[3-플루오로-4-(4-모르폴리닐)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드는공지된 제약상 유용한 항세균제이다(미국 특허 제5,688,792호(실시예 5) 참조). 리네졸리드는 경구 사용되거나, 또는 살균 용액으로서 정맥내 투여될 수 있다.

<18> 리네졸리드를 최초 제조하였을 때, 결정 형태는 형태 I이었다. 형태 II는 그의 IR 스펙트럼, X선 분말 회절 스펙트럼 및 융점이 형태 I과 다르다.

<19> 일단 리네졸리드를 합성하면, 결정 형태 II는 높은 거울상 이성질체 순도의 리네졸리드를 출발 물질로하여 제조한다. 리네졸리드는 거울상 이성질체 순도가 바람직하게는 98% 초과, 보다 바람직하게는 99% 초과, 더더욱 바

람직하게는 99.5%이다. 결정 "형태 II"를 형성하는 데, 사용되는 거울상 이성질체 순도 98% 초과의 리네졸리드는 용액 또는 고상물일 수 있다. 고상물 또는 용액인 리네졸리드 출발 물질을 물, 아세토니트릴, 클로로포름, 염화메틸렌, 톨루엔, 및 화학식 R_1-OH, 화학식 R_1-CO-R_2, 화학식 R_1-CO-O-R_2 또는 화학식 R_1-O-R_2 (식 중, R_1은 C_1-C_6 알킬이고, R_2는 1개 내지 3개의 R_1로 치환된 페닐 또는 C_1-C_6 알킬이다)의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 용매와 혼합한다. 물, 에틸 아세테이트, 메탄올, 에탄올, 프로판올, i-프로판올, 부탄올, 아세토니트릴, 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 클로로포름, 염화메틸렌, 톨루엔, 크실렌, 디에틸 에테르 또는 메틸-t부틸 에테르로 이루어진 군으로부터 선택되는 용매가 바람직하다. 용매가 에틸 아세테이트, 아세톤, 아세토니트릴, 프로판올 또는 i-프로판올인 것이 보다 바람직하다. 용매가 에틸 아세테이트인 것이 가장 바람직하다.

<20> 용매 중의 리네졸리드 혼합물을 형태 II의 결정체가 형성되고, 다른 고상물 형태, 예를 들면 형태 I의 결정체가 사라질 때까지 온도 80 ℃ 미만에서 교반한다. 리네졸리드는 용매의 비등점 주변 온도에서 에틸 아세테이트 중에 용해시키는 것이 바람직하다. 이 혼합물을 약 70 ℃로 냉각시킨다. 혼합물에 형태 II의 결정체로 시딩하여 결정화를 촉진시킬 수 있다. 고상물이 단지 형태 II 결정체로만 구성될 때 까지 고상의 생성물을 냉각시키고, 약 45 내지 약 60 ℃에서 교반하는 것이 바람직하다. 약 55 ℃에서 슬러리를 유지하는 것이 가장 바람직하다. 리네졸리드와 용매를 바람직하게는 10 분 이상, 더더욱 바람직하게는 20 분 이상, 가장 바람직하게는 30 분 이상 혼합한다. 시간 및 온도는 선택되는 용매에 따라 좌우될 것이다. 에틸 아세테이트를 사용하는 경우, 60 분 이상 혼합하는 것이 바람직하다.

<21> 결정질 슬러리를 추가로 냉각하여 수율을 증진시킬 수 있고, 고상 형태 II의 생성물을 단리할 수 있다. 혼합물을 추가로 냉각하여, 교반시킬 수도 있다. 결정화를 촉진하는 데 사용될 수 있는 다른 방법에는 제한되지는 않지만, 냉각, 증발 또는 증류에 의한 용액의 농축, 또는 다른 용매의 첨가가 포함된다.

<22> 결정체를 당업자에게 공지된 방법으로 단리한다.

<23> 결정 형태 II는 약 85 ℃ 미만에서 가장 안정한 형태이다. 리네졸리드의 R 거울상 이성질체를 0.2% 포함하는 출발 물질을 사용하여, 85 ℃ 미만에서도 형태 I의 고상물로서 결정화되는 경향이 있는 2종의 거울상 이성질체의 유사라세미체 고상물 용액의 형성을 최소화하거나 또는 제거하는 것이 바람직하다.

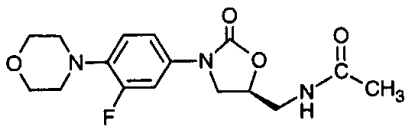
<24> 리네졸리드가 항세균제로서 유용한 것은 당업자에게 잘 알려져 있다(예, 미국 특허 제5,688,792호 참조).

<25> 정의 및 약정

<26> 하기 정의 및 설명은 명세서 및 청구의 범위 모두를 포함하는 문서 전체를 통해 사용되는 용어에 대한 것이다.

<27> 정의

<28> 리네졸리드는 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물 (S)-N-[[3-[3-플루오로-4-(4-모르폴리닐)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드를 칭한다.

<29> 

<30> 모든 온도는 섭씨이다.

<31> IR은 적외선 분광법을 나타낸다.

<32> "제약상 허용되는"이란 조성물, 제제, 안정성, 환자 수용성 및 생체이용률과 관련하여, 약물학적/독성학적 관점으로부터 환자에게 허용되고, 물리학적/화학적 관점으로부터 약사가 제조하기에 허용되는 이들의 특성 및(또는) 물질을 의미한다.

<33> 용매 쌍이 사용되는 경우, 사용되는 용매의 비율은 부피/부피 (v/v)이다.

<34> 용매 중의 고상물의 용해도가 사용되는 경우, 용매에 대한 고상물의 비율은 중량/부피 (wt/v)이다.

<35> 용어 C_1-C_6 알킬은 탄소 원자수 1 내지 6의 알킬 및 존재하는 경우, 그의 이성질체를 의미한다.

실 시 예

<36> 추가의 상세한 설명이 없이도, 당업자라면 상술한 설명을 이용하여 본 발명을 그의 가장 충실한 정도로 실시할 수 있다고 여겨진다. 하기 상세한 실시예는 각종 화합물의 제조 방법 및(또는) 본 발명의 다양한 공정의 수행 방법을 기술하며, 단지 실례로서 해석되어야 하고, 어떠한 방법으로든 상술한 개시 내용을 제한해서는 안된다. 당업자라면 하기 방법으로부터 반응물과 반응 조건 및 기술 모두에 관한 적절한 변형을 즉시 인식할 것이다.

<37> 실시예 1

<38> 리네졸리드의 결정 형태 II의 제조

<39> 거울상 이성질체 순도가 99.8 % 초과이고 R 거울상 이성질체가 0.2% 미만인 리네졸리드 (1.99 g)를 에틸 아세테이트 (100 ml)와 혼합하였다. 플라스크에 마개를 하고, 온도가 조절되는 오일조에서 일정한 교반과 함께 65 ℃로 가열하였다. 리네졸리드를 완전히 용해시키고, 혼합물을 추가 10 분 동안 교반하였다. 온도를 플라스크 중에서 55 ℃로 유지하고, 1구플라스크의 마개를 열어서 용매가 서서히 증발되도록 하였다. 개방된 입구의 맞은편에서 온화한 스트림의 질소를 불어 넣어 증발을 도왔다. 고상물이 용액으로부터 자발적으로 침전하였고, 부피가 초기 부피의 약 25%만큼 감소되었다. 플라스크를 봉인하고, 혼합물을 55 ℃에서 유지하며 90 분 동안 혼합하였다. 이어서, 혼합물을 교반하면서 약 23 ℃로 냉각시켰다. 고상물을 소결 유리 깔대기를 사용하여 진공 여과로 단리하여 결정 형태의 리네졸리드를 수득하였다. 분발 X선 회절에 의한 분석은 고상물이 리네졸리드 결정 형태 II임을 나타냈다.