



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0044358
(43) 공개일자 2008년05월20일

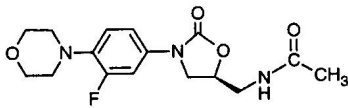
- (51) Int. Cl.
C07D 413/10 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2008-7010742(분할)
(22) 출원일자 2008년05월02일
심사청구일자 2008년05월02일
- (62) 원출원 특허 10-2007-7016678
원출원일자 2007년07월20일
심사청구일자 2007년07월20일
번역문제출일자 2008년05월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2001/000657
국제출원일자 2001년01월29일
- (87) 국제공개번호 WO 2001/57035
국제공개일자 2001년08월09일
- (30) 우선권주장
60/179,837 2000년02월02일 미국(US)
- (71) 출원인
파마시아 앤드 업존 캄파니 엘엘씨
미국 미시간주 칼라마주
- (72) 발명자
버그렌, 마이클, 에스.
미국 49002 미시건주 포티지 로스트 파인 웨이 3285
- (74) 대리인
김영, 장수길

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 리네졸리드 결정 형태 II

(57) 요약

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



특허청구의 범위

청구항 1

16.79의 2-세타각 (°)에서 나타나는 주 피크 및 14.23 및 22.39의 2-세타각 (°)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".

명세서

발명의 상세한 설명

기술분야

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

배경 기술

<2> 관련 기술의 설명

<3> 미국 특허 제5,688,792호는 항세균제 리네졸리드 및 그의 제조 방법을 개시하고 있다. 위 특허의 실시예 5에는 제조된 리네졸리드의 용점이 181.5 내지 182.5 °C라고 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, 용점은 181.5 내지 182.5 °C"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 용점 또는 IR 스펙트럼이 기술되어 있지 않다.

<6> 미국 특허 제5,837,870호 (PCT/US97/03458의 국제 공개 W0 97/37980)는 리네졸리드의 제조 방법을 개시하고 있다. 리네졸리드는 위 특허의 실시예 18에 기재되어 있는데, 이 실시예 18에는 제조된 리네졸리드의 용점 또는 IR 스펙트럼이 기술되어 있지 않다.

<7> PCT/US98/20934의 국제 공개 W0 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 용점 또는 IR 스펙트럼이 기술되어 있지 않다.

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

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

<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-궤타각(°)	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⁻¹의 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 °C 미만의 온도에서 용매 또는 용매 혼합물 중에서 거울상 이성질체 순도 98% 초과인 (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]아세트아미드의 결정 "형태 II"의 제조 방법에 관한 것이다.

과제 해결수단

<17> 리네졸리드 (S)-N-[[3-[3-플루오로-4-(4-모르폴리닐)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드는 공지된 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 용점이 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 바람직하게는 99.5%이다. 결정 "형태 II"를 형성하는 데, 사용되는 거울상 이성질체 순도 98% 초과인 리네졸리드는 용액 또는 고상물일 수 있다. 고상물 또는 용액인 리네졸리드 출발 물질을 물, 아세트니트릴, 클로로포름, 염화메틸렌, 톨루엔, 및 화학식 R₁-OH, 화학식 R₁-CO-R₂, 화학식 R₁-CO-O-R₂ 또는 화학식 R₁-O-R₂ (식 중, R₁은 C₁-C₆ 알킬이고, R₂는 1개 내지 3개의 R₁로 치환된 페닐 또는 C₁-C₆ 알킬이다)의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 용매와 혼합한다. 물, 에틸 아세테이트, 메탄올, 에탄올, 프로판올, i-프로판올, 부탄올, 아세트니트

릴, 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 °C 미만에서 교반한다. 리네졸리드는 용매의 비등점 주변 온도에서 에틸 아세테이트 중에 용해시키는 것이 바람직하다. 이 혼합물을 약 70 °C로 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 °C에서 교반하는 것이 바람직하다. 약 55 °C에서 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 °C 미만에서 가장 안정한 형태이다. 리네졸리드의 R 거울상 이성질체를 0.2% 포함하는 출발 물질을 사용하여, 85 °C 미만에서도 형태 I의 고상물로서 결정화되는 경향이 있는 2종의 거울상 이성질체의 유사라세미체 고상물 용액의 형성을 최소화하거나 또는 제거하는 것이 바람직하다.

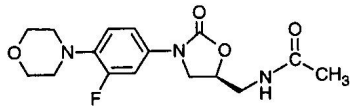
<24> 리네졸리드가 항세균제로서 유용한 것은 당업자에게 잘 알려져 있다(예, 미국 특허 제5,688,792호 참조).

<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 관점으로 부터 환자에게 허용되고, 물리학적/화학적 관점으로 부터 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 C₁-C₆ 알킬은 탄소 원자수 1 내지 6의 알킬 및 존재하는 경우, 그의 이성질체를 의미한다.

효 과

<36> 본 발명은 항세균제로서 유용한, 공지 화합물인 리네졸리드의 신규 결정 형태 (하기 화학식의 형태 II)를 제공한다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

<37> <실시예>

<38> 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 방법으로도 상술한 개시 내용을 제한해서는 안된다. 당업자라면 하기 방법으로부터 반응물과 반응 조건 및 기술 모두에 관한 적절한 변형을 즉시 인식할 것이다.

<39> 실시예 1

<40> 리네졸리드의 결정 형태 II의 제조

<41> 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 °C로 가열하였다. 리네졸리드를 완전히 용해시키고, 혼합물을 추가 10 분 동안 교반하였다. 온도를 플라스크 중에서 55 °C로 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 °C에서 유지하며 90 분 동안 혼합하였다. 이어서, 혼합물을 교반하면서 약 23 °C로 냉각시켰다. 고상물을 소결 유리 깔대기를 사용하여 진공 여과로 단리하여 결정 형태의 리네졸리드를 수득하였다. 분말 X선 회절에 의한 분석은 고상물이 리네졸리드 결정 형태 II임을 나타냈다.