



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 097**

51 Int. Cl.:  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**C07D 333/44** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03814467 .1**  
96 Fecha de presentación : **24.12.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1583761**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.10.2005**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de 5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il-metil)-2-tiofencarboxamida.**

30 Prioridad: **07.01.2003 DE 103 00 111**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**31.05.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**31.05.2011**

73 Titular/es: **BAYER SCHERING PHARMA  
AKTIENGESELLSCHAFT  
Müllerstrasse 178  
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es: **Thomas, Christian, R.**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 360 097 T3

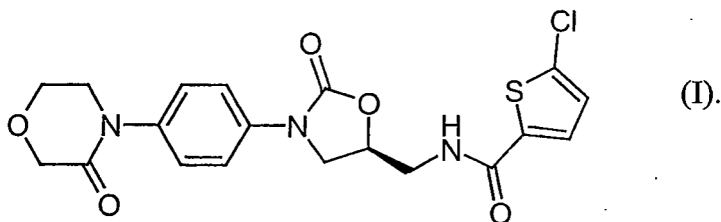
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

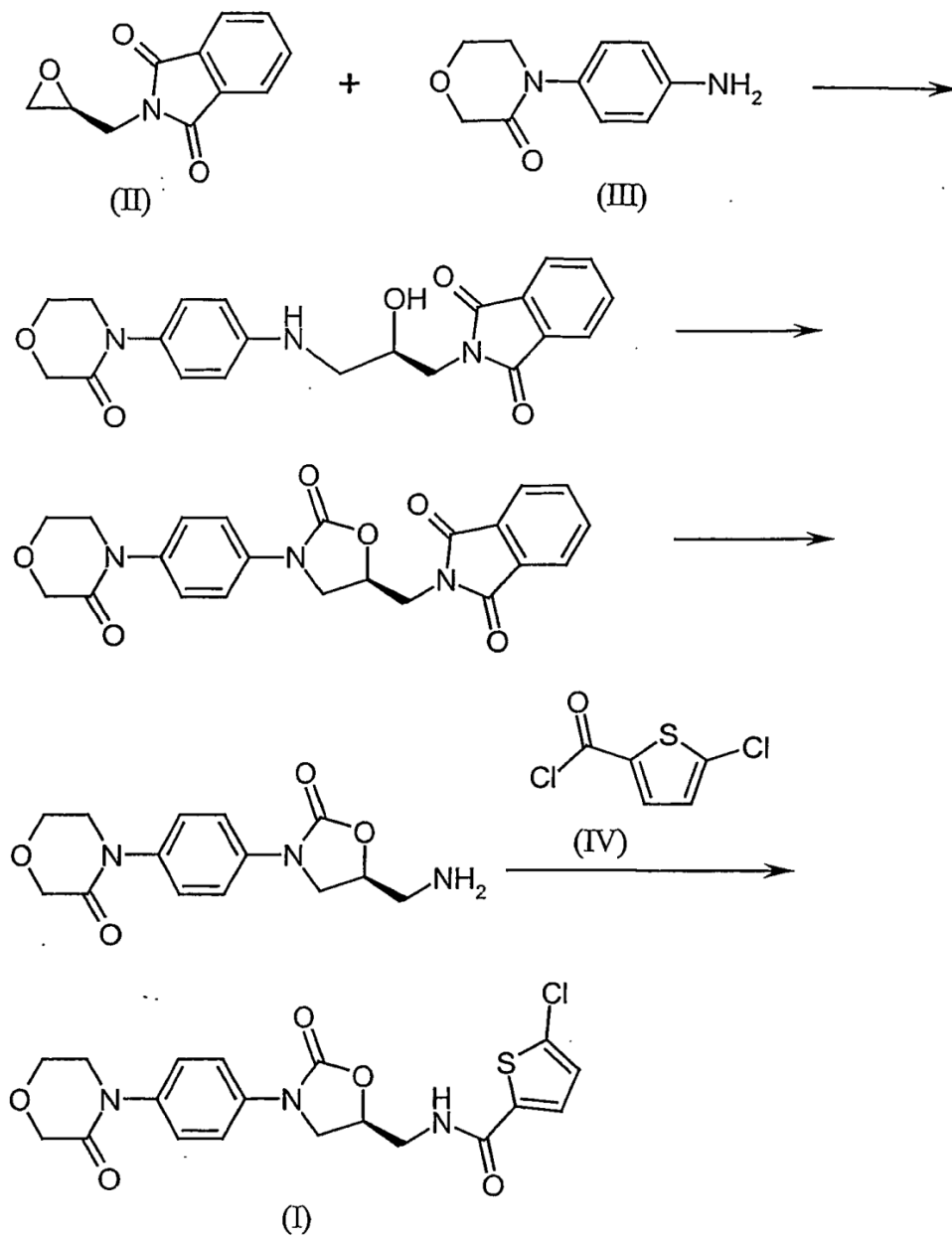
Procedimiento para la preparación de 5-cloro-*N*-((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofencarboxamida

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 5-cloro-*N*-((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofencarboxamida a partir de cloruro de 5-clorotiofen-2-carbonilo, (2*S*)-3-amino-propano-1,2-diol y 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona.

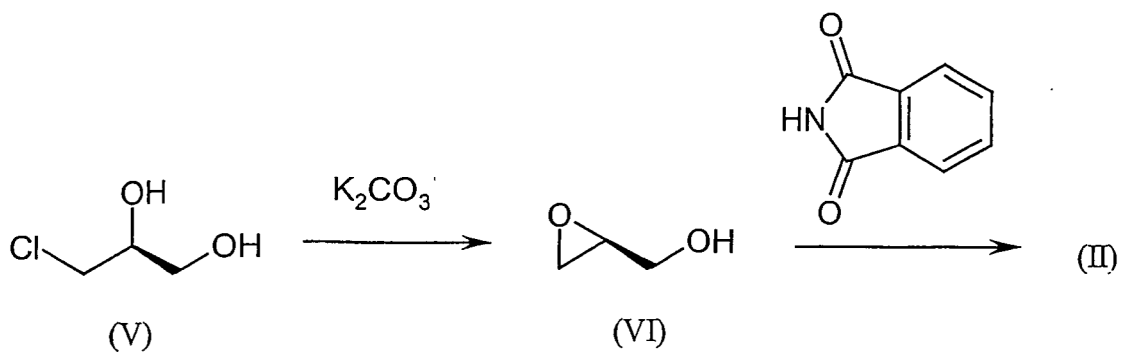
El compuesto 5-cloro-*N*-((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofencarboxamida se conoce por el documento WO-A 01/47919 y se corresponde con la fórmula (I)



- 10 El compuesto de fórmula (I) actúa de inhibidor del factor de coagulación de la sangre Xa y puede usarse como agente para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades tromboembólicas, especialmente infarto de miocardio, angina de pecho (incluida angina inestable), reoclusiones y reestenosis después de una angioplastia o derivación aortocoronaria, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias pulmonares o trombosis venosas profundas.
- 15 En el documento WO-A 01/47919 también se describe un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I) a partir de 2-[(2*S*)-2-oxiranilmetil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (II), 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona (III) y cloruro de 5-clorotiofen-2-carbonilo (IV):



La epoxifalimida (II) se prepara a este respecto mediante reacción de (2S)-1-cloropropano-2,3-diol (V) con carbonato potásico mediante la etapa del (S)-glicidol (VI) y posterior reacción de Mitsunobu con ftalimida:



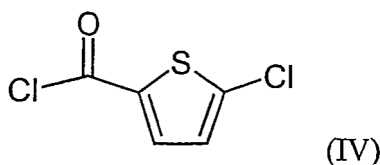
El procedimiento conocido por el documento WO-A 01/47919 presenta distintas desventajas que repercuten a escala industrial de forma especialmente desfavorable en la preparación del compuesto de fórmula (I):

5 Así, el glicidol (VI), especialmente a mayores cantidades, es sensible a la polimerización y, por tanto, no es estable durante el almacenamiento, además de tóxico y posiblemente carcinógeno. La reacción de Mitsunobu en la preparación del compuesto (II) es técnicamente costosa, ya que por una parte se produce fácilmente la racemización en lotes mayores. Por otra parte, la economía de átomos es extremadamente insatisfactoria, ya que se generan óxido de trifenilfosfina e hidrazida de diisopropilazodicarboxilato en cantidades estequiométricas como residuos. Además, el átomo de nitrógeno en el anillo de oxazolidinona de la molécula diana (I) se introduce en forma protegida con ftalimida. Pero el resto de ácido ftálico como grupo protector debe eliminarse en el posterior transcurso de la síntesis, lo que eleva el número de etapas y significa un residuo adicional.

De esto resulta el objetivo de la presente invención de proporcionar un procedimiento simplificado para la preparación del compuesto de fórmula (I) en grandes cantidades.

15 Sorprendentemente se ha encontrado ahora que el compuesto de fórmula (I) puede prepararse con rendimiento mejorado en una secuencia de reacción acortada usando sustancias de partida estables durante el almacenamiento y menos tóxicas a partir de cloruro de 5-clorotiofen-2-carbonilo (IV), clorhidrato de (2S)-3-amino-propano-1,2-diol (VII) y 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona (III). A este respecto también se evita el uso de grupos protectores, lo que reduce el número de etapas y, por tanto, acorta el tiempo de reacción.

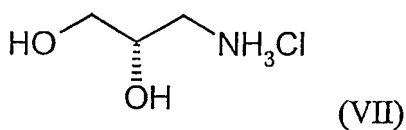
En la primera etapa del procedimiento según la invención se prepara cloruro de 5-clorotiofen-2-carbonilo (IV)



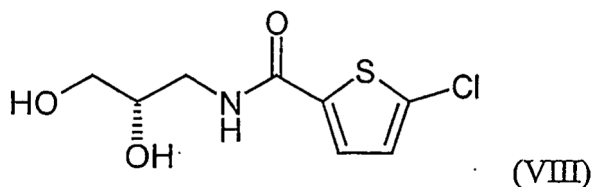
20 a partir de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico.

La preparación del compuesto (IV) puede realizarse a este respecto bajo las condiciones de reacción habituales para la preparación de cloruros de ácido carboxílico a partir de los ácidos carboxílicos correspondientes. Se prefiere la reacción de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico con cloruro de tionilo como reactivo de cloración en tolueno como disolvente.

25 En la segunda etapa del procedimiento según la invención se hace reaccionar cloruro de 5-clorotiofen-2-carbonilo (IV) con clorhidrato de (2S)-3-amino-propano-1,2-diol (VII)



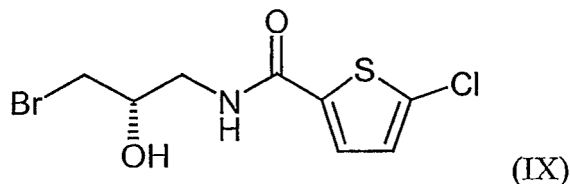
dando ((S)-2,3-dihidroxi-propil)-amida de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (VIII)



30 La reacción (IV) + (VII) -> (VIII) puede realizarse bajo las condiciones de reacción habituales para la formación de enlaces amida a partir de los cloruros de ácido carboxílico y aminas correspondientes. Se prefiere un sistema bifásico de disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y 2-metiltetrahidrofurano como disolvente orgánico. Como base libre o como sal de adición de ácido se usa (2S)-3-amino-propano-1,2-diol. Se prefiere el clorhidrato (VII) que cristaliza mejor que la base libre y, por tanto, puede manipularse bien. Para elevar el rendimiento de reacción dado el caso se usa o un exceso de amina o se añade una base auxiliar. Se prefiere la adición de 1 a 3,

preferiblemente 2, equivalentes de una base auxiliar como hidrogenocarbonato de sodio. La reacción se realiza en general en un intervalo de temperatura de 0 °C a 40 °C, preferiblemente de 5 °C a 30 °C.

En la tercera etapa del procedimiento según la invención se convierte ((S)-2,3-dihidroxi-propil)-amida de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (VIII) en ((S)-3-bromo-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (IX)

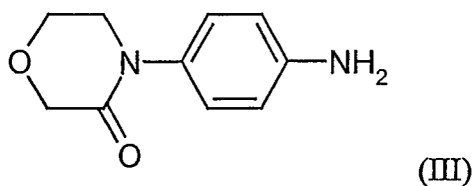


5

La reacción (VIII) -> (IX) se realiza con 1 a 5, preferiblemente 3 a 5, especialmente 4 equivalentes de una disolución de ácido bromhídrico en ácido acético, dado el caso en presencia de anhídrido de ácido acético. La temperatura de reacción se encuentra a este respecto entre 20 °C y 80 °C, preferiblemente entre 60 y 65 °C. La cantidad de metanol añadida puede variar a lo largo de un amplio intervalo, preferiblemente se usan 40 a 80 moles, especialmente 50 a 60 moles de metanol por mol (VIII). Para el procesamiento, los disolventes se separan por destilación, preferiblemente a vacío. El resto líquido de destilación restante también se neutraliza dado el caso antes de la filtración del producto.

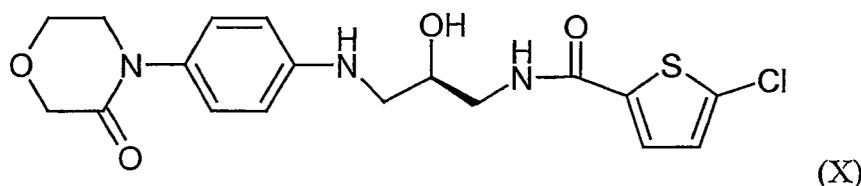
10

En la cuarta etapa del procedimiento según la invención se hace reaccionar ((S)-3-bromo-2-hidroxi-propil)-amida de ácido clorotiofen-2-carboxílico (IX) con 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona (III)



15

dando ((R)-2-hidroxi-3-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenilamino]-propil)-amida de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (X)



20

El disolvente para la reacción (IX) + (III) -> (X) puede variarse ampliamente, se prefiere tolueno. La temperatura de reacción se encuentra a este respecto entre 80 °C y 200 °C, se prefiere un intervalo entre 90 °C y 110 °C. La reacción se realiza dado el caso en presencia de una base auxiliar como, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina o colidina, se prefiere el uso de colidina. La estequiometría de la reacción y el tiempo de reacción pueden variarse a lo largo de un amplio intervalo, se prefiere una relación de compuesto (IX) con respecto a compuesto (III) con respecto a colidina de 1,2 con respecto a 1,0 con respecto a 1,0 y un tiempo de reacción de 4 a 8, especialmente de 5 a 6 horas.

25

En la quinta etapa del procedimiento según la invención se hace reaccionar ((R)-2-hidroxi-3-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenilamino]-propil)-amida de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (X) con fosgeno o un equivalente de fosgeno dando 5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofencarboxamida (I).

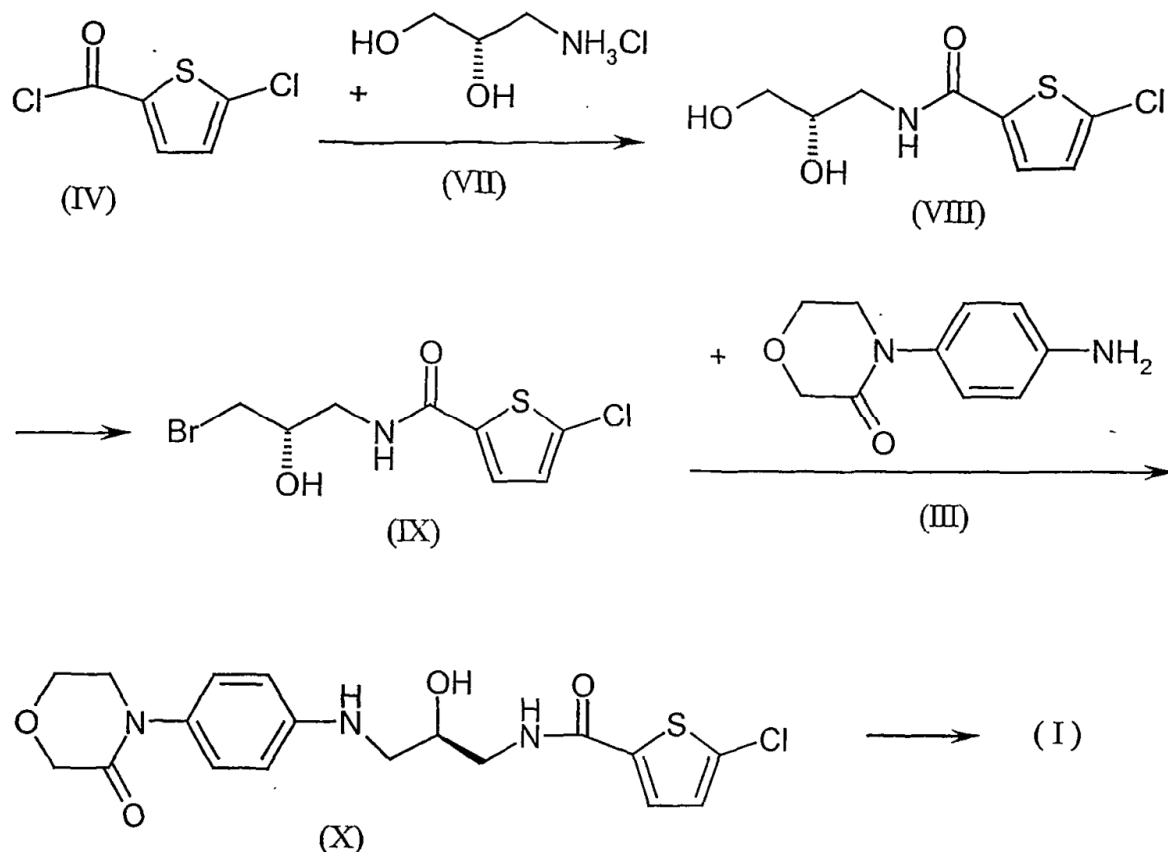
30

En la reacción (X) -> (I) se usan uno o varios equivalentes de fosgeno en presencia de disolventes inertes o mezclas de disolventes. Los equivalentes de fosgeno son, por ejemplo, sustitutos de fosgeno como di o trifosgeno o equivalentes de monóxido de carbono como, por ejemplo, N,N-carbonilbisimidazol. Se prefiere el uso de 1 a 2 equivalentes, especialmente 1,1 a 1,3 equivalentes de N,N-carbonilbisimidazol en una mezcla de disolventes de 1-metil-2-pirrolidona y tolueno. A la purificación del producto le sigue dado el caso una filtración de clarificación y/o una recristalización. La reacción se realiza en general en un intervalo de temperatura de 20 °C a 150 °C, preferiblemente

de 30 °C a 110 °C, especialmente de 75 °C a 85 °C.

Las etapas individuales del procedimiento según la invención pueden realizarse a presión normal, elevada o a reducida (por ejemplo, de 0,5 a 5 bar (0,05 a 0,5 MPa)). En general se trabaja a presión normal.

El siguiente esquema resume la síntesis:



5

La invención se explica a continuación más detalladamente mediante un ejemplo de realización preferido al que sin embargo no está limitada. Mientras que no se especifique otra cosa, todos los datos de cantidades se refieren a continuación a porcentajes en peso.

10 **Síntesis de 5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil-2-tiofencarboxamida (I)**

**1ª etapa:**

**Cloruro de 5-clorotiofen-2-carbonilo (IV)**

15 Se suspenden 53,6 g de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (que puede obtenerse comercialmente) en 344 g de tolueno y se calientan a 80 °C. A esta temperatura se añaden gota a gota 47,2 g de cloruro de tionilo durante un periodo de tiempo de 20 minutos, a continuación se agita 30 minutos a 75 a 80 °C y luego dos horas a temperatura de reflujo hasta terminar el desprendimiento de gases. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se concentra a 30 a 35 °C y una presión de 40 a 48 mbar (4,0 a 4,8 kPa) hasta un volumen de aproximadamente 200 ml. La disolución así obtenida del cloruro de ácido en tolueno se hace reaccionar directamente en la siguiente etapa.

**2ª etapa:**

20 **((S)-2,3-Dihidroxi-propil)-amida de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (VIII)**

Se disponen 461 g de hidrogenocarbonato de sodio y 350 g de clorhidrato de (2S)-3-amino-propano-1,2-diol (VII) (que puede obtenerse comercialmente) a 13 a 15 °C en 2,1 l de agua y se mezclan con 950 ml de 2-metil-tetrahidrofurano. A esta mezcla se añaden gota a gota con enfriamiento a 15 a 18 °C 535,3 g de cloruro de 5-clorotiofen-2-carbonilo (aproximadamente del 93 %) en 180 ml de tolueno durante un periodo de tiempo de dos

horas. Para el procesamiento, las fases se separan y la fase orgánica se mezcla en varias etapas con en total 1,5 l de tolueno. El producto precipitado se filtra con succión, se lava con acetato de etilo y se seca.

Rendimiento: 593,8 g; se corresponde con el 91,8 % del teórico.

Punto de fusión: 114 a 114,5 °C

5 **3ª etapa:**

**((S)-3-Bromo-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (IX)**

10 A una suspensión de 100 g de ((S)-2,3-dihidroxi-propil)-amida de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (VIII) en 250 ml de ácido acético glacial se añaden a 21 a 26 °C durante un periodo de tiempo de 30 minutos 301,7 ml de una disolución del 33 % de ácido bromhídrico en ácido acético. A continuación se añaden 40 ml de anhídrido de ácido acético y la mezcla de reacción se agita tres horas a 60 a 65 °C. A 20 a 25 °C se añaden luego durante un periodo de tiempo de 30 minutos 960 ml de metanol. La mezcla de reacción se agita 2,5 horas a reflujo y luego durante la noche a 20 a 25 °C. Para el procesamiento, los disolventes se separan por destilación a vacío a aproximadamente 95 mbar (9,5 kPa). La suspensión restante se mezcla con 50 ml de 1-butanol y 350 ml de agua. El producto precipitado se filtra con succión, se lava con agua y se seca.

15 Rendimiento: 89,8 g; se corresponde con el 70,9 % del teórico.

Punto de fusión: 120 °C

**4ª etapa:**

**{{(R)-2-Hidroxi-3-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenilamino]-propil)-amida de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (X)**

20 Se suspenden 55 g de ((S)-3-bromo-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (IX) y 29,4 g de 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona (III) (un procedimiento de preparación se describe, por ejemplo, en el documento WO-A 01/47919 en las páginas 55 a 57) a 20 a 25 °C en 500 ml de tolueno y se mezclan con 18,5 g de colidina y 10 ml de etanol. La mezcla de reacción se calienta 6 horas a 103 a 105 °C y luego se mezcla mientras está caliente con 50 ml de 1-butanol. Después de enfriarse a 30 °C, el producto de reacción precipitado se filtra con succión, se lava con tolueno y agua y se seca.

25 Rendimiento: 42,0 g; se corresponde con el 61,8 % del teórico.

Punto de fusión: 198,5 °C

**5ª etapa:**

**5-Cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofencarboxamida (I)**

30 Se suspenden 25 g de {{(R)-2-hidroxi-3-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenilamino]-propil)-amida de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (X) a 20 a 25 °C en 250 ml de tolueno y se mezclan con 37,5 ml de 1-metil-2-pirrolidona y 11,9 g de N,N-carbonildiimidazol. La mezcla de reacción se calienta 20 minutos a 80 a 83 °C y a continuación una hora a 115 °C. Después de enfriarse hasta 20 °C, el producto de reacción precipitado se filtra con succión, se lava dos veces cada una con 25 ml de agua y se seca a vacío a 60 °C.

Rendimiento: 23,7 g; se corresponde con el 91,5 % del teórico.

35 Punto de fusión: 230 °C

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de 5-cloro-*N*-(((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofencarboxamida de fórmula (I), caracterizado porque se prepara cloruro de 5-clorotiofen-2-carbonilo (IV) en una primera etapa mediante cloración de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico, éste se convierte luego en una segunda etapa con clorhidrato de (2*S*)-3-amino-propano-1,2-diol (VII) en ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico-((*S*)-2,3-dihidroxi-propil)-amida (VIII), ésta se convierte luego en una tercera etapa en ((*S*)-3-bromo-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (IX), ésta se convierte luego en una cuarta etapa en ((*R*)-2-hidroxi-3-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenilamino]-propil)-amida de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (X) mediante reacción con 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona (III) y ésta se hace reaccionar luego en una quinta etapa con fosgeno o un equivalente de fosgeno.
2. Procedimiento para la preparación de ((*R*)-2-hidroxi-3-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenilamino]-propil)-amida de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (X), caracterizado porque se hace reaccionar ((*S*)-3-bromo-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (IX) con 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona (III).
3. Procedimiento para la preparación de 5-cloro-*N*-(((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofencarboxamida de fórmula (I), caracterizado porque se prepara ((*R*)-2-hidroxi-3-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenilamino]-propil)-amida de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (X) mediante reacción de ((*S*)-3-bromo-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (IX) con 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona (III) y a continuación se hace reaccionar la ((*R*)-2-hidroxi-3-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenilamino]-propil)-amida de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (X) con fosgeno o un equivalente de fosgeno.
4. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque el equivalente de fosgeno es *N,N*-carbonildiimidazol.
5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque se usan 1,1 a 1,3 equivalentes de *N,N*-carbonildiimidazol.
6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 3 a 5, caracterizado porque la reacción tiene lugar en una mezcla de disolventes de 1-metil-2-pirrolidona y tolueno.
7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 3 a 6, caracterizado porque la ((*S*)-3-bromo-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (IX) se prepara mediante reacción de ((*S*)-2,3-dihidroxi-propil)-amida de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (VIII).
8. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque la ((*S*)-2,3-dihidroxi-propil)-amida de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (VIII) se prepara mediante reacción de cloruro de 5-clorotiofen-2-carbonilo (IV) con clorhidrato de (2*S*)-3-amino-propano-1,2-diol (VII).
9. ((*S*)-3-Bromo-2-hidroxi-propil)-amida de ácido clorotiofen-2-carboxílico de fórmula (IX)

