

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 304**

21 Número de solicitud: 201130817

51 Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

20.05.2011

43 Fecha de publicación de la solicitud:

11.02.2013

71 Solicitantes:

INTERQUIM, S.A. (100.0%)

JOAN BUSCALLÀ, 20

08291 SANT CUGAT DEL VALLÈS (Barcelona) ES

72 Inventor/es:

BERZOSA RODRÍGUEZ, Xavier;

MARQUILLAS OLONDRIZ, Francisco ;

LLEBARIA SOLDEVILLA, Amadeo y

SERRA COMAS, Carme

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

54 Título: **PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE UNA TIOFEN-2-CARBOXAMIDA.**

57 Resumen:

Procedimiento de obtención de una tiofen-2-carboxamida.

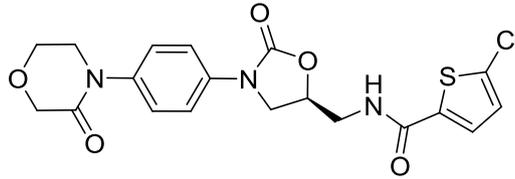
La invención se refiere a un procedimiento de obtención de una tiofen-2-carboxamida, específicamente el rivaroxaban, que comprende la hidrólisis de una 4-(4-{5-[(benciliden-amino)-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-fenil)-morfolin-3-ona y subsiguiente acilación de la 4-[4-(5-aminometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenil]-morfolin-3-ona resultante con cloruro de 5-cloro-tiofen-2-carbonilo. La invención contempla también las 4-(4-{5-[(benciliden-amino)-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-fenil)-morfolin-3-onas y su uso en la obtención del rivaroxaban.

ES 2 395 304 A1

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de obtención de una tiofen-2-carboxamida.

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de una tiofen-2-carboxamida, específicamente el rivaroxaban (**RVX**). El rivaroxaban (**RVX**) corresponde químicamente a la (S)-5-cloro-N-((2-oxo-3-(4-(3-oxomorfolino)fenil)oxazolidin-5-il)metil)tiofen-2-carboxamida y es un inhibidor de la forma activa del factor de coagulación X (factor Xa). Se utiliza en clínica como anticoagulante. Su fórmula estructural es:

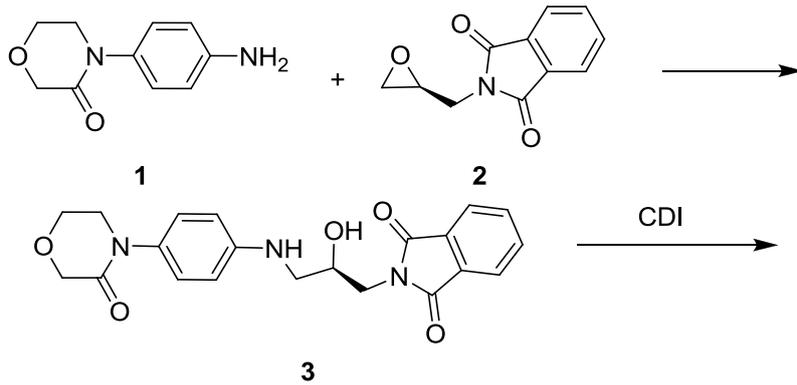


RVX

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

10 Para la obtención de Rivaroxaban (**RVX**) se han descrito hasta el momento diversas rutas de síntesis. Todas ellas tienen en común el uso de la anilina **1** como intermedio clave.

La primera ruta descrita es la de la patente de producto US7157456B2, que posteriormente fue optimizada en la patente US7351823B2, para un escalado del orden de 2 Kg (Figura 1).



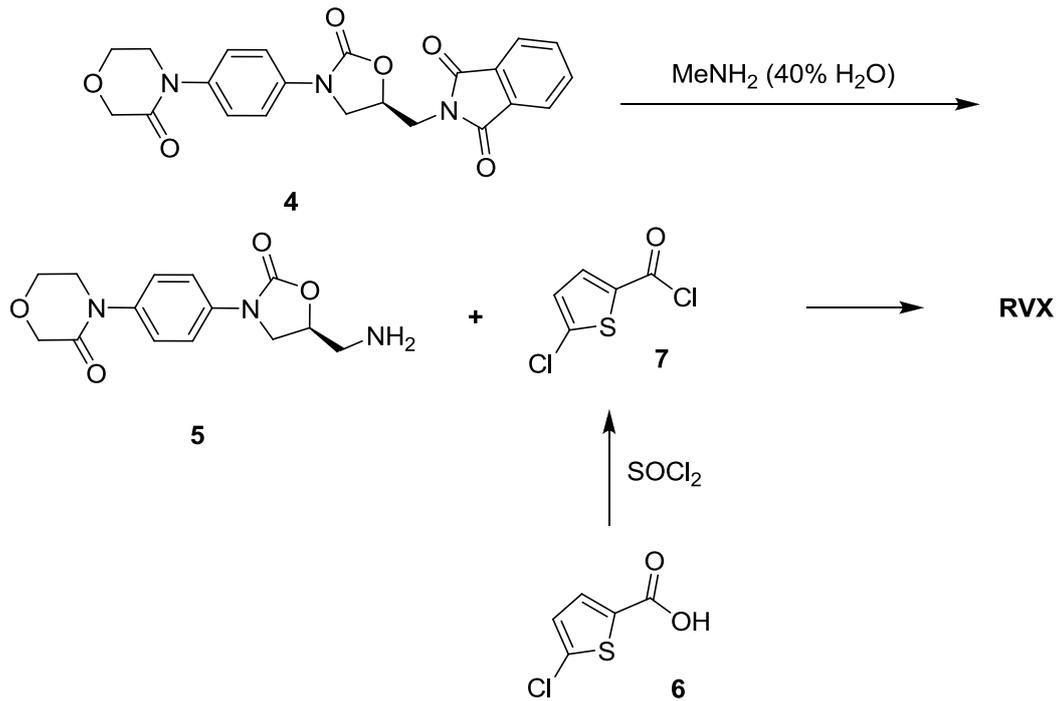
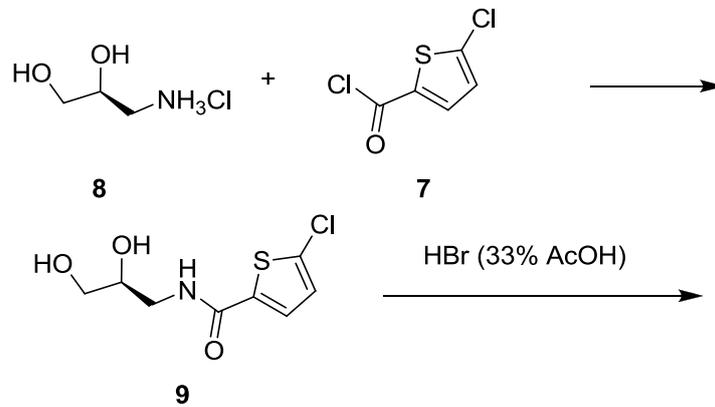


Figura 1

El rendimiento global del proceso optimizado es del 62%, incluyendo una etapa final de purificación por recristalización en ácido acético. Dicho procedimiento aparece también en diversos artículos: *Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, *48*, 5900-5908, *Drugs of the Future* **2006**, *31*, 484-493; e *IP.com Journal* **2009**, *9(4A)*, 10.

- 5 La segunda ruta descrita es la reivindicada en la solicitud de patente WO2004060887A1. El procedimiento que se describe se ejemplifica para una escala de 25 g (Figura 2).



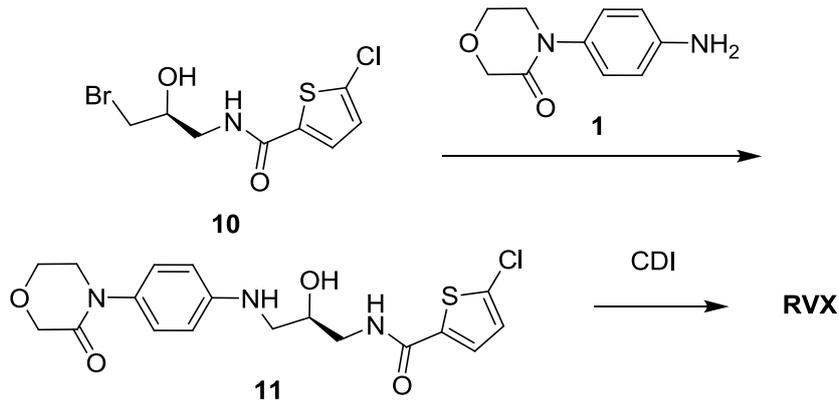


Figura 2

El rendimiento global del proceso es de un 37%.

- 5 Finalmente en la patente US7816355B1 se ejemplifica la obtención de rivaroxaban (a escala del mg) pasando a través del intermedio **15** con un rendimiento global del 26% (Figura 3).

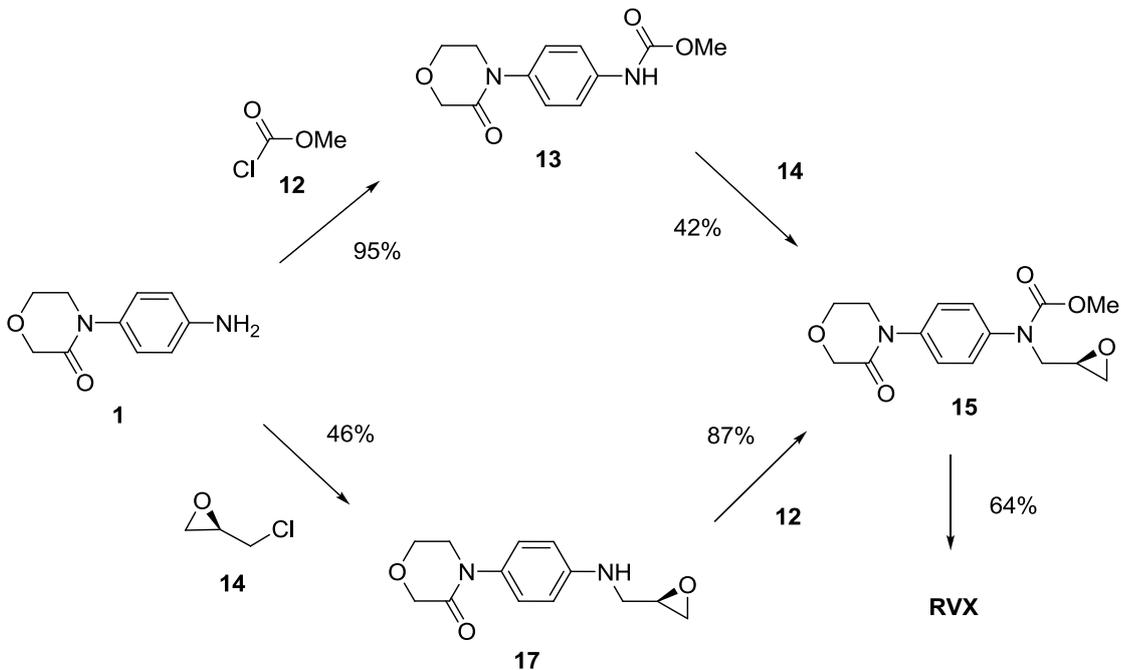


Figura 3

- 10 Resumiendo, las rutas conocidas hasta el momento presentan en general rendimientos bajos, y en algún caso se utilizan materiales de partida caros, como es la (S)-N-glicidilftalimida (**2**). Los bajos rendimientos y el uso de materiales de partida caros implican unos costes de producción elevados.

Así pues, según los procedimientos descritos hasta el momento, se deduce la necesidad de disponer de un nuevo procedimiento de obtención industrial del rivaroxaban que curse con un rendimiento adecuado y que al mismo tiempo evite el empleo de productos de partida caros.

- 15 RESUMEN DE LA INVENCION

La invención proporciona un nuevo y ventajoso procedimiento industrial de obtención de rivaroxaban (**RVX**), de acuerdo con el esquema de la Figura 4.

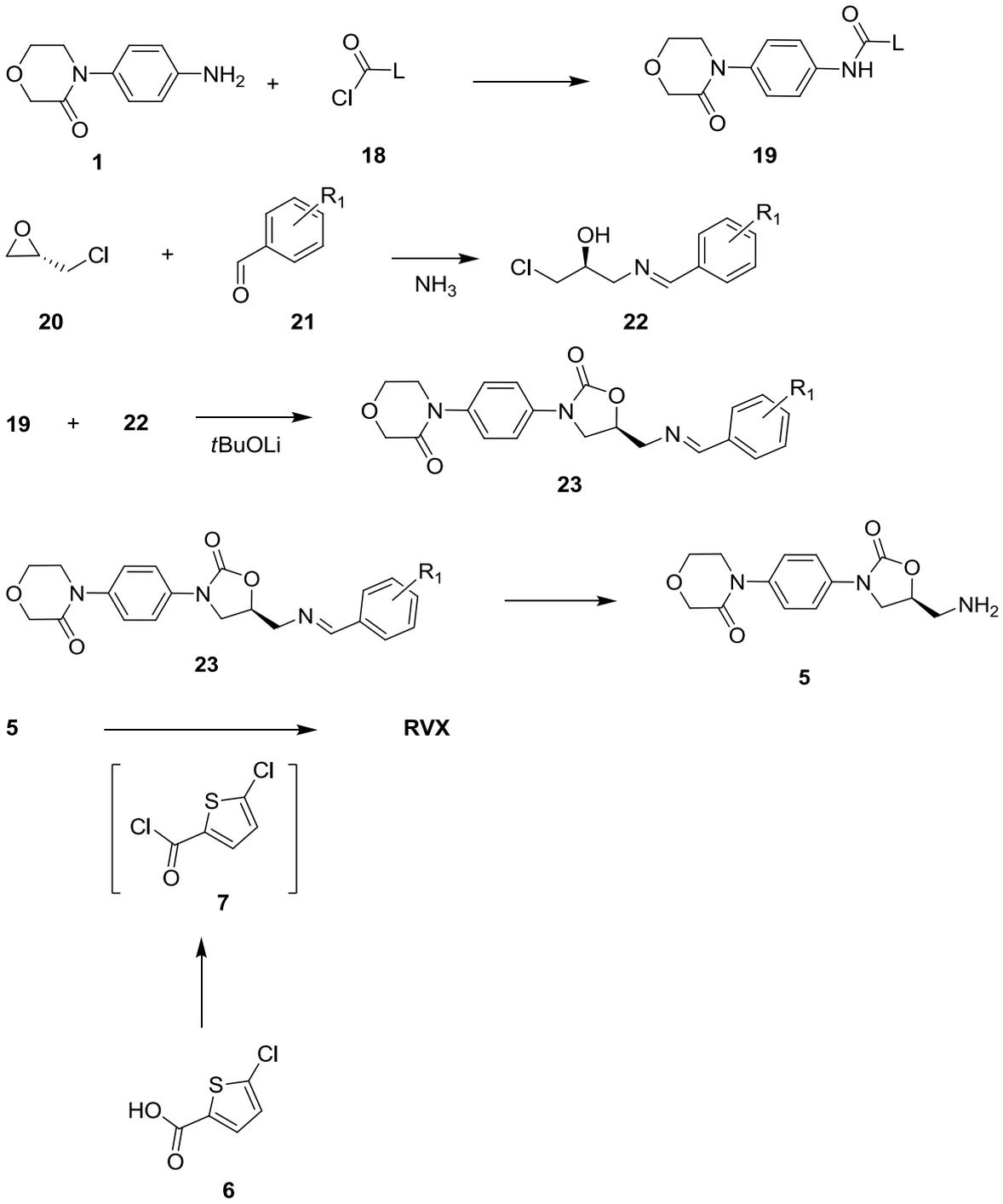
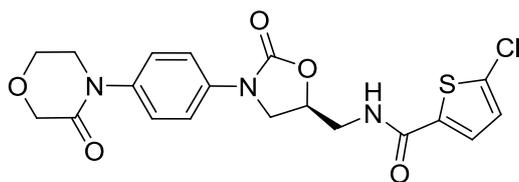


Figura 4

El rendimiento global del proceso es del 70%. Esta mejora del rendimiento acompañada del uso de reactivos baratos que sustituyen la (S)-N-glicidilftalimida (**2**) hacen que mediante el procedimiento de obtención de la presente invención se consiga una reducción importante de los costes respecto del estado de la técnica..

10 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

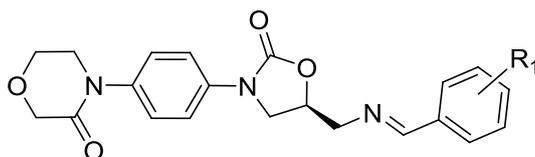
La presente invención tiene por objeto proporcionar un procedimiento de obtención de una tiofen-2-carboxamida, específicamente el rivaroxaban (**RVX**)



RVX

e intermedios de síntesis, que comprende las siguientes etapas:

(i) hidrólisis de un compuesto de fórmula **23**

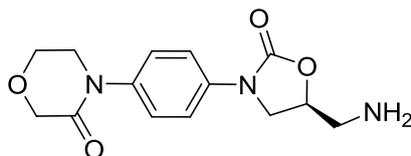


23

5

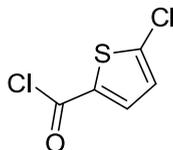
donde R₁ se selecciona de hidrógeno, halógeno y (C₁-C₆) alquil, con un ácido en un medio disolvente, seguido de neutralización con una base; y

(ii) acilación del intermedio resultante de fórmula **5**



5

con el cloruro de ácido de fórmula **7**



7

10

en un medio disolvente, en presencia de una base.

En una realización preferida R₁ es hidrógeno o 4-cloro.

15

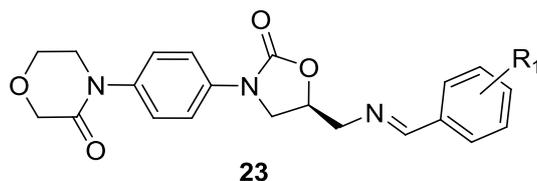
En una realización preferida, y sin ánimo de exhaustividad, en la etapa (i) el ácido es ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, el medio disolvente es un éster, un éter, un hidrocarburo aromático, una cetona, un hidrocarburo halogenado o agua, o sus mezclas, y la base es trietilamina, diisopropilamina, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, hidróxido cálcico, carbonato cálcico o bicarbonato cálcico, o sus mezclas; y en la etapa (ii) el medio disolvente es un éster, un éter, un hidrocarburo aromático, una cetona, un hidrocarburo halogenado o agua, o sus mezclas, y la base es trietilamina, diisopropilamina, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, hidróxido cálcico, carbonato cálcico o bicarbonato cálcico, o sus mezclas.

20

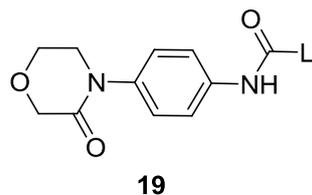
25

En una realización más preferida, en la etapa (i) el medio disolvente es acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano, dioxano, dietil éter, metil t-butil éter, diisopropil éter, dibutil éter, tolueno, o-xileno, m-xileno, p-xileno, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, diclorometano, dicloroetano o agua, o sus mezclas; y en la etapa (ii) el medio disolvente es acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano, dioxano, dietil éter, metil t-butil éter, diisopropil éter, dibutil éter, tolueno, o-xileno, m-xileno, p-xileno, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, diclorometano, dicloroetano o agua, o sus mezclas.

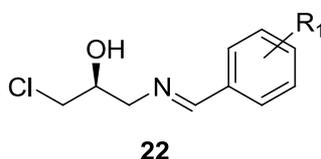
Es también objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula **23**



donde R_1 se selecciona de hidrógeno, halógeno y (C_1 - C_6) alquil, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula **19**



5 donde L es un grupo saliente, con un compuesto de fórmula **22**



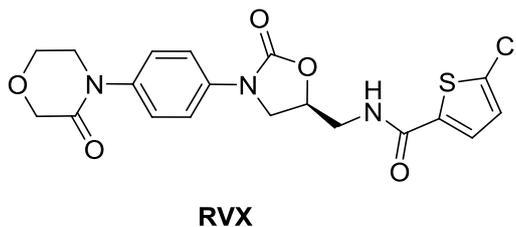
donde R_1 tiene igual significado que en **23**, en presencia de una base y en un medio disolvente.

10 En una realización preferida, el grupo saliente L es $O-R_2$, donde R_2 es (C_1 - C_{15}) alquil, aril, aril-(C_1 - C_4) alquil, heteroaril o heteroaril-(C_1 - C_4) alquil, de manera que aril significa un grupo fenil o naftil, que pueden estar opcionalmente sustituidos. Análogamente, heteroaril significa un anillo aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros o bicíclico de 8 a 10 miembros, que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede estar opcionalmente sustituido. Por anillo aromático se entenderá en la presente invención todo anillo insaturado cuyos átomos tienen todos hibridación sp^2 y en el que el número total de electrones pi es $4n+2$, donde n es un entero que vale 1 o 2. En un grupo heteroaril-(C_1 - C_4) alquil, el grupo heteroaril puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier heteroátomo disponible en el anillo aromático. Ejemplos de grupos heteroaril incluyen, entre otros, furano, imidazol, pirazol, pirrol, tiofeno, piridina, pirimidina, bencimidazol, bencimidazol, benzotiofeno, indol, quinolina y quinoxalina. En esta invención se entenderá por "opcionalmente sustituido" la presencia opcional de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de (C_1 - C_4) alquil, halógeno, (C_1 - C_4) alcoxi, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-COR'$, $-OCOR'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-NR'R''$, $-NR''CO_2R'$, $-SOR'$ y $-SO_2R'$, donde R' y R'' independientemente representan hidrógeno, (C_1 - C_4) alquil, fenil o naftil.

En otra realización preferida, la base es *tert*-butóxido de litio y el medio disolvente, sin ánimo de exhaustividad, está constituido por un éter, un hidrocarburo halogenado o un nitrilo, o sus mezclas.

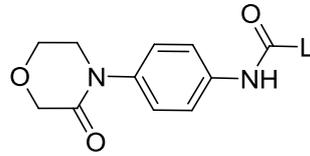
25 De forma más preferida, el medio disolvente está constituido por tetrahydrofurano, dioxano, dietil éter, metil t-butil éter, diisopropil éter, dibutil éter, diclorometano, dicloroetano, acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo o benzonitrilo, o sus mezclas.

Asimismo, es objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento de obtención de la tioen-2-carboxamida de fórmula **RVX**



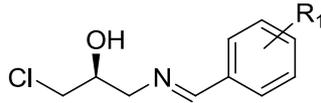
que comprende las siguientes etapas:

(i) reacción de un compuesto de fórmula **19**



19

donde L es un grupo saliente, con un compuesto de fórmula **22**

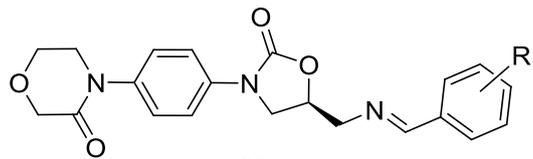


22

5

donde R₁ se selecciona de hidrógeno, halógeno y (C₁-C₆) alquil, en presencia de una base y en un medio disolvente;

(ii) hidrólisis de un compuesto formado en la etapa (i), de fórmula **23**

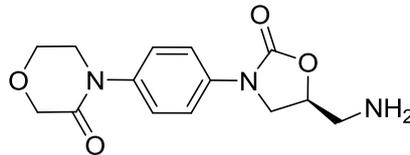


23

10

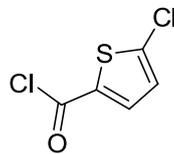
donde R₁ tiene igual significado que en **22**, con un ácido en un medio disolvente, seguido de neutralización con una base; y

(iii) acilación del intermedio resultante de fórmula **5**



5

con el cloruro de ácido de fórmula **7**

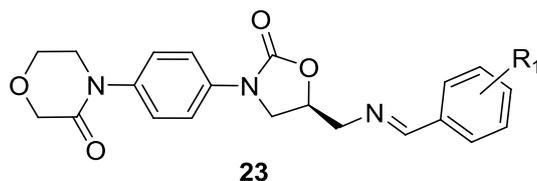


7

15

en un medio disolvente, en presencia de una base; de manera que constituyen realizaciones preferidas del procedimiento las antedichas definiciones del grupo saliente L, de la base y del medio disolvente en la etapa (i); del ácido, el medio disolvente y la base neutralizante en la etapa (ii); y del medio disolvente y la base en la etapa (iii).

Igualmente, es objeto de la presente invención proporcionar un compuesto de fórmula **23**



donde R_1 se selecciona de hidrógeno, halógeno y (C_{1-6}) alquil, resultando preferidos el hidrógeno y el 4-cloro.

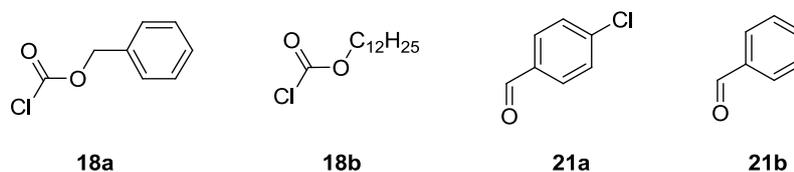
Finalmente, es también objeto de la presente invención el uso de un compuesto de fórmula **23**, preferentemente cuando R_1 es hidrógeno o 4-cloro, para la síntesis del rivaroxaban (**RVX**).

5 En la presente invención el término (C_{1-x}) alquil se refiere a una cadena alquil lineal o ramificada que contiene de 1 a x átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo (C_{1-15}) alquil se refiere a una cadena alquil lineal o ramificada que contiene de 1 a 15 átomos de carbono. Así, un grupo (C_{1-15}) alquil incluye, entre otros, metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, *sec*-butil, *terc*-butil, *n*-pentil, *n*-hexil, *n*-heptil, *n*-octil, *n*-nonil, *n*-decil, *n*-undecil, *n*-dodecil, *n*-tridecil, *n*-tetradecil y *n*-pentadecil. Cuando R_2 es (C_{1-15}) alquil se prefieren en particular los grupos *n*-undecil, *n*-dodecil, *n*-tridecil, *n*-tetradecil y *n*-pentadecil.

10 En la presente invención el término (C_{1-4}) alcoxi se refiere a una cadena alcoxi lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Así, un grupo (C_{1-4}) alcoxi incluye, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi.

15 Cabe destacar que en la presente invención no hay necesidad de aislar el intermedio **5**, proveniente de la oxazolidinona **23**, para su reacción con el cloruro de ácido **7** que conduce al **RVX**.

A modo de ilustración, en la Tabla 1 se resumen los rendimientos obtenidos para las reacciones efectuadas, según se nombran en el esquema de la Figura 4. En la presente invención se han utilizado dos cloroformatos **18** y dos benzaldehídos **21** diferentes (Figura 5), para dar los compuestos 23a ($R_1=Cl$) o 23b ($R_1=H$), respectivamente.



20 Figura 5

Tabla 1

Reactivo	Rendimiento	Producto
18a + 1	96%	19a
18b + 1	94%	19b
21a + 20	59%	22a
21b + 20	75%	22b
19a + 22a	68%	23a
19b + 22a	90%	23a
19a + 22b	88%	23b
19b + 22b	83%	23b
23a	51%	5
23a + 6	83%	RVX
23b + 6	72%	RVX

Reactivo	Rendimiento	Producto
5 + 6	96%	RVX
5 + 6	100%	RVX

A la vista de los resultados se observa que a través del proceso aquí presentado se obtiene **RVX** con un rendimiento global (partiendo de la anilina **1**) del 70%.

5 La invención se ilustra a continuación con los siguientes ejemplos, que no deben entenderse en ningún caso como limitativos del ámbito de la presente invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Obtención del (4-(3-oxomorfolino)fenil)carbamato de bencilo (19a)

10 Se prepara una disolución de 20 g de 4-(4-aminofenil)morfolin-3-ona (**1**) (104 mmol) en una mezcla de 439 mL de acetona y 220 mL de agua. Se enfría la disolución a 0 °C y se añaden 18.5 g de carbonato sódico (175 mmol). Después de 10 min se añaden lentamente sobre la mezcla 15.9 mL de cloroformiato de bencilo (**18a**) (111 mmol) y se agita a T_{amb} durante 4 h. Se filtra el sólido obtenido y se lava con agua. Se seca a vacío a temperatura ambiente obteniéndose 32.5 g (96% rendimiento) del producto deseado (**19a**) en forma de sólido blanco. Pf: 198°C. MS: m/z= 349 (M+Na). IR(cm⁻¹)= 1650, 1725. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (m, 7H), 7.23 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.04 – 3.97 (m, 2H), 3.75 – 3.68 (m, 2H).

Ejemplo 2: Obtención del (4-(3-oxomorfolino)fenil)carbamato de dodecilo (19b)

20 Se prepara una disolución de 1 g de 4-(4-aminofenil)morfolin-3-ona (**1**) (5,2 mmol) en una mezcla de 22 mL de acetona y 11 mL de agua. Se enfría la disolución a 0 °C y se añaden 0.93 g de carbonato sódico (8.8 mmol). Después de 10 min se añaden lentamente sobre la mezcla 1.5 mL de cloroformiato de dodecilo (**18b**) (5.6 mmol) y se agita a T_{amb} durante 4 h. Se filtra el sólido obtenido y se lava con agua. Se redisuelve el sólido en diclorometano, se añade carbonato sódico anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Se seca a vacío a temperatura ambiente obteniéndose 1.98 g (94% rendimiento) del producto deseado (**19b**) en forma de sólido blanco. Pf: 152°C. MS: m/z= 405 (M+1). IR(cm⁻¹)= 1650, 1725. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.26 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.17 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.04 (dd, J = 5.7, 4.3 Hz, 2H), 3.78 – 3.72 (m, 2H), 1.72 – 1.64 (m, 2H), 1.42 – 1.23 (m, 18H), 0.89 (t, J = 6.9 Hz, 3H)

Ejemplo 3: Obtención del (S)-1-Cloro-3-[(4-cloro-benciliden)-amino]-propan-2-ol (22a)

30 Se prepara una disolución de 1 g de 4-clorobenzaldehído (**21a**) (7 mmol) en 4.3 mL de metil t-butil éter (MTBE). Se añaden 0.7 mL de amoníaco acuoso al 30% (11 mmol) y se agita la mezcla durante 15 min a T_{amb}. Se añaden lentamente 0.56 mL de (S)-(+)-epiclorhidrina (**20**) (7 mmol) y se agita a T_{amb} durante 40 min. Se calienta a 40 °C y se agita a esta temperatura durante 18 h más. Se separan las fases y se elimina el disolvente de la fase orgánica a presión reducida. Se reconstituye con 2 mL de MTBE y 2 mL de hexano y se enfría a 0-5°C durante 2 h. Se siembra la disolución con cristales del producto deseado y tras 1h a 0-5°C se filtran los cristales obtenidos y se lavan con hexano frío. Se seca el sólido a vacío a temperatura ambiente obteniéndose 0.84 g de producto deseado. Las aguas madres se siembran de nuevo y tras 18 h a 0-5°C se filtran los cristales obtenidos, se lavan con hexano frío y se secan a vacío a temperatura ambiente obteniéndose 0.12 g de producto deseado. Se juntan los sólidos obtenidos resultando 0.96 g (59% rendimiento) del producto deseado (**22a**) en forma de sólido blanco. Pf = 89-95°C. IR (cm⁻¹): 1670. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8.33 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.07 (p, J = 5.5 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 12.2, 4.8 Hz, 1H), 3.72 – 3.63 (m, 2H), 3.60 (dd, J = 11.2, 5.6 Hz, 1H). MS: m/z= 232 (M). [α]_D²⁰ = -12.58 ± 0.10°g⁻¹ mL dm⁻¹ (c=1.51g/100mL en cloroformo).

Ejemplo 4: Obtención del (S)-3-(benciliden-amino)-1-cloro-propan-2-ol (22b)

40 Se prepara una disolución de 2.6 mL de benzaldehído (**21b**) (26 mmol) en 15.4 mL de MTBE. Se añaden 2.6 mL de amoníaco acuoso al 30% (38 mmol) y se agita la mezcla durante 15 min a T_{amb}. Se añaden lentamente 2 mL de (S)-(+)-epiclorhidrina (**20**) (26 mmol) y se agita a T_{amb} durante 40 min. Se calienta a 40 °C y se agita a esta temperatura durante 18 h más. Se separan las fases y se reduce a la mitad el disolvente de la fase orgánica a presión reducida. Se añaden 10 mL de hexano y se enfría a 0 °C durante 45 min. Se filtra el precipitado obtenido y se lava con hexano frío (3x5 mL). Se seca el sólido a vacío a temperatura ambiente obteniéndose 3.8 g (75% rendimiento) del producto deseado (**22b**) en forma de sólido blanco. Pf = 46 °C. IR (cm⁻¹): 1698.8. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 4.14 (p, J = 5.6 Hz, 1H), 3.83 (ddd, J = 12.6, 5.0, 1.1 Hz, 1H), 3.77 (ddd, J = 12.7, 5.9, 1.1 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 5.4, 4.8 Hz, 2H). [α]_D²⁰ = +1.72 ± 0.06°g⁻¹ mL dm⁻¹ (c=0.86mg/100mL en cloroformo).

Ejemplo 5: Obtención de la (S)-4-[4-(5-[[4-cloro-benciliden)-amino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenil]-morfolin-3-ona (23a)A partir de **19a** y **22a**:

5 Sobre una mezcla formada por 0.32 g de (4-(3-oxomorfolino)fenil)carbamato de bencilo (**19a**) (1 mmol) y 0.2 g de *t*-BuOLi (2.5 mmol) se añaden 10 mL de diclorometano y seguidamente 0.25 g de (S)-1-cloro-3-[[4-cloro-benciliden)-amino]-propan-2-ol (**22a**) (1 mmol). Se calienta la mezcla a reflujo durante 24 h. Se extrae con agua (1x10 mL; 1x5 mL). Se evapora el diclorometano y se reconstituye con 5 mL de diclorometano y 15 mL de *i*PrOH. Se concentra hasta un volumen de 10 mL y se enfría a -10/-20 °C. Se filtra el sólido obtenido, se lava con *i*PrOH frío y se seca a vacío a temperatura ambiente obteniéndose 0.27 g (67% rendimiento) de producto deseado (**23a**) en forma de sólido amarillo.

10 Pf = 157-160°C. IR (cm⁻¹): 2850.62, 1725, 1651. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.36 (dd, *J* = 12.6, 8.7 Hz, 4H), 4.98 (dq, *J* = 10.2, 5.1 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.14 (ddd, *J* = 14.6, 13.0, 7.4 Hz, 2H), 4.06 – 4.01 (m, 2H), 3.95 (ddd, *J* = 36.6, 13.1, 4.6 Hz, 2H), 3.78 – 3.73 (m, 2H). MS: *m/z* = 420 (M+Li), 833 (2M+Li), 1248 (3M+Li). [α]_D²⁰ = α / *c* l = -215.57 ± 0.39°g⁻¹ mL dm⁻¹ (*c* = 0.86mg/100mL en cloroformo).

A partir de **19b** y **22a**:

15 Sobre una mezcla formada por 0.32 g de (4-(3-oxomorfolino)fenil)carbamato de dodecilo (**19b**) (0.78 mmol) y 0.16 g de *t*-BuOLi (2 mmol) se añaden 6 mL de diclorometano y seguidamente 0.2 g de (S)-1-cloro-3-[[4-cloro-benciliden)-amino]-propan-2-ol (**22a**) (0.86 mmol). Se calienta la mezcla a reflujo durante 1.5 días. Se extrae con agua (1x10 mL; 1x5 mL). Se evapora el diclorometano y se reconstituye con 5 mL de diclorometano y 15 mL de *i*PrOH. Se concentra hasta un volumen de 10 mL y se enfría a -10/-20 °C. Se filtra el sólido obtenido, se lava con *i*PrOH frío y se seca a vacío a temperatura ambiente obteniéndose 0.29 g (90% rendimiento) de producto deseado (**23a**) en forma de sólido amarillo.

20 Pf = 157-160°C. IR (cm⁻¹): 2850.62, 1725, 1651. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.36 (dd, *J* = 12.6, 8.7 Hz, 4H), 4.98 (dq, *J* = 10.2, 5.1 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.14 (ddd, *J* = 14.6, 13.0, 7.4 Hz, 2H), 4.06 – 4.01 (m, 2H), 3.95 (ddd, *J* = 36.6, 13.1, 4.6 Hz, 2H), 3.78 – 3.73 (m, 2H). MS: *m/z* = 420 (M+Li), 833 (2M+Li), 1248 (3M+Li). [α]_D²⁰ = α / *c* l = -215.57 ± 0.39°g⁻¹ mL dm⁻¹ (*c* = 0.86mg/100mL en cloroformo).

Ejemplo 6: Obtención de la (S)-4-(4-(5-[[benciliden-amino)-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenil)-morfolin-3-ona (23b)A partir de **19a** y **22b**:

30 Sobre una mezcla formada por 0.26 g de (4-(3-oxomorfolino)fenil)carbamato de bencilo (**19a**) (0.78 mmol) y 0.16 g de *t*-BuOLi (2.0 mmol) se añaden 6 mL de diclorometano y seguidamente 0.17 g de (S)-3-(benciliden-amino)-1-cloro-propan-2-ol (**22b**) (0.86 mmol). Se calienta la mezcla a reflujo durante 24 h. Se extrae con agua (1x10 mL; 1x5 mL). Se evapora el diclorometano y se reconstituye con 5 mL de diclorometano y 15 mL de *i*PrOH. Se concentra hasta un volumen de 10 mL y se enfría a -10/-20 °C. Se filtra el sólido obtenido, se lava con *i*PrOH frío y se seca a vacío a temperatura ambiente obteniéndose 0.26 g (88% rendimiento) de producto deseado (**23b**) en forma de sólido amarillo. Pf = 136 °C. IR (cm⁻¹): 2874.46, 2851.06; 1727.59, 1649.82. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (s, 1H), 7.73 – 7.68 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.47 – 7.37 (m, 3H), 7.34 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.98 (td, *J* = 10.9, 5.5 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.20 – 4.09 (m, 2H), 4.05 – 4.02 (m, 2H), 3.96 (ddd, *J* = 18.4, 11.2, 6.4 Hz, 2H), 3.78 – 3.72 (m, 2H).

35

A partir de **19b** y **22b**:

40 Sobre una mezcla formada por 0.32 g de (4-(3-oxomorfolino)fenil)carbamato de dodecilo (**19b**) (0.78 mmol) y 0.16 g de *t*-BuOLi (2.0 mmol) se añaden 6 mL de diclorometano y seguidamente 0.17 g de (S)-3-(benciliden-amino)-1-cloro-propan-2-ol (**22b**) (0.86 mmol). Se calienta la mezcla a reflujo durante 1.5 días. Se extrae con agua (1x10 mL; 1x5 mL). Se evapora el diclorometano y se reconstituye con 5 mL de diclorometano y 15 mL de *i*PrOH. Se concentra hasta un volumen de 10 mL y se enfría a -10/-20 °C. Se filtra el sólido obtenido, se lava con *i*PrOH frío y se seca a vacío a temperatura ambiente obteniéndose 0.25 g (83% rendimiento) de producto deseado (**23b**) en forma de sólido amarillo.

45 Pf = 136 °C. IR (cm⁻¹): 2874.46, 2851.06; 1727.59, 1649.82. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (s, 1H), 7.73 – 7.68 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.47 – 7.37 (m, 3H), 7.34 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.98 (td, *J* = 10.9, 5.5 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.20 – 4.09 (m, 2H), 4.05 – 4.02 (m, 2H), 3.96 (ddd, *J* = 18.4, 11.2, 6.4 Hz, 2H), 3.78 – 3.72 (m, 2H).

Ejemplo 7: Obtención de la (S)-4-[4-(5-aminometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)fenil]morfolin-3-ona (5)

50 Se mezclan 0.5 g de (S)-4-[4-(5-[[4-cloro-benciliden)-amino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenil]-morfolin-3-ona (**23a**) (1.2 mmol), 17.5 mL de agua y 17.5 mL de AcOEt. Posteriormente se añaden 0.2 mL de HCl al 37% en agua (2.4 mmol) y se agita a *T*_{amb} durante 2 horas. Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con 35 mL de AcOEt. Se descartan las fases orgánicas. Se basifica la fase acuosa hasta pH = 10 y se extrae con diclorometano (5x5 mL). Se juntan las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Se obtienen 178 mg (51% rendimiento) de producto deseado (**5**) en forma de sólido blanco. Pf = 145-147°C. IR (cm⁻¹): 3377, 3357, 3273, 3178, 2868, 1747, 1724, 1650. ¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 7.62 -7.51 (m, 2H), 7.42 – 7.31 (m, 2H), 4.59 (td, *J* = 11.2,

4.9 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.06 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.97 – 3.92 (m, 2H), 3.85 (dd, $J = 8.9, 6.4$ Hz, 1H), 3.75 – 3.62 (m, 2H), 2.81 (qd, $J = 13.7, 5.0$ Hz, 2H).

Ejemplo 8: Obtención de la (S)-5-cloro-N-((2-oxo-3-(4-(3-oxomorfolino)fenil)oxazolidin-5-il)metil)tiofen-2-carboxamida (RVX)

5 a) Obtención del cloruro de 5-cloro-tiofen-2-carbonilo (**7**)

Se mezclan 2 g de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico (**6**) (12 mmol) y 31 mL de cloruro de tionilo (422 mmol) y se calienta a reflujo durante 2 h. Se evapora a presión reducida el exceso de cloruro de tionilo obteniéndose un aceite marrón que se utiliza en el siguiente paso de síntesis sin purificación posterior.

b1) Obtención de Rivaroxaban a partir de **23a** (**23**, R = 4-Cl)

10 Se mezclan 0.25 g de (S)-4-[4-(5-[[4-cloro-benciliden)-amino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenil]-morfolin-3-ona (**23a**) (0.6 mmol), 19 mL de agua y 19 mL de AcOEt. Posteriormente se añaden 0.1 mL de HCl al 37% en agua (1.2 mmol) y se agita a T_{amb} durante 2 horas. Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con 20 mL AcOEt. La fase acuosa se lleva a pH 7-8 añadiendo NaOH 1N. A continuación se añaden 0.11 g de cloruro de 5-cloro-tiofen-2-carbonilo (**7**) (0.6 mmol) disueltos en 19 mL de diclorometano. Se agita a T_{amb} durante 4 horas manteniendo el pH entre 7 y 8 por adición de NaOH 1N. Se separan las fases. La fase acuosa se extrae con 20 mL de diclorometano. Se juntan las fases orgánicas, se secan con $MgSO_4$, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Se suspende el crudo en hexano (3 mL) Se filtra el sólido obtenido y se seca a vacío a temperatura ambiente obteniéndose 0.22 g (83% rendimiento) de sólido blanco que corresponde con el producto deseado. Pf = 220-225°C. IR (cm^{-1}): 3351; 1754.2, 1645.23, 1630.21. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.49 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.85 (ddd, $J = 9.4, 7.8, 4.6$ Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.10 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.06 – 4.01 (m, 2H), 3.92 – 3.87 (m, 1H), 3.84 (dd, $J = 9.3, 6.8$ Hz, 1H), 3.77 – 3.70 (m, 3H). MS: m/z= 458 (M +Na), 436 (M), 893 (2M +Na), 1330 (3M +Na). $[\alpha]_D^{25} = \alpha/c$ l = $-29.35 \pm 0.93^\circ g^{-1} mL dm^{-1}$ ($c=0.295g/100mL$ en DMSO).

b2) Obtención de Rivaroxaban a partir de **23b** (**23**, R = H)

25 Se mezclan 87 mg de (S)-4-(4-{5-[(benciliden-amino)-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenil}-morfolin-3-ona (**23b**) (0.23 mmol), 7 mL de agua y 7 mL de AcOEt. Posteriormente se añaden 0.04 mL de HCl al 37% en agua (0.46 mmol) y se agita a T_{amb} durante 2 horas. Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con 20 mL AcOEt. La fase acuosa se lleva a pH 7-8 añadiendo NaOH 1N. A continuación se añaden 42 mg de cloruro de 5-cloro-tiofen-2-carbonilo (**7**) (0.23 mmol) disueltos en 8 mL de diclorometano. Se agita a T_{amb} durante 2 horas. Se separan las fases. La fase acuosa se extrae con 20 mL de diclorometano. Se juntan las fases orgánicas, se secan con $MgSO_4$, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Se suspende el crudo en hexano (3 mL) Se filtra el sólido obtenido y se seca a vacío a temperatura ambiente obteniéndose 72 mg (72% rendimiento) de sólido blanco que corresponde con el producto deseado.

b3) Obtención de Rivaroxaban a partir de **5** con diclorometano como disolvente de reacción:

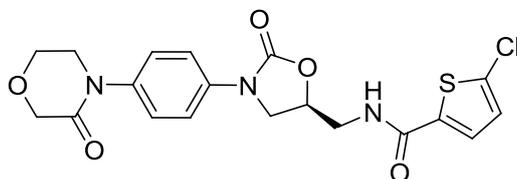
35 Se disuelven 0.145 g de (S)-4-[4-(5-aminometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)fenil]morfolin-3-ona (**5**) (0.5 mmol) en 4 mL de diclorometano. Se añaden 0.1 mL de trietilamina (0.75 mmol) y posteriormente 0.1 g de cloruro de 5-cloro-tiofen-2-carbonilo (**7**) (0.55 mmol) disueltos en 1 mL de diclorometano. Se agita a T_{amb} durante 3 h. Se añaden 10 mL de agua y 10 mL de diclorometano, se separa la fase orgánica y se vuelve a extraer la fase acuosa con otros 10 mL de diclorometano. Se juntan las fases orgánicas, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Se obtienen 209 mg (96% rendimiento) de sólido blanquecino que corresponde con el producto deseado.

b4) Obtención de Rivaroxaban a partir de **5** en Tetrahidrofurano (THF) como disolvente de reacción:

40 Se disuelven 0.175 g de (S)-4-[4-(5-aminometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)fenil]morfolin-3-ona (**5**) (0.6 mmol) en 5 mL de THF. Se añaden 0.13 mL de trietilamina (0.9 mmol) y posteriormente 0.12 g de cloruro de 5-cloro-tiofen-2-carbonilo (**7**) (0.66 mmol) disueltos en 1 mL de THF. Se agita a T_{amb} durante 3 h. Se añaden 10 mL de agua y 10 mL de diclorometano, se separa la fase orgánica y se vuelve a extraer la fase acuosa con otros 10 mL de diclorometano. Se juntan las fases orgánicas, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Se obtienen 262 mg (100% rendimiento) de sólido blanquecino que corresponde con el producto deseado.

REIVINDICACIONES

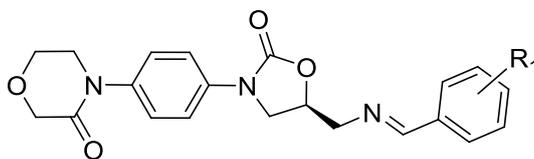
1. Procedimiento de obtención de una tiofen-2-carboxamida de fórmula **RVX**

**RVX**

que comprende las siguientes etapas:

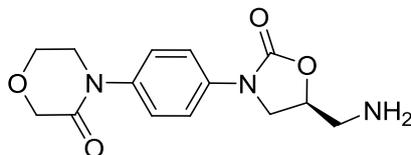
5

(i) hidrólisis de un compuesto de fórmula **23**

**23**

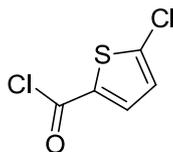
donde R_1 se selecciona de hidrógeno, halógeno y (C_1 - C_6) alquil, con un ácido en un medio disolvente, seguido de neutralización con una base; y

(ii) acilación del intermedio resultante de fórmula **5**

**5**

10

con el cloruro de ácido de fórmula **7**

**7**

en un medio disolvente, en presencia de una base.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, donde R_1 es hidrógeno o 4-cloro.

15

3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde:

20

a) en la etapa (i) el ácido es ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, el medio disolvente es un éster, un éter, un hidrocarburo aromático, una cetona, un hidrocarburo halogenado o agua, o sus mezclas, y la base es trietilamina, diisopropiletilamina, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, hidróxido cálcico, carbonato cálcico o bicarbonato cálcico, o sus mezclas; y

b) en la etapa (ii) el medio disolvente es un éster, un éter, un hidrocarburo aromático, una cetona, un hidrocarburo halogenado o agua, o sus mezclas, y la base es trietilamina, diisopropiletilamina, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, hidróxido cálcico, carbonato cálcico o bicarbonato cálcico, o sus mezclas.

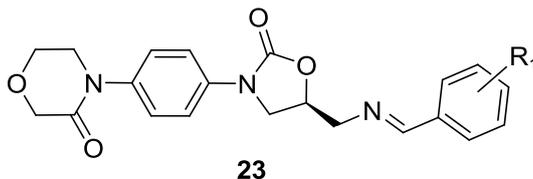
4. Procedimiento según la reivindicación 3, donde:

a) en la etapa (i) el medio disolvente es acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano, dioxano, dietil éter, metil t-butil éter, diisopropil éter, dibutil éter, tolueno, o-xileno, m-xileno, p-xileno, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, diclorometano, dicloroetano o agua, o sus mezclas; y

5

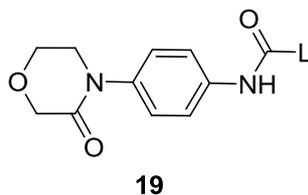
b) en la etapa (ii) el medio disolvente es acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano, dioxano, dietil éter, metil t-butil éter, diisopropil éter, dibutil éter, tolueno, o-xileno, m-xileno, p-xileno, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, diclorometano, dicloroetano o agua, o sus mezclas.

5. Procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula **23**

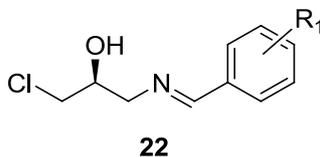


10

donde R₁ se selecciona de hidrógeno, halógeno y (C₁-C₆) alquil, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula **19**



donde L es un grupo saliente, con un compuesto de fórmula **22**



15

donde R₁ tiene igual significado que en **23**, en presencia de una base y en un medio disolvente.

6. Procedimiento según la reivindicación 5, donde el grupo saliente L es O-R₂, donde a su vez R₂ es (C₁-C₁₅) alquil, aril, aril-(C₁-C₄) alquil, heteroaril o heteroaril-(C₁-C₄) alquil; y

a) aril es fenil o naftil, que pueden estar opcionalmente sustituidos;

20

b) heteroaril es un anillo aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros o bicíclico de 8 a 10 miembros, que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede estar opcionalmente sustituido; y

la expresión "opcionalmente sustituido" significa la presencia opcional de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de (C₁-C₄) alquil, halógeno, (C₁-C₄) alcoxi, -CF₃, -CN, -NO₂, -OH, -COR', -OCOR', -CO₂R', -CONR'R'', -NR'R'', -NR''CO₂R', -SOR' y -SO₂R', donde R' y R'' independientemente representan hidrógeno, (C₁-C₄) alquil, fenil o naftil.

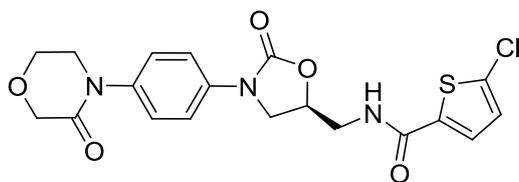
25

7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 o 6, donde la base es *tert*-butóxido de litio y el medio disolvente está constituido por un éter, un hidrocarburo halogenado o un nitrilo, o sus mezclas.

8. Procedimiento según la reivindicación 7 donde el medio disolvente está constituido por tetrahidrofurano, dioxano, dietil éter, metil t-butil éter, diisopropil éter, dibutil éter, diclorometano, dicloroetano, acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo o benzonitrilo, o sus mezclas.

30

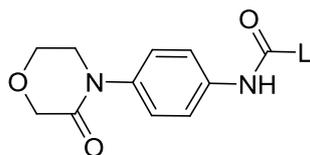
9. Procedimiento de obtención de una tiofen-2-carboxamida de fórmula **RVX**



RVX

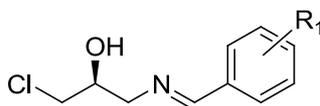
que comprende las siguientes etapas:

(i) reacción de un compuesto de fórmula **19**

**19**

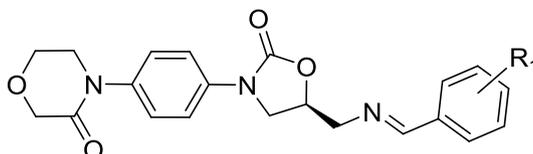
5

donde L es un grupo saliente, con un compuesto de fórmula **22**

**22**

donde R₁ se selecciona de hidrógeno, halógeno y (C₁-C₆) alquil, en presencia de una base y en un medio disolvente;

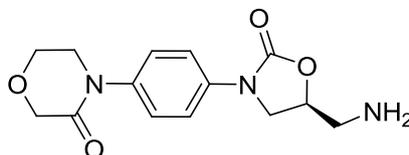
(ii) hidrólisis de un compuesto formado en la etapa (i), de fórmula **23**

**23**

10

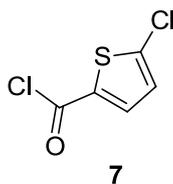
donde R₁ tiene igual significado que en **22**, con un ácido en un medio disolvente, seguido de neutralización con una base; y

(iii) acilación del intermedio resultante de fórmula **5**

**5**

15

con el cloruro de ácido de fórmula **7**



en un medio disolvente, en presencia de una base.

10. Procedimiento según la reivindicación 9, donde el grupo saliente L es O-R₂, donde a su vez R₂ es (C₁-C₁₅) alquil, aril, aril-(C₁-C₄) alquil, heteroaril o heteroaril-(C₁-C₄) alquil; y

5

a) aril es fenil o naftil, que pueden estar opcionalmente sustituidos;

b) heteroaril es un anillo aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros o bicíclico de 8 a 10 miembros, que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede estar opcionalmente sustituido; y

10

la expresión "opcionalmente sustituido" significa la presencia opcional de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de (C₁-C₄) alquil, halógeno, (C₁-C₄) alcoxi, -CF₃, -CN, -NO₂, -OH, -COR', -OCOR', -CO₂R', -CONR'R'', -NR'R'', -NR''CO₂R', -SOR' y -SO₂R', donde R' y R'' independientemente representan hidrógeno, (C₁-C₄) alquil, fenil o naftil.

11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 9 o 10, donde R₁ es hidrógeno o 4-cloro.

12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, donde

15

a) en la etapa (i) la base es *tert*-butóxido de litio y el medio disolvente está constituido por un éter, un hidrocarburo halogenado o un nitrilo, o sus mezclas;

20

b) en la etapa (ii) el ácido es ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, el medio disolvente es un éster, un éter, un hidrocarburo aromático, una cetona, un hidrocarburo halogenado o agua, o sus mezclas y la base es trietilamina, diisopropilamina, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, hidróxido cálcico, carbonato cálcico o bicarbonato cálcico, o sus mezclas; y

25

c) en la etapa (iii) el medio disolvente es un éster, un éter, un hidrocarburo aromático, una cetona, un hidrocarburo halogenado o agua, o sus mezclas y la base es trietilamina, diisopropilamina, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, hidróxido cálcico, carbonato cálcico o bicarbonato cálcico, o sus mezclas.

13. Procedimiento según la reivindicación 12, donde:

30

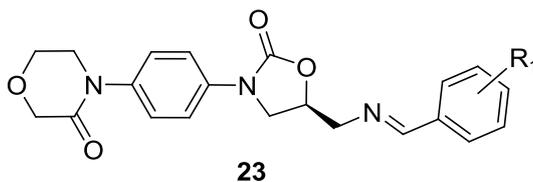
a) en la etapa (i) el medio disolvente está constituido por tetrahidrofurano, dioxano, dietil éter, metil t-butil éter, diisopropil éter, dibutil éter, diclorometano, dicloroetano, acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo o benzonitrilo, o sus mezclas;

35

b) en la etapa (ii) el medio disolvente es acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano, dioxano, dietil éter, metil t-butil éter, diisopropil éter, dibutil éter, tolueno, o-xileno, m-xileno, p-xileno, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, diclorometano, dicloroetano o agua, o sus mezclas; y

c) en la etapa (iii) el medio disolvente es acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano, dioxano, dietil éter, metil t-butil éter, diisopropil éter, dibutil éter, tolueno, o-xileno, m-xileno, p-xileno, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, diclorometano, dicloroetano o agua, o sus mezclas.

14. Un compuesto de fórmula **23**



donde R₁ se selecciona de hidrógeno, halógeno y (C₁-C₆) alquil.

15. Un compuesto según la reivindicación 14 donde R₁ es hidrógeno o 4-cloro.
16. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 14 o 15 para la síntesis del rivaroxaban (**RVX**).



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201130817

②② Fecha de presentación de la solicitud: 20.05.2011

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **C07D413/14** (2006.01)
A61K31/5377 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
Y	ROEHRIG, S. et al. "Discovery of the Novel Antithrombotic Agent 5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-oxo-4-morpholin-4-yl]-phenyl)-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-thiophene-2-carboxamide (BAY 59-7939): An Oral, Direct Factor Xa inhibitor". Journal of Medicinal Chemistry 2005, Volumen 48, páginas 5900-5908. [Disponible en línea el 18.08.2005]. Ver página 5900, resumen; página 5901, tabla 1; página 5904, esquema 2.	1-16
Y	WO 2007116284 A1 (PFIZER PRODUCTS INC.) 18.10.2007, página 2, línea 10 – página 3, línea 2; página 3, esquema 1.	1-16
Y	ES 2237497 T3 (BAYER HEALTHCARE AG.) 01.08.2005, página 3, líneas 16-64; página 26, ejemplo 44, esquema.	1-16
Y	WO 2010026526 A1 (PFIZER PRODUCTS INC.) 11.03.2010, página 12, compuesto 1; página 28, esquema 1.	1-16

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
21.12.2012

Examinador
G. Esteban García

Página
1/5

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, REGISTRY, CAPLUS, MEDLINE, BIOSIS, XPESP, EMBASE, NPL, PUBMED, CHEMSPIDER

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 21.12.2012

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-16	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-16	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	ROEHRIG, S. et al. Journal of Medicinal Chemistry 2005, Vol. 48, pp. 5900-5908.	18.08.2005
D02	WO 2007116284 A1 (PFIZER PRODUCTS INC.)	18.10.2007
D03	ES 2237497 T3 (BAYER HEALTHCARE AG.)	01.08.2005
D04	WO 2010026526 A1 (PFIZER PRODUCTS INC.)	11.03.2010

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

El objeto de la invención es un procedimiento de obtención de una tiofen-2-carboxamida de fórmula **RVX** (rivaroxabán) en varias etapas que transcurre a través de un compuesto de fórmula **23** que comprende un grupo imina, y dicho compuesto de fórmula **23**.

El documento D01 divulga una serie de oxazolidinonas con actividad como inhibidores de FXa (ver página 5900, resumen), entre los que se halla el 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-oxo-4-morfolin-4-il]-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-tiofeno-2-carboxamida (**5**), que ha resultado útil para la prevención y tratamiento de enfermedades tromboembólicas (ver página 5901, tabla 1). El documento divulga además un procedimiento de preparación del compuesto **5** (rivaroxabán) a partir de 4-(4-aminofenil)morfolin-3-ona (**4**) (compuesto **1** de la solicitud), que comprende una etapa de acilación de 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}morfolin-3-ona (**34**, compuesto **5** de la solicitud) con el cloruro del ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico (**35**, compuesto **7** de la solicitud) en presencia de piridina (ver página 5904, esquema 2).

La diferencia existente entre el procedimiento divulgado en el documento D01 y el de la invención radica en la primera etapa del mismo, es decir, en la obtención del compuesto intermedio **5**, que en la solicitud se realiza por hidrólisis del compuesto de fórmula **13**.

Sin embargo, este procedimiento se encuentra ya descrito en el estado de la técnica como etapa intermedia dentro de otros métodos de preparación de compuestos análogos a rivaroxabán.

Así, el documento D02 divulga un procedimiento para la preparación de linezolid [(S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(4-(morfolinil)-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil)metil]acetamida], que es un compuesto de la familia de rivaroxabán que presenta el mismo esqueleto que éste (ver página 2, línea 10-página 3, línea 2; página 3, esquema 1). El procedimiento divulgado comprende una etapa de hidrólisis en medio ácido de una imina de fórmula **3**, similar al compuesto **23** de la invención, que se diferencia de éste tan sólo en alguno de los sustituyentes de la molécula. Esta imina intermedia **23** a su vez se obtiene por reacción de (S)-1-cloro-3-[[4-cloro(bromo)-E-bencilidén]-amino]-propan-2-ol (**1**, compuesto **22** de la invención) con un carbamato de fórmula **2**, como es el éster bencílico del ácido como es el (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-carbámico (equivalente al compuesto **19** de la solicitud).

Se considera que el experto en la materia se plantearía, con razonables expectativas de éxito, a la vista de lo divulgado en el documento D02, la utilización de la imina **23** como producto intermedio para la síntesis de rivaroxabán según el procedimiento descrito en el documento D01.

Por otro lado, aunque algunas de las condiciones experimentales recogidas en las reivindicaciones dependientes **3, 4, 7, 8, 12, 13** no aparecen divulgadas expresamente en los documentos D01 y D02, se considera que no contienen características técnicas que, en combinación con las características técnicas de las reivindicaciones de las que dependen, pudieran conferirles actividad inventiva, sino que más bien pertenecen a la práctica rutinaria del experto en la materia.

En consecuencia, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1-16** no posee actividad inventiva respecto a la combinación de las enseñanzas divulgadas en los documentos D01 y D02 (Artículo 8.1 de la Ley de Patentes 11/1996).

Del mismo modo, el documento D03 divulga una serie de oxazolidinonas sustituidas de fórmula general (I) que actúan como anticoagulantes debido a su capacidad para inhibir el factor de coagulación de la sangre Xa (ver página 3, líneas 16-64). Entre estos compuestos destaca la 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-oxo-4-morfolin-4-il]-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-tiofeno-2-carboxamida (rivaroxabán; ver página 4, fórmula), que puede prepararse mediante un procedimiento en varias etapas que comprende la acilación de 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}morfolin-3-ona (compuesto **5** de la solicitud) con el cloruro del ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico (compuesto **7** de la solicitud) en medio básico (ver página 26, ejemplo 44, esquema).

Al igual que el documento D01, el procedimiento divulgado en el documento D03 se diferencia del procedimiento de la invención radica en la primera etapa de éste, es decir, en la obtención del compuesto intermedio **5**, que en la solicitud se realiza por hidrólisis del compuesto de fórmula **13**.

El documento D04 divulga un procedimiento para la preparación de linezolid [(S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(4-(morfolinil)-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil)metil]acetamida], que posee el mismo esqueleto que rivaroxabán (ver página 12, compuesto 1). El procedimiento divulgado comprende una etapa de hidrólisis en medio ácido de una imina de fórmula **5**, análogo al compuesto **23** de la invención pero que presenta un anillo de tiomorfolina en lugar de morfolina (ver página 28, esquema 1). Esta imina intermedia **23** a su vez se obtiene por reacción de (S)-1-cloro-3-[(4-cloro(bromo)-E-bencilidén)-amino]propan-2-ol (**3**, compuesto **22** de la invención) con un carbamato bencílico de fórmula **4** (equivalente al compuesto **19** de la solicitud).

Siguiendo el razonamiento expuesto para los documentos D01 y D02, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1-16** no posee actividad inventiva respecto a la combinación de las enseñanzas divulgadas en los documentos D03 y D04 (Artículo 8.1 de la Ley de Patentes 11/1996).