



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 009**

51 Int. Cl.:  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**A61K 31/5377** (2006.01)  
**A61P 7/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06792210 .4**  
96 Fecha de presentación : **22.09.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1934208**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.06.2008**

54 Título: **Nueva forma polimórfica de 5-cloro-n((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-ilmetil)-2-tiofenocarboxamida.**

30 Prioridad: **04.10.2005 DE 10 2005 047 564**  
**04.10.2005 DE 10 2005 047 563**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**27.06.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**27.06.2011**

73 Titular/es:  
**Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft**  
**Müllerstrasse 178**  
**13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es: **Grunenberg, Alfons;**  
**Lenz, Jana;**  
**Braun, Gerhard, Arnold;**  
**Keil, Birgit y**  
**Thomas, Christian, R.**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 362 009 T3

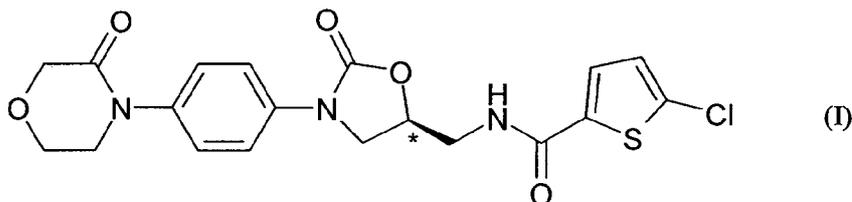
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Nueva forma polimórfica de 5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida

5 La presente invención se refiere a una nueva forma polimórfica de 5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida, procedimiento para su preparación, fármacos que contienen a ésta, así como su uso en el control de enfermedades.

El compuesto 5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida se conoce del documento WO 01/47949 y WO 2004/060887 y se corresponde con la fórmula (I):



10 El compuesto de fórmula (I) es un inhibidor de bajo peso molecular del factor Xa de coagulación de la sangre que puede aplicarse por vía oral y que puede usarse para la profilaxis, profilaxis secundaria y/o tratamiento de distintas enfermedades tromboembólicas (véase para ello el documento WO 01/47919, cuya publicación se incluye con la  
15 enfermedades tromboembólicas, especialmente de infarto de miocardio, angina de pecho (incluida angina inestable), reoclusiones y reestenosis después de una angioplastia o derivación aortocoronaria, apoplejía, ataques isquémicos transitorios, enfermedades arteriales obstructivas periféricas, embolias pulmonares o trombosis venosas profundas.

El compuesto de fórmula (I) puede prepararse como se describe en el documento WO 01/47949 y WO 2004/060887. En este sentido, el compuesto de fórmula (I) se obtiene en una modificación cristalina que a continuación se denomina modificación I. La modificación I tiene un punto de fusión de 230 °C y un difractograma de rayos X, espectro IR, espectro Raman, espectro FIR y espectro NIR característicos (tab. 1-6, fig. 1-6). Se ha encontrado  
20 ahora que la modificación I en comparación con la modificación II presenta una solubilidad inferior a un factor 4.

De manera sorprendente se descubrieron otras dos modificaciones, un hidrato, un solvato de NMP y un compuesto de inclusión con THF del compuesto de fórmula (I). El compuesto de fórmula (I) en la modificación II funde a aproximadamente 203 °C o tiene un punto de transición de aproximadamente 195 °C. Objeto de la presente invención es el compuesto de fórmula (I) en la modificación II. Mediante el uso según la invención del compuesto de  
25 fórmula (I) en la modificación II se asegura que se consigue una solubilidad más alta en comparación con la modificación conocida.

La modificación II del compuesto de fórmula (I) tiene en comparación con la modificación I un difractograma de rayos X, espectro IR, espectro NIR, espectro FIR y espectro Raman (fig. 2-6) claramente distinguibles. El compuesto de  
30 fórmula (I) en la modificación II funde a 203 °C o se transforma a aproximadamente 195 °C y con esto puede diferenciarse claramente de la modificación I (punto de fusión 230 °C).

El compuesto de fórmula (I) según la invención en la modificación II se usa en formulaciones farmacéuticas en alta pureza. Debido a motivos de estabilidad, una formulación farmacéutica contiene principalmente el compuesto de  
35 fórmula (I) en la modificación II y ninguna proporción mayor de otra forma como por ejemplo otra modificación o un solvato del compuesto de fórmula (I). El fármaco contiene preferiblemente más del 90 por ciento en peso, con especial preferencia más del 95 por ciento en peso del compuesto de fórmula (I) en la modificación II referido a la cantidad total del compuesto contenido de fórmula (I).

Otro objeto de la presente invención es el uso del compuesto de fórmula (I) en la modificación II para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, preferiblemente de enfermedades tromboembólicas y/o complicaciones tromboembólicas.

40 En el sentido de la presente invención, entre las "enfermedades tromboembólicas" figuran especialmente enfermedades como infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMEST) y sin elevación del segmento ST (sin IMEST), angina de pecho estable, angina de pecho inestable, reoclusiones y reestenosis después de intervenciones coronarias como angioplastia o derivación aortocoronaria, enfermedades arteriales obstructivas periféricas, embolias pulmonares, trombosis venosas profundas y trombosis de la vena renal, ataques isquémicos  
45 transitorios, así como apoplejía trombótica y tromboembólica.

Por tanto, el compuesto según la invención también es adecuado para la prevención y el tratamiento de tromboembolias cardiogénicas, como por ejemplo isquemias cerebrales, ataque de apoplejía y tromboembolias e isquemias sistémicas, en pacientes con arritmias cardíacas agudas, intermitentes o persistentes, como por ejemplo fibrilación auricular y aquellos que se someten a una cardioversión, además de en pacientes con enfermedades de  
50 las válvulas cardíacas o con válvulas cardíacas artificiales. Además, el compuesto según la invención es adecuado para el tratamiento de coagulación intravascular diseminada (CID).

Además, las complicaciones tromboembólicas aparecen en anemias hemolíticas microangiopáticas, circulaciones sanguíneas extracorporales, como hemodiálisis, así como prótesis de válvulas cardíacas.

Además, el compuesto según la invención también se considera para la profilaxis y/o el tratamiento de

5 enfermedades vasculares ateroscleróticas y enfermedades inflamatorias tales como enfermedades reumáticas del aparato locomotor, y además para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedad de Alzheimer. Además, el compuesto según la invención puede usarse para la inhibición del crecimiento tumoral y de la formación de metástasis, en microangiopatías, degeneración macular asociada a la edad, retinopatía diabética, nefropatía diabética y otras enfermedades microvasculares, así como para la prevención y el tratamiento de complicaciones tromboembólicas, como por ejemplo tromboembolias venosas, en pacientes con tumores, especialmente aquellos que se someten a intervenciones quirúrgicas mayores o a una quimioterapia o radioterapia.

10 Además, el compuesto según la invención también puede usarse para evitar la coagulación *ex vivo*, por ejemplo para conservar hemoderivados y productos de plasma, para limpiar/tratar previamente catéteres y otros medios y aparatos médicos auxiliares, para el recubrimiento de superficies sintéticas de medios y aparatos médicos auxiliares usados *in vivo* o *ex vivo* o en muestras biológicas que contienen el factor Xa.

Otro objeto de la presente invención es el uso del compuesto según la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de las enfermedades previamente mencionadas.

15 Otro objeto de la presente invención es el uso del compuesto según la invención para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de las enfermedades previamente mencionadas.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de las enfermedades previamente mencionadas, con uso de una cantidad de acción anticoaguladora eficaz del compuesto según la invención.

20 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para evitar la coagulación sanguínea *in vitro*, especialmente en hemoderivados o muestras biológicas que contienen el factor Xa, que se caracteriza porque se añade una cantidad de acción anticoaguladora eficaz del compuesto según la invención.

25 Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen el compuesto según la invención y uno o varios principios activos, especialmente para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades previamente mencionadas. Como principios activos de combinación adecuados son de mencionar a modo de ejemplo y preferiblemente:

- Agentes hiporredutores, especialmente inhibidores de la HMG-CoA (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A)-reductasa;
- 30 • Agentes terapéuticos coronarios/vasodilatadores, especialmente inhibidores de ACE (enzima convertidora de angiotensina); antagonistas del receptor AII (angiotensina II); antagonistas de los  $\beta$ -adrenocceptores; antagonistas de los alfa-1-adrenocceptores; diuréticos; bloqueadores de los canales de calcio; sustancias que producen un aumento de guanosinmonofosfato cíclico (GMPc), como por ejemplo estimulantes de la guanilatociclasa soluble;
- 35 • Activadores de plasminógeno (trombolíticos/fibrinolíticos) y los compuestos que aumentan la trombólisis/fibrinólisis como inhibidores del inhibidor del activador del plasminógeno (inhibidores del PAI) o inhibidores del inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (inhibidores de TAFI);
- Sustancias de acción anticoaguladora eficaces (anticoagulantes);
- Sustancias inhibidoras de la agregación plaquetaria (inhibidores de la agregación plaquetaria, inhibidoras de la agregación trombocítica);
- 40 • así como antagonistas de los receptores de fibrinógeno (antagonistas de glucoproteína IIb/IIIa).

Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen el compuesto según la invención, normalmente junto con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, así como su uso para los fines previamente mencionados.

45 El compuesto según la invención puede actuar sistémica y/o localmente. Para este fin pueden administrarse de un modo adecuado, como por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntiva, ótica o como injerto o prótesis.

Para estas vías de administración, el compuesto según la invención puede administrarse en formas de administración adecuadas.

50 Para la administración por vía oral son adecuados según el estado de la técnica formas de administración eficaces que liberan rápidamente y/o de forma modificada el compuesto según la invención, que contienen el compuesto de fórmula (I) en la modificación II o en la forma amorfa, como por ejemplo comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o que se disuelven de forma retardada o insolubles que controlan la liberación del compuesto según la invención), comprimidos que se descomponen rápidamente en la cavidad bucal o películas/oblas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, gránulos, agregados, polvos, suspensiones o aerosoles.

60 La administración parenteral puede realizarse evitando una etapa de resorción (por ejemplo por vía intravenosa, intraarterial, intracardíaca, intraespinal o intralumbar) o con inserción de una resorción (por ejemplo por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuadas como formas de administración, entre otras, preparados para inyección e infusión en forma de suspensiones, liofilizados o polvos estériles.

5 Para las otras vías de administración son adecuadas, por ejemplo, formas farmacéuticas para inhalación (entre otras inhaladores de polvo, nebulizadores), comprimidos que deben administrarse por vía lingual, sublingual o bucal, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparados para el oído o los ojos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leche, pastas, espumas, polvos para dispersar, injertos o prótesis.

Se prefieren la administración por vía oral o parenteral, especialmente la administración por vía oral.

10 El compuesto según la invención puede convertirse en las formas de administración indicadas. Esto puede producirse de una manera conocida en sí mediante mezcla con coadyuvantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados. Entre estos coadyuvantes figuran, entre otros, excipientes (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulgentes y agentes dispersantes o reticulantes (por ejemplo dodecilsulfato sódico, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizantes (por ejemplo antioxidantes como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos como por ejemplo óxidos de hierro) y correctores del sabor y/o el olor.

15 En general, ha resultado ser ventajoso administrar para la aplicación parenteral cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para lograr los resultados deseados. Para la administración por vía oral, la dosificación asciende a de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y de manera muy especialmente preferida de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

20 No obstante, dado el caso puede ser necesario desviarse de las cantidades mencionadas y concretamente en función del peso corporal, vía de administración, reacción individual al principio activo, tipo de preparado y momento o intervalo en el que tiene lugar la administración. Entonces, en algunos casos puede ser suficiente arreglárselas con menos de la cantidad mínima previamente mencionada, mientras que en otros casos debe superarse el límite superior mencionado. En caso de administración de mayores cantidades puede ser recomendable repartir éstas en varias administraciones únicas durante el día.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I) en la modificación II disolviendo el compuesto de fórmula (I) en la modificación I en un disolvente inerte y precipitando el principio activo mediante adición de un agente precipitante a una temperatura entre 0 °C y 80 °C, preferiblemente de 20 a 25 °C. El precipitado se aísla y se seca. Así se obtiene el compuesto de fórmula (I) en la modificación II.

30 También es objeto de la invención un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I) en la modificación II disolviendo el compuesto de fórmula (I) en la modificación I en un disolvente inerte y almacenando, preferiblemente a alta temperatura, especialmente a una temperatura de 30 °C hasta la temperatura de reflujo del disolvente, hasta evaporación completa del disolvente y recristalización del principio activo. Así se obtiene el compuesto de fórmula (I) en la modificación II.

35 También es objeto de la invención un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I) en la modificación II suspendiendo el compuesto de fórmula (I) en la forma amorfa en un disolvente inerte anhidro y removiendo o agitando hasta conseguir el grado de conversión deseado, especialmente hasta la conversión cuantitativa, en la modificación II. El cristal obtenido se aísla y se seca. Así se obtiene el compuesto de fórmula (I) en la modificación II.

40 Como disolventes inertes son adecuados alcoholes inferiores como por ejemplo metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol, sec-butanol, iso-butanol, 1-pentanol, o cetonas como acetona, o alcanos como n-pentano, ciclopentano, n-hexano, ciclohexano, o tetrahidrofurano, o acetonitrilo, o tolueno, o acetato de etilo o 1,4-dioxano, o mezclas de los disolventes mencionados, o mezclas de los disolventes mencionados con agua. Se prefieren acetona, tetrahidrofurano, 1-pentanol o mezclas de los disolventes mencionados. Como agentes precipitantes son adecuados disolventes anhidros inertes en los que el principio activo es difícilmente soluble, como por ejemplo, n-heptano, ciclohexano o tolueno. Se prefiere n-heptano.

45 El compuesto de fórmula (I) en la modificación II se prepara preferiblemente disolviendo el compuesto de fórmula (I) en la modificación I en acetona o tetrahidrofurano y precipitando el principio activo mediante adición de n-heptano a una temperatura entre 0 y 80 °C, preferiblemente a una temperatura de 20 a 25 °C. El precipitado se aísla y se seca. Así se obtiene el compuesto de fórmula (I) en la modificación II.

50 El compuesto de fórmula (I) también se prepara preferiblemente en la modificación II disolviendo el compuesto de fórmula (I) en la modificación I en 1,4-dioxano y almacenando a alta temperatura, especialmente a una temperatura de 30 °C hasta la temperatura de reflujo del disolvente, por ejemplo 50 °C, hasta evaporación completa del disolvente y recristalización del principio activo. Así se obtiene el compuesto de fórmula (I) en la modificación II.

55 El compuesto de fórmula (I) en la modificación II también se prepara preferiblemente suspendiendo el compuesto de fórmula (I) en la forma amorfa en un disolvente anhidro inerte y removiendo o agitando hasta conseguir el grado de conversión deseado en la modificación II a una temperatura de 20 a 25 °C. El cristal obtenido se aísla y se seca. Así se obtiene el compuesto de fórmula (I) en la modificación II.

60 Los datos de porcentajes en las siguientes pruebas y ejemplos son, siempre y cuando no se indique lo contrario, porcentajes en peso; partes son partes en peso. Las relaciones de disolventes, relaciones de dilución y datos de concentración de disoluciones líquido/líquido se refieren respectivamente al volumen.

### **Ejemplos de realización**

Los termogramas se obtuvieron usando un calorímetro diferencial de barrido DSC 7 o Pyris-1 y analizador termogravimétrico TGA 7 de la empresa Perkin-Elmer. Los difractogramas de rayos X se registraron en un

difractómetro de transmisión Stoe. Los espectros IR, FIR, NIR y Raman se grabaron con espectrómetros IR de Fourier IFS 66v (IR, FIR), IFS 28/N (NIR) y RFS 100 (Raman) de la empresa Bruker.

**Ejemplo 1: 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida en la modificación I**

5 La preparación de la modificación I del compuesto del título se describe en los documentos WO 01/47949 y WO 2004/060887.

**Ejemplo 2: Preparación de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida en la modificación II**

**Ejemplo 2.1**

10 Se suspendieron 208 g ácido clorotiofenocarboxílico en 1100 ml de tolueno y se calentaron hasta 75 a 80 °C. A esta temperatura se añadieron gota a gota en el plazo de 2 h 112 ml de cloruro de tionilo. La disolución de reacción formada se agitó otras 2 h hasta finalizar el desprendimiento de gases. En esto, la temperatura interna se aumentó en etapas de 5 °C hasta 100-110 °C. La mezcla se enfrió y la disolución del cloruro de ácido se concentró en el rotavapor.

15 Se suspendieron 350 g de clorhidrato de oxamina en 2450 ml de NMP, se mezclaron con 385 ml de trietilamina y se agitaron 15 min. La mezcla se enfrió hasta 10 °C, se mezcló con la disolución del cloruro de ácido y 70 ml de tolueno y se agitó. A esta suspensión se añadieron 350 ml de agua del grifo y se calentó hasta 82 °C. Después de la filtración, el principio activo se precipitó con 3,5 l de agua y se agitó 2 h. Secado a 70 °C al vacío.

**Ejemplo 2.2**

20 Se disolvieron en caliente aproximadamente 200 mg de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida en la modificación I en aproximadamente 80 ml de tetrahidrofurano. La disolución se filtró y se dividió en dos. Una mitad se mezcló a temperatura ambiente con n-heptano hasta que precipitó el principio activo. El residuo se eliminó por filtración y se secó a temperatura ambiente. Se analizó mediante refractometría de rayos X y se correspondió con el compuesto del título en la modificación II.

25 **Ejemplo 2.3**

Se disolvieron en caliente aproximadamente 200 mg de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida en la modificación I en aproximadamente 40 ml de 1-pentanol. La disolución se filtró y se dividió en dos. Una mitad se mezcló con n-heptano hasta que precipitó el principio activo. El residuo se eliminó por filtración y se secó a temperatura ambiente. Se analizó mediante refractometría de rayos X y se correspondió con el compuesto del título en la modificación II.

**Ejemplo 2.4**

35 Se disolvieron en caliente aproximadamente 200 mg de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida en la modificación I en aproximadamente 40 ml de 1,4-dioxano. La disolución se filtró y se dividió en dos. Una mitad se almacenó a 50 °C en una estufa de secado hasta que se evaporó el disolvente. El residuo se analizó mediante refractometría de rayos X y se correspondió con el compuesto del título en la modificación II.

**Ejemplo 2.5**

40 Se suspendieron aproximadamente 50 mg de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida en la forma amorfa, preparada mediante fusión en el banco de calor de Kofler a aproximadamente 240 °C y posterior enfriamiento brusco hasta temperatura ambiente, en aproximadamente 2 ml de etanol y se agitaron 0,5 h a 25 °C. El cristal se aisló y se secó. El residuo se analizó mediante refractometría de rayos X y se correspondió con el compuesto del título en la modificación II.

**Ejemplo 2.6**

45 Se disolvieron en caliente aproximadamente 100 mg de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida en la modificación I en aproximadamente 50 ml de acetona. La disolución se filtró y se mezcló en un baño con hielo con n-heptano hasta que precipitó el principio activo. El residuo se eliminó por filtración y se secó a temperatura ambiente. Se analizó mediante refractometría de rayos X y se correspondió con el compuesto del título en la modificación II.

50 Tabla 1: Calorimetría de barrido diferencial y termogravimetría

	Modificación I	Modificación II
Punto de fusión [° C]	230	203
Punto de transición [° C]	-	aprox. 192
Pérdida de masa [% en peso]	0,1	0,1

Tabla 2: Difractometría de rayos X

Reflejos	
Modificación I	Modificación II
[2 theta]	[2 theta]
8,9	12,8
12,0	17,7
14,3	18,1
16,5	18,4
17,4	19,0
18,1	19,9
19,5	20,8
19,9	21,6
21,7	22,1
22,5	22,9
23,4	24,1
24,1	26,1
24,5	26,4
24,7	26,6
25,6	27,2
26,4	27,5
26,7	28,8
30,0	29,8
30,1	31,0
31,8	31,6
	32,9

Tabla 3: espectroscopía IR

5

Máximos de pico	
Modificación I	Modificación II
[cm <sup>-1</sup> ]	[cm <sup>-1</sup> ]

564	552
686	598
708	692
746	713
757	725
830	756
846	809
920	825
991	833
1011	924
1056	994
1077	1067
1120	1085
1146	1097
1163	1121
1219	1146
1286	1232
1307	1285
1323	1310
1341	1328
1374	1345
1411	1415
1429	1431
1470	1473
1486	1523
1517	1554
1546	1631
1605	1648
1646	1663
1669	1723
1737	1745
2867	3341
2895	
2936	
2976	
3354	
1325	995
1343	1086
1428	1119

1473	1149
1485	1196
1548	1227
1605	1248
1638	1282
1664	1310
1722	1330
2899	1432
2944	1474
2983	1556
3074	1608
	1631
	1648
	1722
	2885
	2938
	2989
	3077
	3091

Tabla 5: espectroscopía FIR

Máximos de pico	
Modificación I [cm <sup>-1</sup> ]	Modificación II [cm <sup>-1</sup> ]
82	83
97	96
138	126
169	146
179	159
210	190
226	213
247	244
272	279
283	293
298	304
303	344
350	363
394	401
417	416

438	437
458	456
475	484
484	

Tabla 6: espectroscopía NIR

Máximos de pico	
Modificación I [cm <sup>-1</sup> ]	Modificación II [cm <sup>-1</sup> ]
4082	4086
4142	4228
4170	4418
4228	4457
4299	4634
4376	4905
4429	5846
4479	5911
4633	6026
4791	6081
4877	6582
4907	
5081	
5760	
5885	
6002	
6441	
6564	
8473	
8833	

5 **Ejemplo 3: Preparación de 5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida en forma amorfa**

**Ejemplo 3.1**

10 Se fundieron aproximadamente 50 mg de 5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida en la modificación I en el banco de calor de Kofler a aproximadamente 240 °C y a continuación se llevó hasta temperatura ambiente mediante enfriamiento brusco. El principio activo se analizó mediante refractometría de rayos X y estaba en la forma amorfa.

**Ejemplo 3.2**

15 Se fundieron aproximadamente 3 g de 5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida en la modificación I en la estufa de secado a aproximadamente 250 °C y a continuación se llevaron hasta temperatura ambiente mediante enfriamiento brusco. El principio activo se analizó mediante refractometría de rayos X y estaba en la forma amorfa.

Tab. 7: Calorimetría diferencial de barrido y termogravimetría (forma amorfa)

Temperatura de transición vítrea: aproximadamente 83 °C

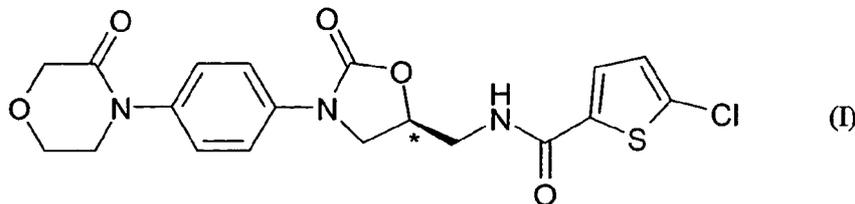
Tab. 8: Espectroscopía (forma amorfa)

Picos máximos			
IR [cm <sup>-1</sup> ]	Raman [cm <sup>-1</sup> ]	FIR [cm <sup>-1</sup> ]	NIR [cm <sup>-1</sup> ]
467	486	91	4006
512	642	97	4081
550	673	137	4224
595	711	169	4307
613	742	246	4403
643	781	272	4634
689	923	297	4875
709	965	248	5193
725	1016	393	5865
750	1078	416	6017
810	1126	438	6073
834	1224	456	6696
864	1243	474	7028
921	1290	474	8452
995	1326		8873
1015	1428		
1026	1479		
1058	1548		
1083	1607		
1126	1642		
1161	2158		
1222	2975		
1288	3090		
1312			
1325			
1380			
1407			
1428			
1480			
1516			
1549			
1607			
1647			

1753			
2126			
2869			
2933			
2967			
3084			
3317			

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



5 en la modificación II que presenta en el espectrograma de NIR máximos de pico en 4086, 4228, 4418, 4457, 4634, 4905, 5846, 5911, 6026, 6081 y 6582.

10 2. Procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en la modificación II que presenta en el espectrograma de NIR máximos de pico en 4086, 4228, 4418, 4457, 4634, 4905, 5846, 5911, 6026, 6081 y 6582, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en la modificación I que presenta en el espectrograma de NIR máximos de pico en 4082, 4142, 4170, 4228, 4299, 4376, 4429, 4479, 4633, 4791, 4877, 4907, 5081, 5760, 5885, 6002, 6441, 6564, 8473 y 8833, se disuelve en metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol, sec-butanol, iso-butanol, 1-pentanol, o acetona, o n-pentano, ciclopentano, n-hexano o tetrahidrofurano, o acetonitrilo, o acetato de etilo, o 1,4-dioxano, o una mezcla de los disolventes citados, o una mezcla de los disolventes citados con agua y el compuesto se precipita con adición de n-heptano, ciclohexano o tolueno.

15 3. Procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en la modificación II que presenta en el espectrograma de NIR máximos de pico en 4086, 4228, 4418, 4457, 4634, 4905, 5846, 5911, 6026, 6081 y 6582, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 se suspende en la forma amorfa en n-heptano, ciclohexano o tolueno y la suspensión se agita o sacude hasta la transformación cuantitativa en la modificación II.

20 4. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en la modificación II que presenta en el espectrograma de NIR máximos de pico en 4086, 4228, 4418, 4457, 4634, 4905, 5846, 5911, 6026, 6081 y 6582, para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

25 5. Uso del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en la modificación II que presenta en el espectrograma de NIR máximos de pico en 4086, 4228, 4418, 4457, 4634, 4905, 5846, 5911, 6026, 6081 y 6582, para preparar un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades tromboembólicas.

6. Uso del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en la modificación II que presenta en el espectrograma de NIR máximos de pico en 4086, 4228, 4418, 4457, 4634, 4905, 5846, 5911, 6026, 6081 y 6582, para evitar la coagulación de la sangre in vitro.

30 7. Fármaco que contiene el compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en la modificación II que presenta en el espectrograma de NIR máximos de pico en 4086, 4228, 4418, 4457, 4634, 4905, 5846, 5911, 6026, 6081 y 6582, en combinación con un coadyuvante inerte no tóxico farmacéuticamente adecuado.

8. Fármaco que contiene el compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en la modificación II que presenta en el espectrograma de NIR máximos de pico en 4086, 4228, 4418, 4457, 4634, 4905, 5846, 5911, 6026, 6081 y 6582, en combinación con otro principio activo.

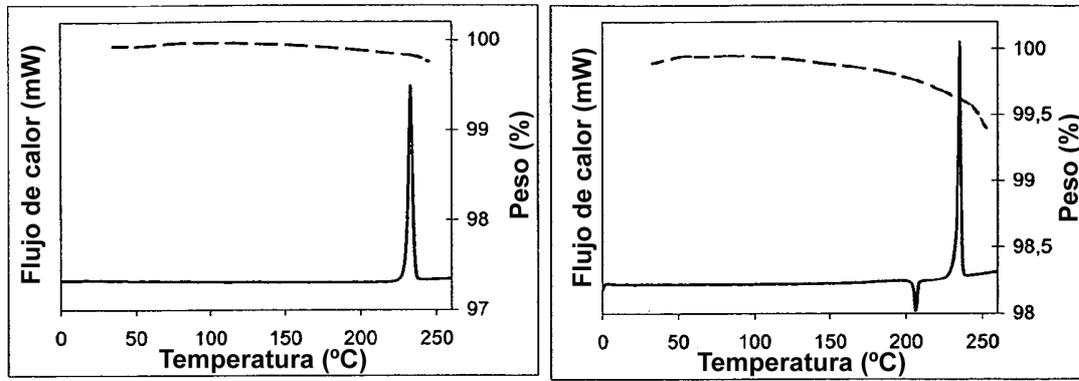
35 9. Fármaco según la reivindicación 7 u 8 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades tromboembólicas.

10. Procedimiento para evitar la coagulación de la sangre in vitro, caracterizado porque se añade una cantidad de acción anticoaguladora eficaz del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en la modificación II que presenta en el espectrograma de NIR máximos de pico en 4086, 4228, 4418, 4457, 4634, 4905, 5846, 5911, 6026, 6081 y 6582.

40

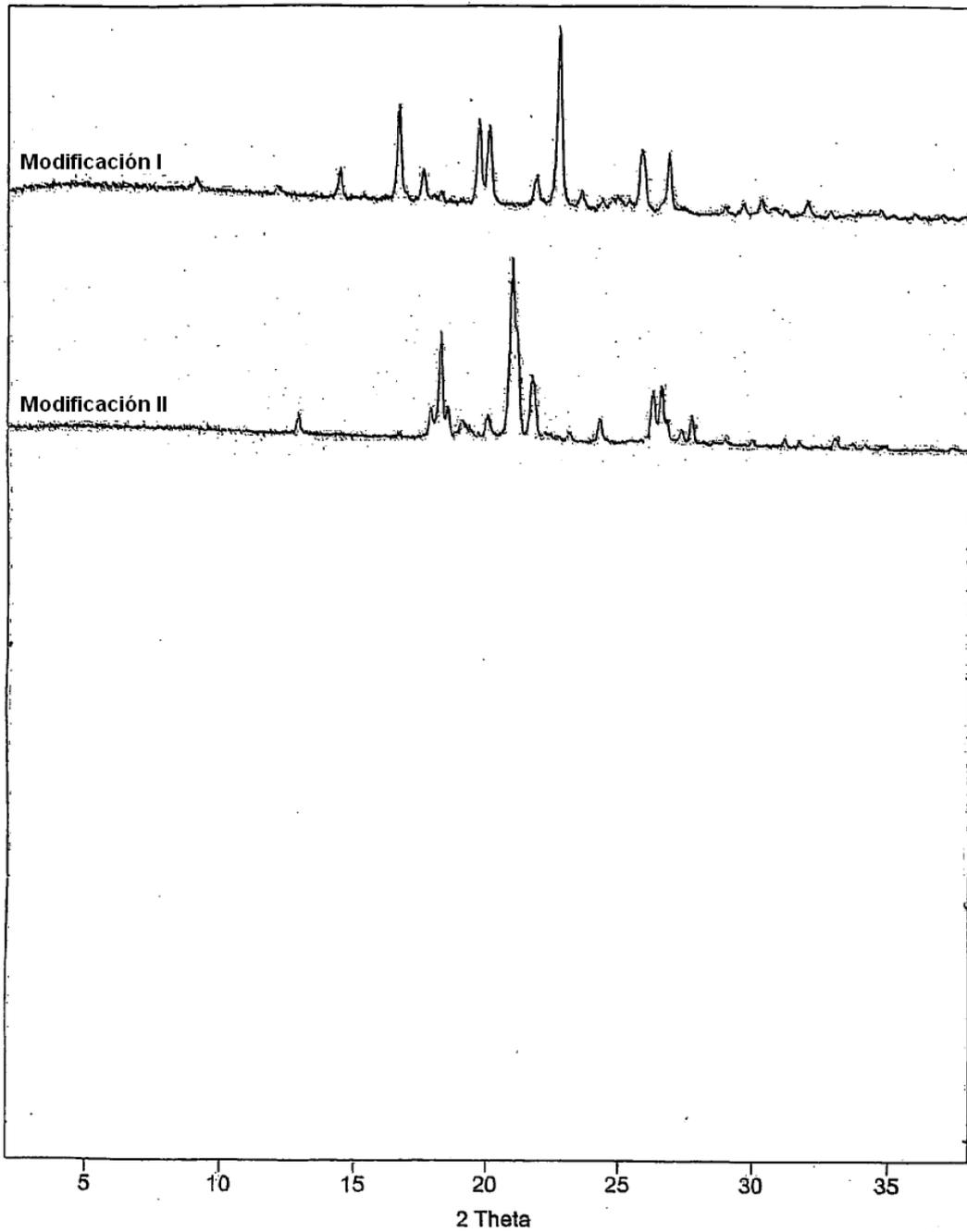
**Figura 1**

Termogramas de DSC (línea continua) y de TGA (línea discontinua)

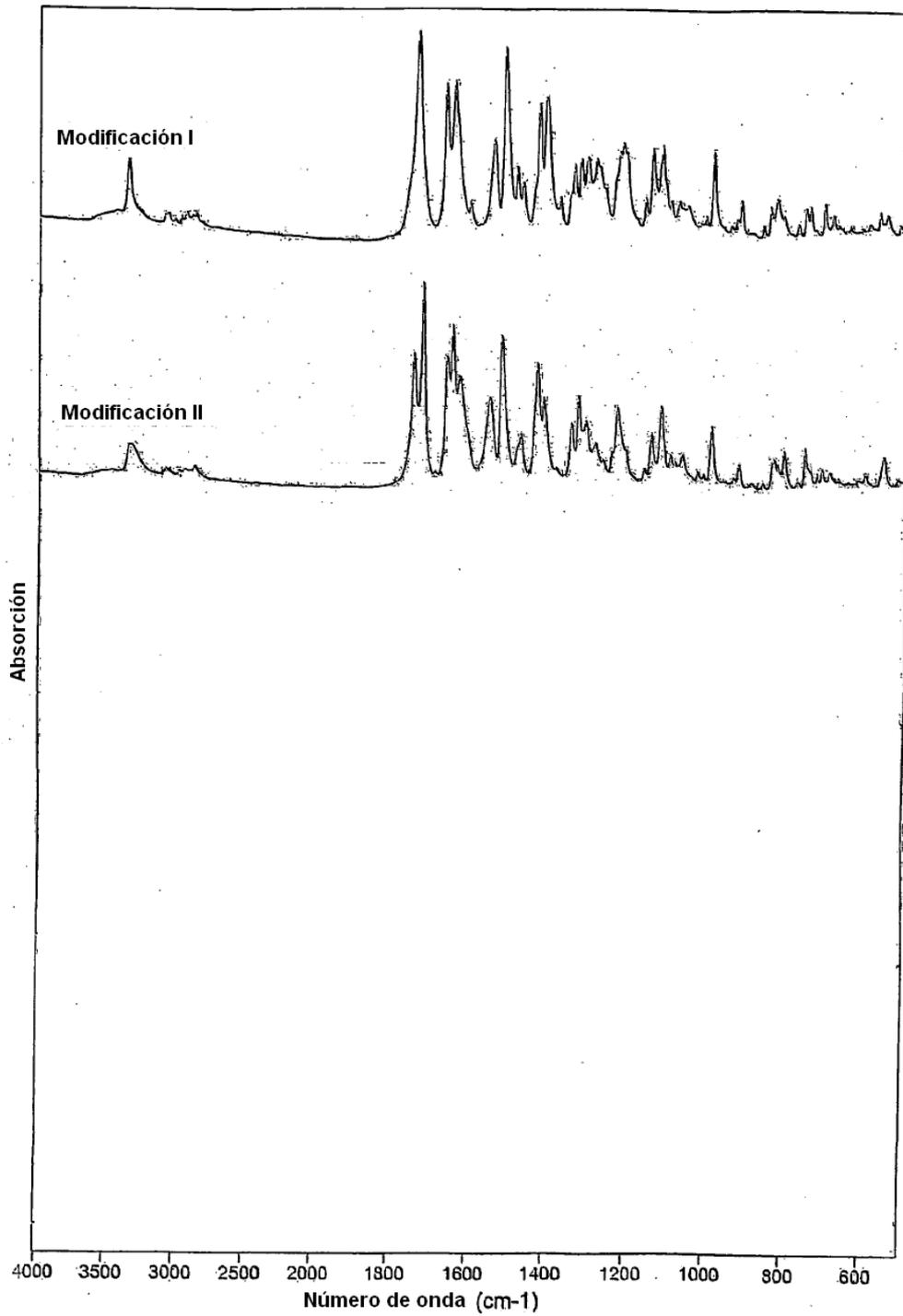


**Figura 2**

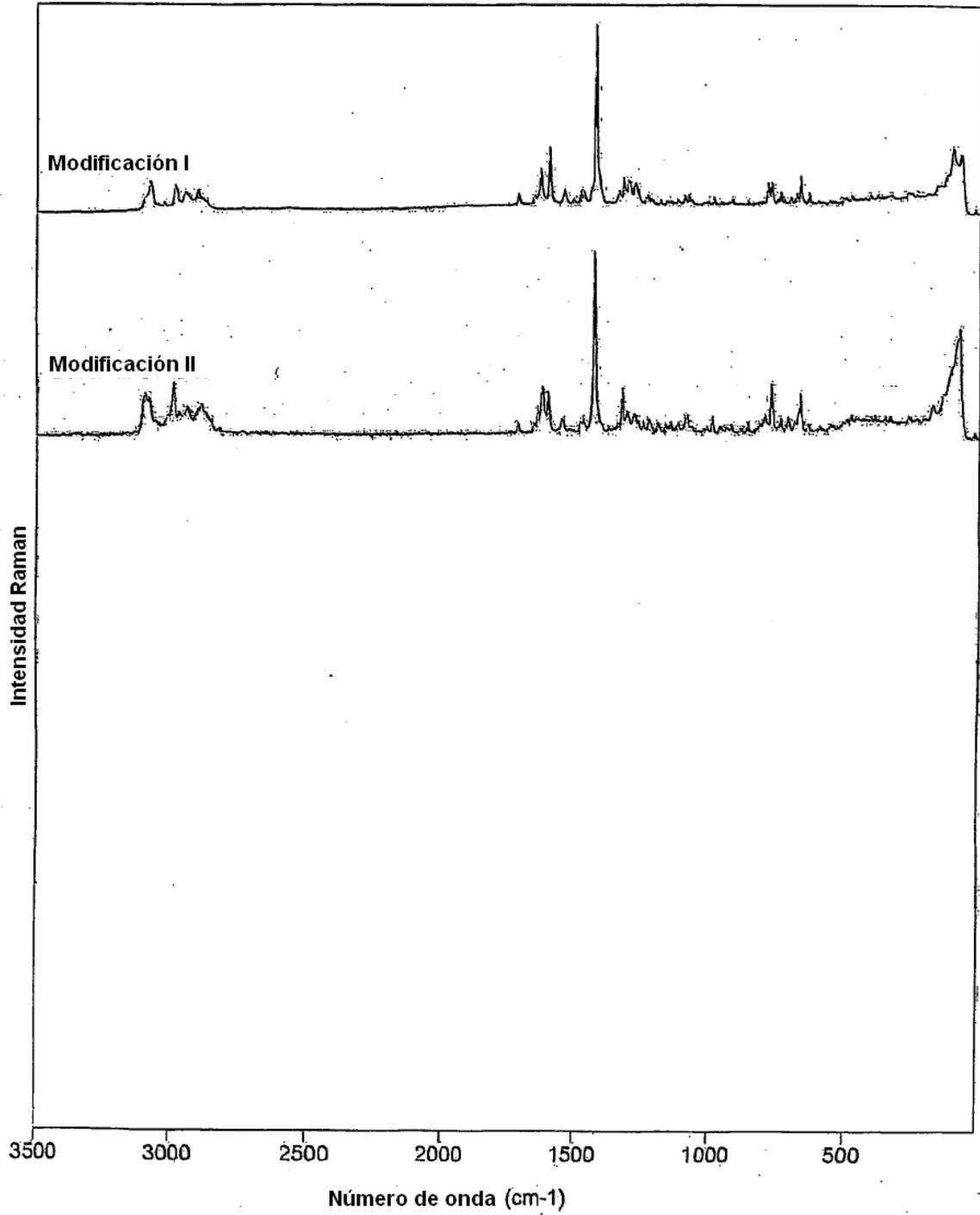
Difractogramas de rayos X



**Figura 3:** espectros de IR

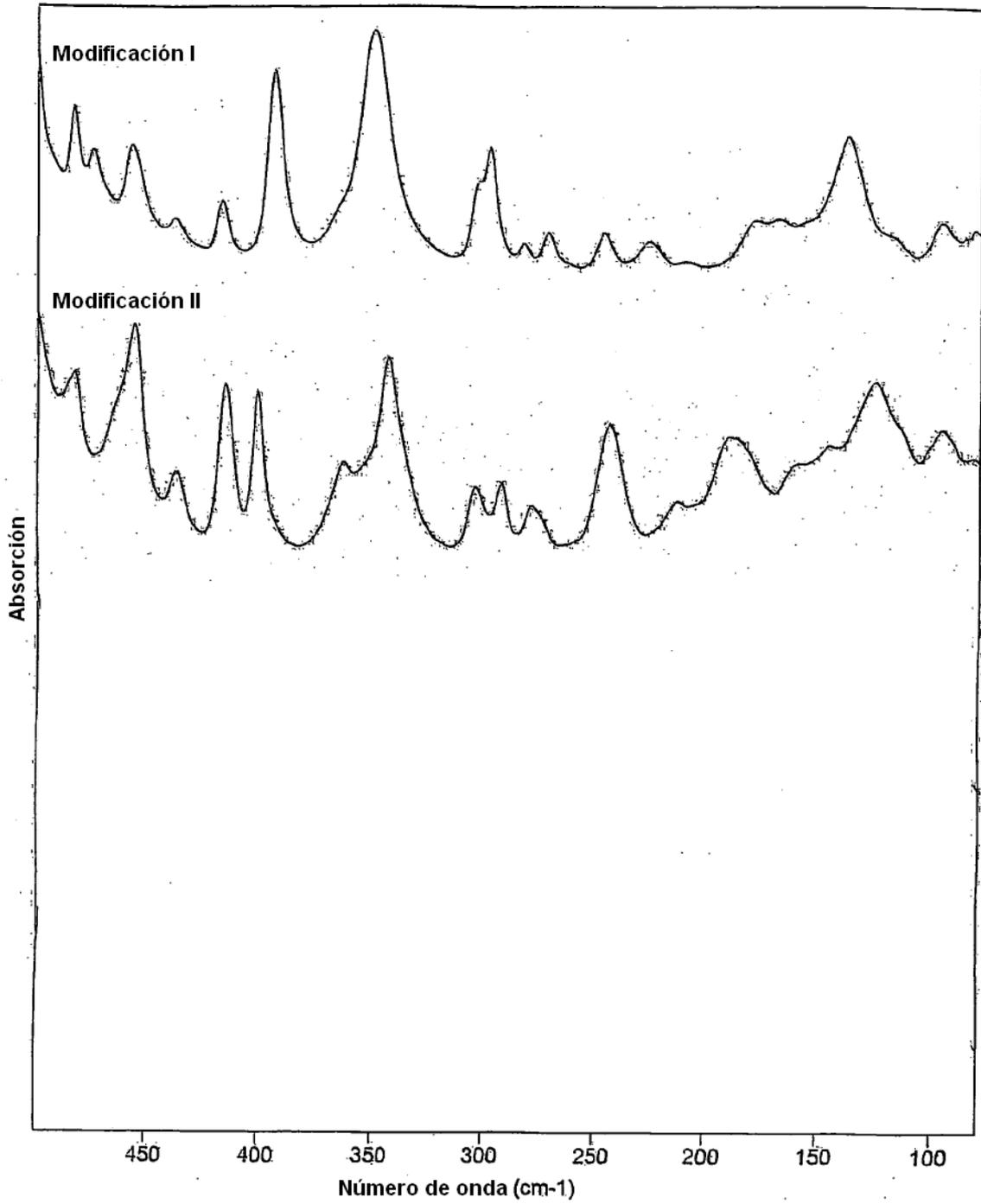


**Figura 4:** Espectros Raman



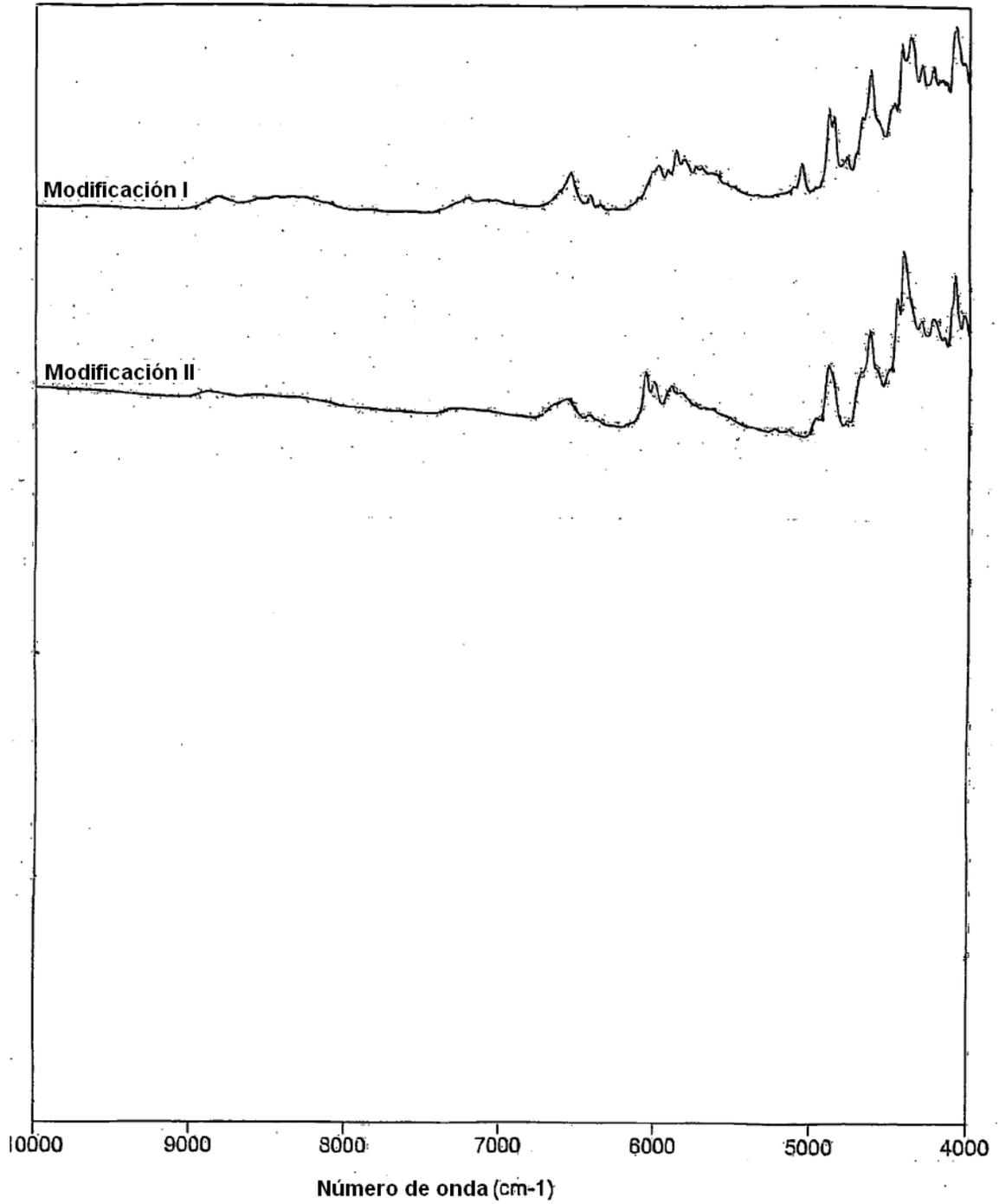
**Figura 5**

**Espectros FIR**

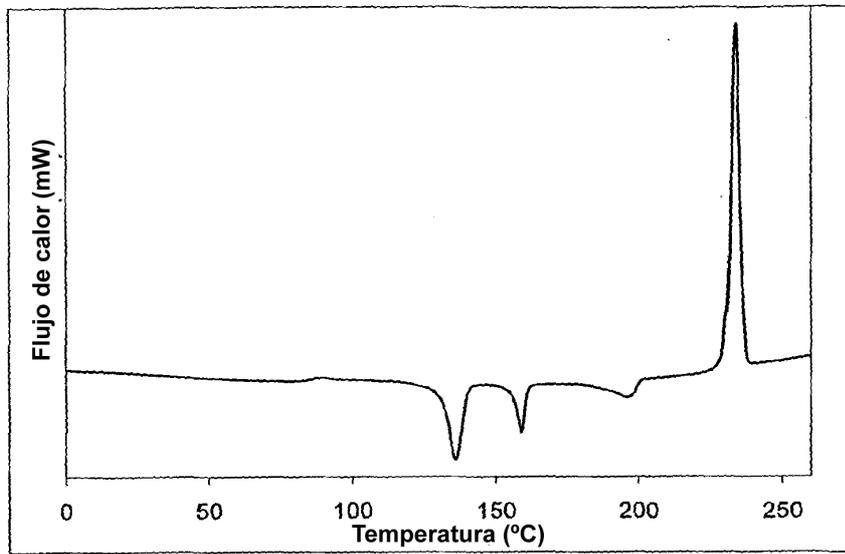


**Figura 6**

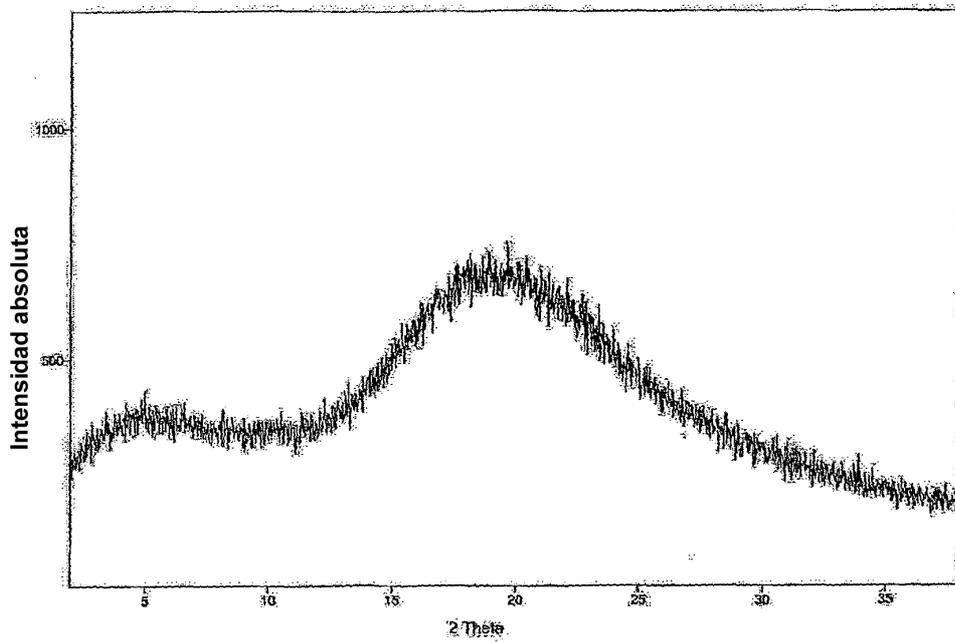
**Espectros NIR**



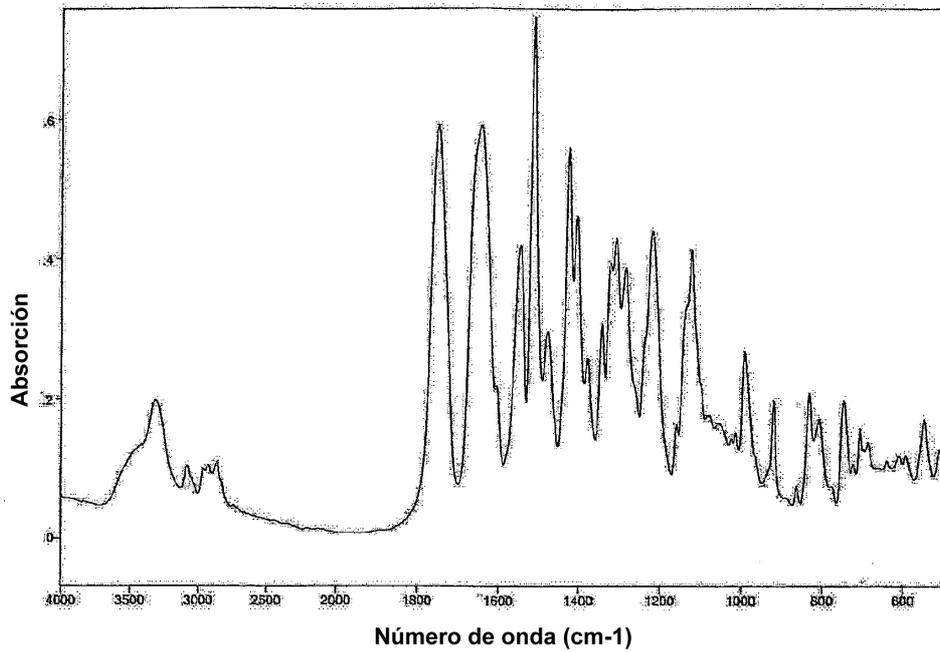
**Fig. 7: Termograma de DSC (forma amorfa)**



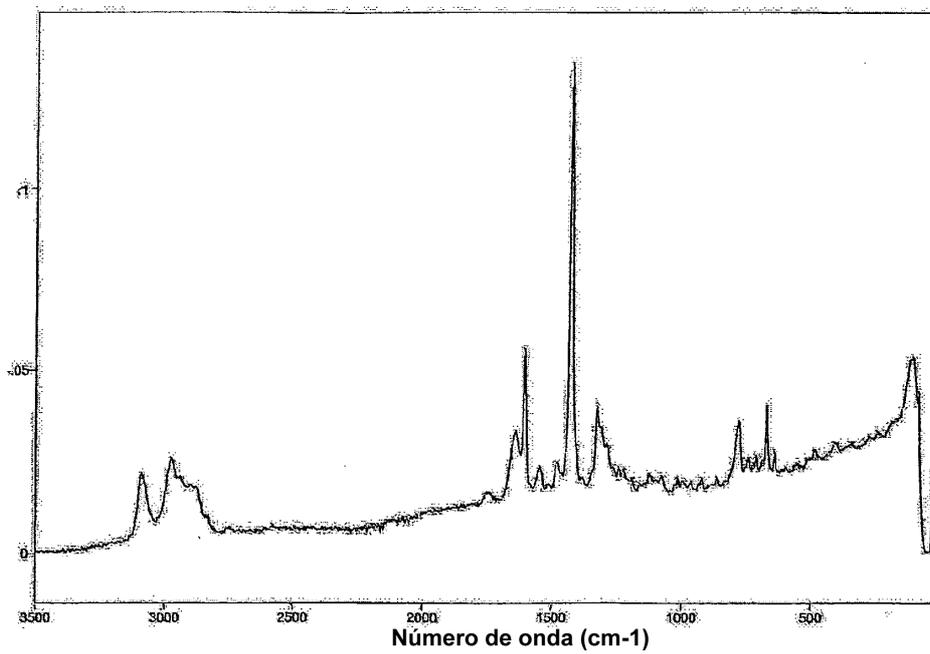
**Fig. 8: Difractograma de rayos X (forma amorfa)**



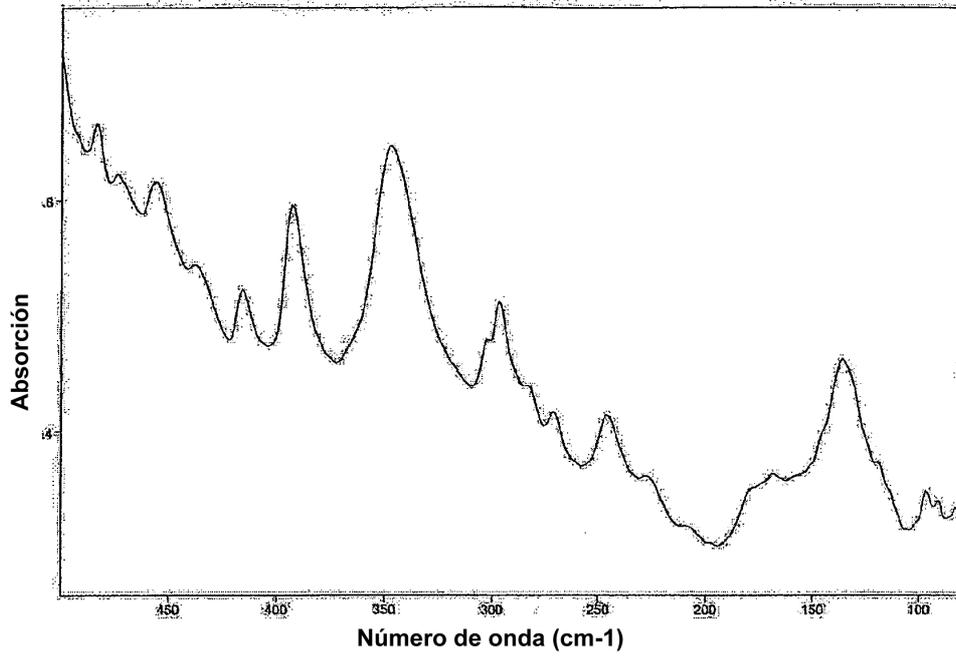
**Fig. 9: Espectro IR (forma amorfa)**



**Fig. 10: Espectro Raman (forma amorfa)**



**Fig. 11: Espectro FIR (forma amorfa)**



**Fig. 12: Espectro NIR (forma amorfa)**

