

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 020**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.12.2013 PCT/IN2013/000799**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.07.2014 WO14102820**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.12.2013 E 13866539 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.10.2016 EP 2895176**

54 Título: **Producto intermedio de rivaroxabán y preparación del mismo**

30 Prioridad:

**26.12.2012 IN MM33582012**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**25.04.2017**

73 Titular/es:

**WANBURY LIMITED (100.0%)  
B-Wing, 10th Floor BSEL Tech Park, Sector 30A  
Plot No.39/5&39/5A Opp. Vashi Railway Station  
Navi-Mumbai , Maharashtra 400 703, IN**

72 Inventor/es:

**DR. NITIN SHARADCHANDRA PRADHAN;  
DR. NILESH SUDHIR PATIL;  
DR. RAJESH RAMCHANDRA WALAVALKAR;  
MR. NILESH SUBHAS KULKARNI;  
MR. SANDIP BABANRAO PAWAR y  
MR. TARAK SAMBHAJI PAWAR**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

**ES 2 610 020 T3**

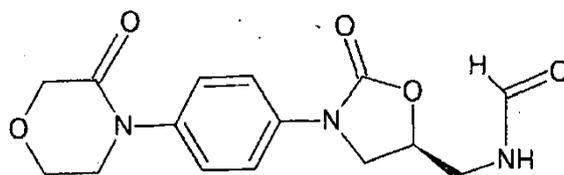
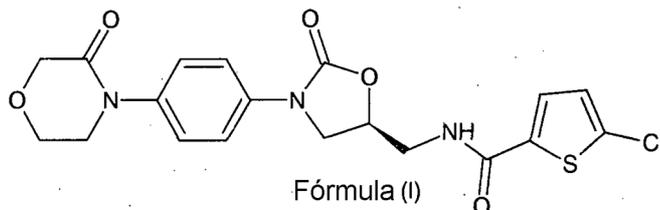
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

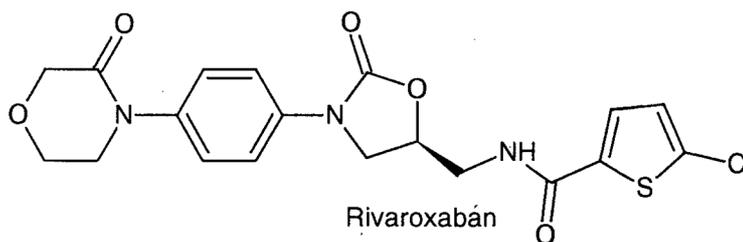
Producto intermedio de rivaroxabán y preparación del mismo.

5 **Campo de la invención**

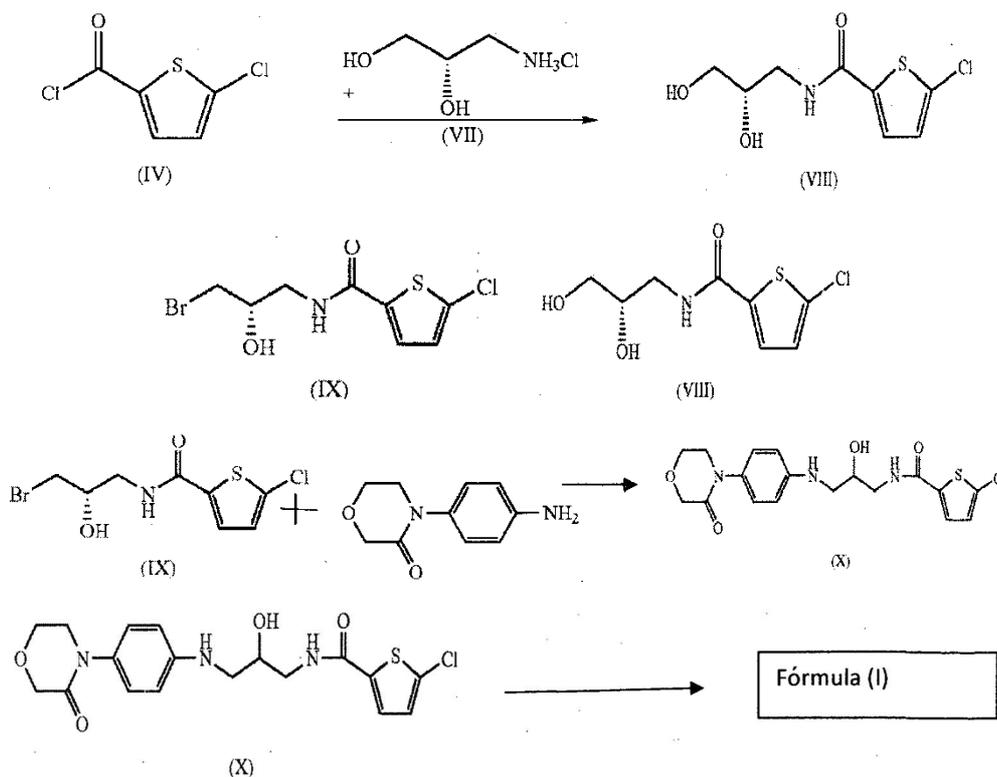
La presente invención se refiere al campo de la síntesis de rivaroxabán de fórmula (I), y más particularmente a un nuevo producto intermedio de rivaroxabán de fórmula (A), y a un procedimiento para la preparación del mismo. Además, la presente invención se refiere al procedimiento para la preparación de rivaroxabán usando un nuevo producto intermedio de fórmula (A).

**Antecedentes de la invención**

El rivaroxabán, (5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]oxazolidin-5-il)metil)tiofen-2-carboxamida), es un fármaco anticoagulante administrable de forma oral, de bajo peso molecular. La sustancia farmacéutica inhibe directamente la forma activa de la serina proteasa Factor Xa (FXa). Rivaroxabán se puede usar para la prevención y tratamiento de diversas enfermedades tromboembólicas, en particular trombosis de venas profundas (DVT), embolia pulmonar (PE), infarto de miocardio, angina de pecho, reoclusiones y restenosis tras angioplastia o derivación aortocoronaria, apoplejía cerebral, ataques isquémicos transitorios, y enfermedades oclusivas arteriales periféricas. El rivaroxabán se describió por primera vez en el documento WO01/47919, por Bayer AG, y tiene la siguiente estructura:



El documento US 2007/0149522 se refiere a un método para producir 5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)tiofen-2-carboxamida partiendo de cloruro de 5-clorotiofen-2-carbonilo y (2S)-3-amino-propano-1,2-diol para obtener el compuesto de fórmula (VIII), que se trata posteriormente con 4 equivalentes de ácido bromhídrico en presencia de anhídrido acético para obtener N-((S)-3-bromo-2-hidroxiopropil)-5-clorotiofen-2-carboxamida, el compuesto de fórmula (IX). Posteriormente, la (4-aminofenil)-3-morfolinona (III) se trata con el compuesto de fórmula (IX), para obtener N-((R)-2-hidroxi-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenilamino]propil)-5-clorotiofen-2-carboxamida; el compuesto de fórmula (X) finalmente se puede tratar con fosgeno o un equivalente de fosgeno para proporcionar, por ejemplo, sustitutos de fosgeno tales como di- o trifosgeno, o equivalentes de monóxido de carbono, N,N-carbonilbisimidazol, N,N-carbonilbisimidazol en una mezcla de disolventes de 1-metil-2-pirrolidona y tolueno, para obtener 5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofen-carboxamida (I).



5

10

15

20

25

30

35

40

El documento US2007/0066611 se refiere a un procedimiento para preparar 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona haciendo reaccionar 4-(4-nitrofenil)-3-morfolinona con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, caracterizado por que la reacción se efectúa en un alcohol alifático.

La patente US nº 7.598.378 se refiere a un procedimiento para preparar 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona haciendo reaccionar 4-(4-nitrofenil)-3-morfolinona con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, caracterizado por que la reacción se efectúa en un alcohol alifático.

La patente US nº 7.351.823 se refiere a un procedimiento para preparar 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofencarboxamida partiendo de 2-[(2S)-2-oxiranilmetil]-1H-isoindol-1,3-(2H)-diona, 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona y cloruro de 5-clorotiofen-2-carbonilo.

El documento WO 2009/023233 se refiere a nuevos compuestos que son derivados de derivados de oxazolidinonas sustituidos y sus sales farmacéuticamente aceptables. Más específicamente, esta invención se refiere a nuevos compuestos de oxazolidinona que son derivados de rivaroxabán. La invención también proporciona composiciones libres de pirógenos que comprenden uno o más compuestos de la invención y un vehículo, junto con el uso de los compuestos y composiciones descritos en métodos para tratar enfermedades y afecciones que se tratan beneficiosamente al administrar un inhibidor selectivo del factor Xa, tal como rivaroxabán.

Mediante la inspección cuidadosa de las mencionadas patentes y solicitudes de patentes anteriores, existe la necesidad de superar los mencionados inconvenientes en el procedimiento, de manera que, a este respecto, la presente invención se refiere al nuevo producto intermedio con el procedimiento para la preparación que se usa concomitantemente para la preparación de rivaroxabán.

### Sumario

El aspecto principal de la presente invención es proporcionar un nuevo producto intermedio de fórmula (A), rivaroxabán, y un procedimiento para la preparación del mismo.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar el nuevo procedimiento para la preparación del rivaroxabán de fórmula (I) usando el nuevo producto intermedio de fórmula (A).

Aún otro aspecto de la presente invención es proporcionar el procedimiento para la preparación del nuevo producto intermedio de fórmula (A) usando el producto intermedio de fórmula (VII) en forma de base libre o de sal de adición de ácidos.

Aún otro aspecto de la presente invención es proporcionar el nuevo producto intermedio de fórmula (A) en forma cristalina o amorfa.

5 Aún otro aspecto, el procedimiento para la preparación de rivaroxabán de fórmula (I) se puede llevar a cabo en un solo recipiente usando como material de partida el nuevo compuesto de fórmula (A).

10 Aún otro aspecto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de rivaroxabán de fórmula (I), en el que el rivaroxabán obtenido está sustancialmente libre de impurezas y de ese modo se eliminan las etapas de purificación requeridas y se ejerce además el procedimiento eficiente para la preparación a gran escala.

**Descripción detallada de la invención**

15 Antes de que se describa la presente invención, debe apreciarse que esta invención no está limitada a metodologías y materiales particulares descritos, ya que estos pueden variar según el experto en la materia. También debe apreciarse que la terminología usada en la descripción es con el fin solamente de describir las formas de realización particulares, y no pretende limitar el alcance de la presente invención.

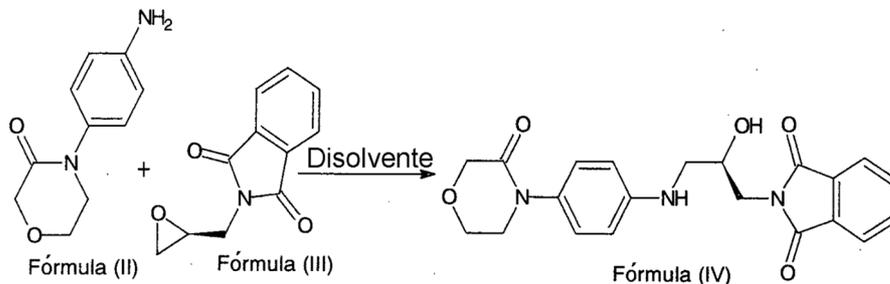
20 Antes de que se describa la presente invención, debe apreciarse que, excepto que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que el entendido habitualmente por un experto en la materia a la que pertenece esta invención. Además, debe apreciarse que la presente invención no está limitada a las metodologías y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente memoria se pueden usar en la práctica o en los ensayos de la presente invención, los métodos y materiales preferidos se describen, ya que estos pueden variar en la especificación indicada. Excepto que se establezca en contrario, cualquier uso de las palabras tales como "incluyendo", "conteniendo", "comprendiendo", "25 "teniendo", y similares, significa "que incluye sin limitación", y no se debe de interpretar que limita cualquier afirmación general que sigue a los apartados específicos o similares o materias inmediatamente que le siguen. Las formas de realización de la invención no son mutuamente exclusivas, sino que se pueden implementar en diversas combinaciones. Las formas de realización descritas de la invención y los ejemplos descritos son proporcionados con el fin de ilustrar y no limitar la invención, como se establece en las reivindicaciones adjuntas. Además, los términos descritos en las formas de realización son únicamente métodos ejemplificativos de la invención, que se pueden poner en práctica de diversos modos.

35 Una expresión en la presente memoria, "temperatura de reflujo", significa la temperatura a la que el disolvente o el sistema de disolventes refluje o hierve a presión atmosférica.

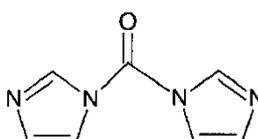
La expresión "sustancialmente libre de", en referencia a una composición, como se usa en la presente memoria, significa que no se puede detectar una sustancia ausente en la composición mediante métodos conocidos por los expertos en la materia en el momento de presentar esta solicitud.

40 En una de las formas de realización, la presente invención proporciona un procedimiento mejorado para la preparación de rivaroxabán de fórmula (I), que comprende:

45 (a) hacer reaccionar 4-(4-aminofenil)morfolin-3-ona de fórmula (II) con 2-[(2S)-oxiran-2-ilmetil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona de fórmula (III) en un disolvente adecuado para obtener 2-[(2R)-2-hidroxi-3-[[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]amino}propil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona de fórmula (IV):



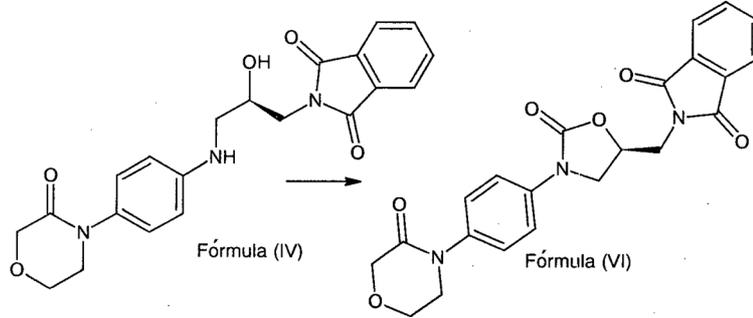
50 (b) preparar el compuesto de fórmula (VI) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (IV) usando di-1H-imidazol-1-ilmetanona de fórmula (V):



Fórmula (V)

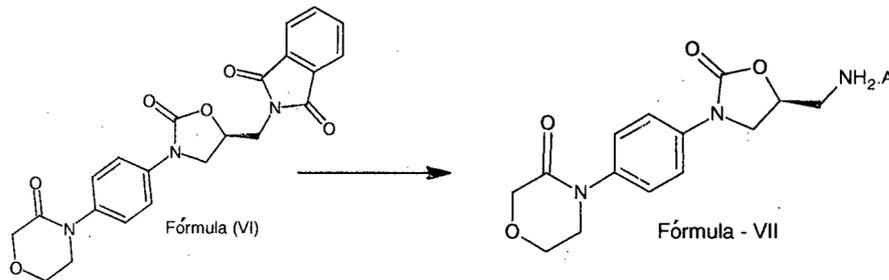
en un disolvente adecuado y opcionalmente en presencia de una base:

5



(c) eliminar el grupo ftalamida del compuesto de fórmula (VI) en un disolvente adecuado usando un agente desprotector adecuado a fin de obtener la base libre del compuesto de fórmula (VII), y tratar posteriormente con ácido para obtener la sal de adición de ácidos de 4-{4-[(5S)-5-(aminometiloxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]morfolin-3-ona de fórmula (VII):

10

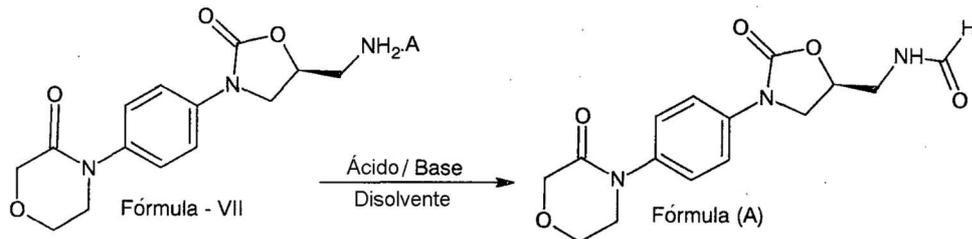


15

A es una sal de adición de ácidos; el ácido puede ser ácido inorgánico u orgánico;

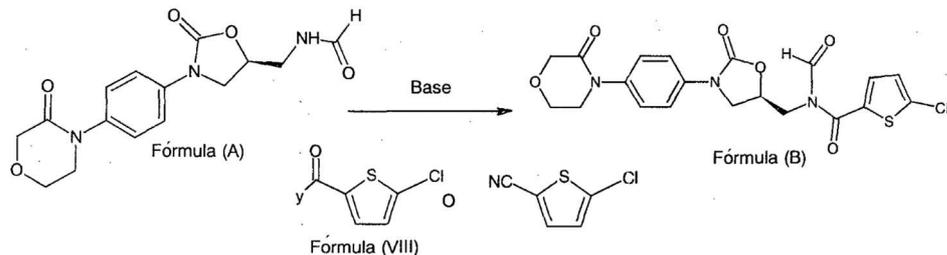
(d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII) o la base libre de fórmula (VII) con ácido inorgánico u orgánico en un disolvente adecuado, opcionalmente en presencia de una base, para obtener el nuevo producto intermedio de fórmula (A), N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)formamida:

20

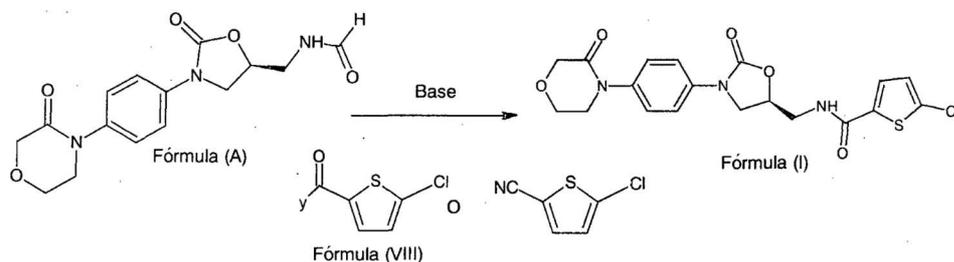


25

(e) hacer reaccionar el nuevo compuesto de fórmula (A) con el compuesto de fórmula (VIII) o 5-clorotiofen-2-carbonitrilo en un disolvente adecuado y una base a fin de obtener el nuevo producto intermedio o precursor de rivaroxabán de fórmula (B), opcionalmente en presencia de agentes catalíticos y/o activantes:



Opcionalmente, el rivaroxabán de compuesto de fórmula (I) se puede preparar directamente sin aislar el compuesto de fórmula (B):



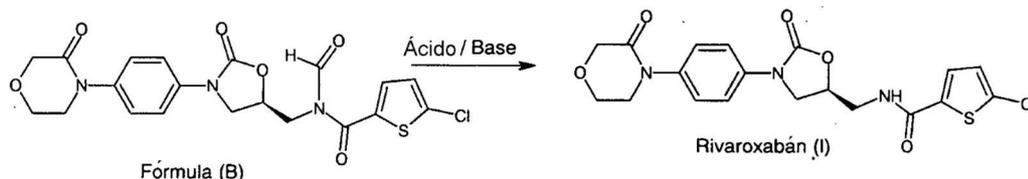
5

en la que:

Y es sulfoniloxi, imidazol, triazol, tetrazol, alcoxi, alcoxi sustituido, tri-halometoxi, N-hidroxisuccinamida, hidroxi, ésteres, amina primaria, amina secundaria, p-nitrofenol, N-hidroxitalamida, N-hidroxi-benzotriazol, cloro, flúor, bromo y yodo. La base usada puede ser inorgánica u orgánica;

10

(f) tratar el compuesto de fórmula (B) con un ácido o base en un disolvente adecuado a fin de separar el grupo aldehído del compuesto de fórmula (B) para obtener el compuesto del título, rivaroxabán de fórmula (I):



15

La actual invención se extiende además a la preparación de la sal de adición de ácidos del compuesto de fórmula (VII), a fin de obtener el compuesto purificado de fórmula (A) sin ninguna purificación adicional mediante tratamiento con ácido-base, o cristalización en disolventes.

20

El disolvente usado en la etapa (a) y en la etapa (c) puede ser el mismo o diferente, en el que el mencionado disolvente es un disolvente orgánico seleccionado del grupo que comprende hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, dialquilformamidas, éteres, éteres cíclicos, éteres cíclicos sustituidos, alcoholes, cetonas, dialquilsulfóxidos, dialquilacetamidas, nitrilos, líquidos iónicos, hidrocarburos alifáticos halogenados, y agua o mezclas de los mismos, pero más preferiblemente el disolvente es neutro frente a los agentes reaccionantes.

25

La etapa (a) se lleva a cabo a la temperatura en el intervalo de 0°C a 95°C. Habitualmente, la reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de hasta la temperatura de reflujo del mencionado disolvente.

30

El disolvente usado en la etapa (b) para la preparación del compuesto de fórmula (VI) es un disolvente orgánico seleccionado del grupo que comprende hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, dialquilformamidas, éteres, éteres cíclicos, éteres cíclicos sustituidos, cetonas, dialquilsulfóxidos, dialquilacetamidas, nitrilos, líquidos iónicos, hidrocarburos alifáticos halogenados, o mezclas de los mismos.

35

El disolvente usado en la etapa (c) es un disolvente orgánico seleccionado del grupo que comprende hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, dialquilformamidas, éteres, éteres cíclicos, éteres cíclicos sustituidos, dialquilsulfóxidos, dialquilacetamidas, nitrilos, líquidos iónicos, hidrocarburos alifáticos halogenados, y agua o mezclas de los mismos. Además, el compuesto de fórmula (VII) se puede preparar en términos de sal de adición de ácidos usando ácido inorgánico u orgánico.

40

En la etapa (d), el compuesto de fórmula (VII) se puede usar en forma de base libre o su sal de adición de ácidos. El disolvente usado en la etapa (d) es un disolvente orgánico, puede ser una mezcla de agua y disolvente orgánico. El agente formilante usado en la etapa (d) puede ser ácido fórmico, formiato de alquilo, etc. El disolvente usado en la reacción se puede seleccionar de los hidrocarburos aromáticos, nitrilos, hidrocarburos alifáticos, éteres, preferiblemente hidrocarburo aromático, más preferiblemente tolueno y xileno. La base usada en la etapa (d) se selecciona de base orgánica o inorgánica.

45

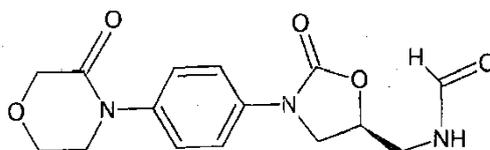
En la etapa (e), el compuesto de fórmula (A) se puede tratar con el compuesto de fórmula (VIII), opcionalmente en presencia de una base que puede ser inorgánica u orgánica, en un disolvente seleccionado del grupo que comprende hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, dialquilformamidas, éteres, éteres cíclicos, éteres cíclicos sustituidos, dialquilsulfóxidos, dialquilacetamidas, nitrilos, líquidos iónicos, ésteres, hidrocarburos alifáticos halogenados, cetonas, amidas cíclicas, y agua o mezclas de los mismos, para obtener el precursor de rivaroxabán

50

de fórmula (B). Los agentes activantes usados en la reacción de la etapa (e) comprenden CDI, DCC, HOBT, DMAP, EDCI, ácido bórico, ácido borónico, ácido fenilborónico, etc., y mezclas de los mismos.

5 En la etapa (f), el compuesto de fórmula (B) se trata con ácido o base en presencia o ausencia del disolvente. El disolvente, el ácido y la base usados en la reacción pueden ser inorgánicos u orgánicos. El disolvente adecuado se selecciona, para la etapa (f), del grupo que comprende hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, dialquilformamidas, éteres, éteres cíclicos, éteres cíclicos sustituidos, ésteres, alcoholes, dialquilsulfóxidos, dialquilacetamidas, nitrilos, líquidos iónicos, ácido carboxílico, hidrocarburos alifáticos halogenados, cetonas, y agua  
10 o mezclas de los mismos, u opcionalmente, la etapa (f) se lleva a cabo en un medio bifásico y opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fases.

Según otra forma de realización, la presente invención proporciona el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (A), que comprende:

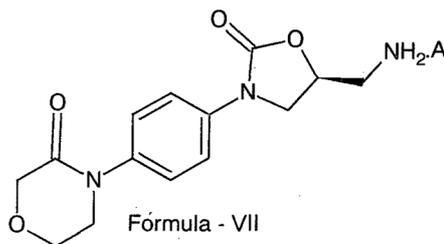


15

Fórmula (A)

tratar la fórmula (VII), en forma de base libre o sal de adición de ácidos, con agente formilante

20



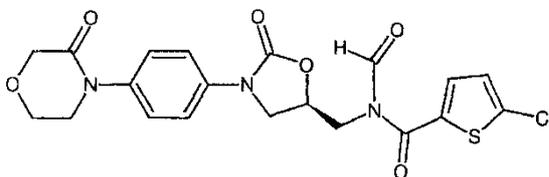
Fórmula - VII

en la que:

25 A es una sal de adición de ácidos, y el ácido usado puede ser ácido inorgánico u orgánico.

El disolvente usado puede ser una mezcla de agua y disolvente orgánico. El agente de formilación usado puede ser ácido fórmico, formiato de alquilo, etc. El disolvente usado en la reacción se puede seleccionar de hidrocarburos aromáticos, nitrilos, hidrocarburos alifáticos, éteres, preferiblemente hidrocarburo aromático, más preferiblemente  
30 tolueno y xileno. La base usada se selecciona de base orgánica o inorgánica.

Según otra forma de realización, la presente invención proporciona el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (B), que comprende:

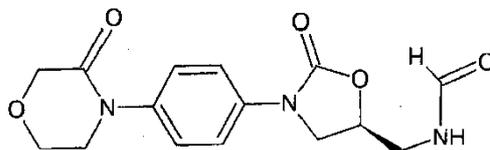


35

Fórmula (B)

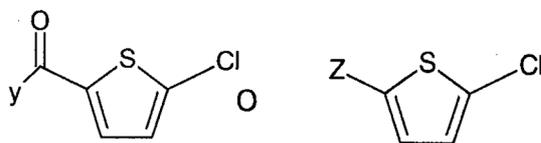
tratar el nuevo producto intermedio de fórmula (A):

40



Fórmula (A)

con el compuesto de fórmula (VIII) o (IX):



5

Fórmula (VIII)

en la que:

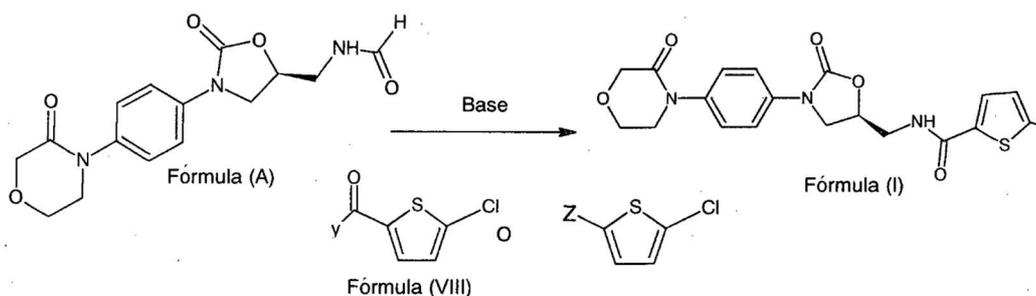
10

Y es sulfoniloxi, imidazol, triazol, tetrazol, alcoxi, alcoxi sustituido, tri-halometoxi, N-hidroxisuccinamida, hidroxil, ésteres, amina primaria, amina secundaria, p-nitrofenol, N-hidroxitalamida, N-hidroxibenzotriazol, cloro, flúor, bromo y yodo. La base usada puede ser inorgánica u orgánica.

15

Z es un sustituyente extractor de electrones.

Según todavía otra forma de realización, el rivaroxabán del compuesto de fórmula (I) se puede preparar directamente del compuesto de fórmula (A) sin aislar el compuesto de fórmula (B):



20

en la que:

25

Y es sulfoniloxi, imidazol, triazol, tetrazol, alcoxi, alcoxi sustituido, tri-halometoxi, N-hidroxisuccinamida, hidroxil, ésteres, amina primaria, amina secundaria, p-nitrofenol, N-hidroxitalamida, N-hidroxibenzotriazol, cloro, flúor, bromo y yodo. La base usada puede ser inorgánica u orgánica.

Z es un sustituyente extractor de electrones.

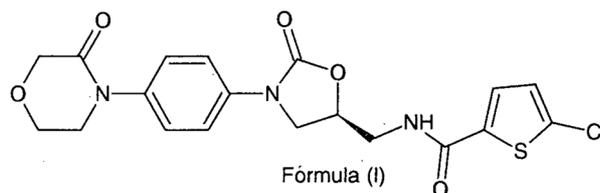
30

Los disolventes usados del grupo comprenden hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, dialquilformamidas, éteres, éteres cíclicos, éteres cíclicos sustituidos, dialquilsulfóxidos, dialquilacetamidas, nitrilos, líquidos iónicos, ésteres, hidrocarburos alifáticos halogenados, cetonas, amidas cíclicas, y agua o mezclas de los mismos, para obtener precursor de rivaroxabán de fórmula (B). Los agentes activantes usados en la reacción de la etapa (e) comprenden CDI, DCC, HOBT, DMAP, EDCI, ácido bórico, ácido borónico, ácido fenilborónico, etc., y mezclas de los mismos. Opcionalmente, la reacción se lleva a cabo en medio bifásico, y preferiblemente en presencia de un catalizador de transferencia de fases.

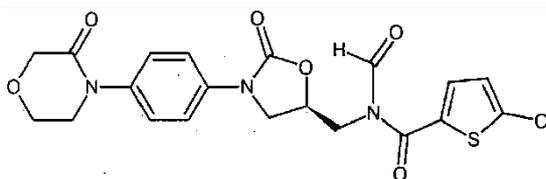
35

Según todavía otra forma de realización, la presente invención proporciona el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I), que comprende:

40



tratar el compuesto de fórmula (B):



Fórmula (B)

5 con ácido o base seleccionados de inorgánicos u orgánicos, para obtener el compuesto de fórmula (I), y el disolvente usado para dicha reacción es un disolvente orgánico seleccionado del grupo que comprende hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, dialquilformamidas, éteres, éteres cíclicos, éteres cíclicos sustituidos, ésteres, alcoholes, dialquilsulfóxidos, dialquilacetamidas, nitrilos, líquidos iónicos, ácido carboxílico, hidrocarburos alifáticos halogenados, y agua o mezclas de los mismos, y opcionalmente la reacción se puede llevar a cabo en medio bifásico, y opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fases.

10 La presente invención se describe en los ejemplos proporcionados a continuación; además, éstos se proporcionan solamente para ilustrar la invención, y por lo tanto no se deben de interpretar como limitativos del alcance de la invención.

### 15 Ejemplo 1

Preparación de 2-((2R)-2-hidroxi-3-((4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil)amino)propil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (Etapa I)

20 En un matraz de fondo redondo de cuatro bocas se cargan alcohol isopropílico (135 ml), 4-(4-aminofenil)morfolin-3-ona (10 g), 2-((2S)-oxiran-2-ilmetil)-1H-isoindol-1,3(2H)diona ((11,6 g) y agua (15 ml) a 25 hasta 30°C. La mezcla de reacción se calienta lentamente hasta reflujo, y se mantiene durante 24 h a temperatura de reflujo. La masa de reacción se enfría a 25 hasta 30°C tras terminar la reacción. La masa de reacción se mantiene entonces a 25 hasta 30°C durante 30 minutos. Finalmente, el sólido obtenido se separa mediante filtración y se lava con alcohol isopropílico (25 ml).

Rendimiento 87,5%

### 30 Ejemplo 2

Preparación de 2-((5S)-2-oxo-3-((4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil)-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (Etapa II)

35 En un matraz de fondo redondo de cuatro bocas se cargan diclorometano (150 ml), 2-((2R)-2-hidroxi-3-((4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil)amino)propil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (15 g), N,N'-dicarbonildiimidazol (9,22 g), y carbonato de potasio en polvo (5,24 g) a 25 hasta 30°C. La masa de reacción obtenida se agita entonces durante 5 h a 25 hasta 30°C. La masa de reacción se filtra entonces, y el sólido obtenido se lava con diclorometano. El filtrado separado se concentra a presión reducida para obtener un residuo. Se añade tetrahidrofurano (30 ml) al residuo. La mezcla obtenida se calienta a 40 hasta 45°C durante 30 minutos, seguido de enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Finalmente, el sólido obtenido se separa mediante filtración y se lava con tetrahidrofurano. Rendimiento 90%

### 45 Ejemplo 3

Preparación de hidrocloruro de 4-((5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil)morfolin-3-ona (Etapa III)

50 En un matraz de fondo redondo de cuatro bocas se cargan metanol (100 ml), 2-((5S)-2-oxo-3-((4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil)-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (10 g), y metilamina acuosa al 40% (5 g) a 25 hasta 30°C. La masa de reacción se agita durante 1 h a 25 hasta 30°C. Se añade un segundo lote de metilamina acuosa al 40% (5 g) a la masa de reacción a 25 hasta 30°C. Tras terminar la adición de la disolución de metilamina, la masa de reacción se calienta a 60 hasta 65°C, y se mantiene a la misma temperatura durante 4 h. Después, la mezcla de reacción se enfría a 25 hasta 30°C, y se añade ácido clorhídrico conc. (2 ml, el pH debería de ser 1 a 2). Finalmente, la masa de reacción se enfría hasta 10°C y se agita durante 30 minutos. El sólido obtenido se separa mediante filtración y se lava con metanol frío (10 ml). Rendimiento 80%

### 55 Ejemplo 4

Preparación de N-((5S)-2-oxo-3-((4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil)-1,3-oxazolidin-5-il)metil)formamida (aldehído de amina primaria; Etapa IV)

En un matraz de fondo redondo de cuatro bocas se cargan base libre de 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}morfolin-3-ona (50 g), tolueno (350 ml) y ácido fórmico (21,63 g). La masa de reacción se calienta entonces azeotrópicamente hasta 110-120°C utilizando un aparato Dean-Stark durante 3 a 4 h (el agua se elimina azeotrópicamente). La masa de reacción se enfría a 25 hasta 30°C. El sólido obtenido se separa mediante filtración y se lava con tolueno.

Rendimiento 96%

#### Ejemplo 5

Preparación de N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)formamida (aldehído de amina primaria; Etapa IV)

En un matraz de fondo redondo de cuatro bocas se cargan base libre de 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}morfolin-3-ona (50 g), dicloruro de metileno o dicloruro de etileno (350 ml) y ácido fórmico (21,63 g). La masa de reacción se calienta entonces azeotrópicamente hasta 110-120°C empleando un aparato Dean-Stark durante 3 a 4 h (el agua se elimina azeotrópicamente). La masa de reacción se enfría a 25 hasta 30°C. El sólido obtenido se separa mediante filtración y se lava con tolueno.

Rendimiento 90%

#### Ejemplo 6

Preparación de N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)formamida (aldehído de amina primaria; Etapa IV)

En un matraz de fondo redondo de cuatro bocas se cargan base libre de 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}morfolin-3-ona (50 g), éter (450 ml) y ácido fórmico (21,63 g). La masa de reacción se calienta entonces azeotrópicamente hasta 110-120°C empleando un aparato Dean-Stark durante 3 a 4 h (el agua se elimina azeotrópicamente). La masa de reacción se enfría a 25 hasta 30°C. El sólido obtenido se separa mediante filtración y se lava con tolueno.

Rendimiento 85 %

#### Ejemplo 7

Preparación de 5-cloro-N-formil-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)tiofeno-2-carboxamida (Etapa V)

Se añaden N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)formamida (1 g), diclorometano (25 ml) en un matraz de fondo redondo (R.B.) de 4 bocas seco y limpio, a 25 hasta 30°C. A esta disolución transparente se añade carbonato de potasio (0,89 g) y se agita a 25 hasta 30°C durante 30 minutos. A esta masa de reacción, se añade lentamente disolución de cloruro de 5-clorotiofeno-2-carbonilo (1,0 g), y diclorometano (5 ml). La masa de reacción obtenida se agita entonces a 25 hasta 30°C durante 5 a 6 h. Se añade agua (25 ml) a la masa de reacción, y la capa orgánica se separa. La capa orgánica obtenida se lava entonces con agua (25 ml X 2). Finalmente, la capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida para obtener un residuo. Se añade metanol (5 ml) al residuo, y se calienta hasta reflujo para obtener una disolución transparente. La disolución transparente obtenida se enfría gradualmente hasta 15 a 20°C. El sólido precipitado se separa entonces por filtración y se lava con metanol enfriado (1 ml).

Rendimiento 0,3 g

#### Ejemplo 8

Preparación de Rivaroxabán (Etapa VI)

Se recoge 5-cloro-N-formil-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)tiofeno-2-carboxamida (1,0 g) en una mezcla de ácido acético (5 ml) y ácido clorhídrico conc. (0,25 ml). La mezcla de reacción obtenida se calienta a 70 hasta 80°C durante 3 a 4 h. Tras terminar la reacción, la mezcla de reacción se enfría a 25 hasta 30°C, y se añade metanol (5 ml). El sólido precipitado se separa mediante filtración y se lava con metanol (3 ml).

Rendimiento 0,6 g

**Ejemplo 9**

Preparación de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)tiofeno-2-carboxamida (ruta de nitrilo)

5 A una disolución de hidrocloreuro de 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}morfolin-3-ona (5,7 g) en etanol (70 ml) se le añadió carbonato de potasio (7,1 g), y la mezcla se agitó 2 h a 25 hasta 30°C, después se filtró para obtener 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}morfolin-3-ona (base libre). En otro matraz, se cargó una disolución de 5-clorotiofeno-2-carbonitrilo (2,9 g) bajo nitrógeno en HCl etanólico (12 ml), y se agitó  
10 durante 5 h a temperatura ambiente hasta que se obtuvo un precipitado blanco. Se destiló en nitrógeno para evitar la humedad, y el residuo obtenido se añadió a una disolución de 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}morfolin-3-ona. La mezcla se agitó durante 16 a 18 h a temperatura de reflujo. Se añadió etanol ac. (5 ml), y la mezcla se calentó nuevamente a temperatura de reflujo durante 10 a 12 h para obtener 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)tiofeno-2-carboxamida (material bruto) que se purificó  
15 adicionalmente mediante cromatografía en columna.

**Ejemplo 10**

Preparación de Rivaroxabán

20 Se recoge N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)formamida (1 g) en diclorometano (10 ml), y la masa de reacción se agita a 25 hasta 30°C durante 30 minutos. A esta mezcla se le añade simultáneamente una disolución de 5-clorotiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo (1,06 g) en diclorometano (10 ml) e hidróxido de sodio (0,38 g) en agua (5 ml), a través de un embudo de adición. La masa de reacción obtenida se agita entonces durante  
25 1 a 2 h a 25 hasta 30°C. Tras terminar la reacción, la capa orgánica se separa y se concentra a presión reducida para obtener un residuo. Se añade ácido acético y metanol al residuo, se agita durante 30 minutos, y el sólido obtenido se separa mediante filtración. El sólido se lava con metanol.

Rendimiento 0,67 g

30

**Ejemplo 11**

Preparación de Rivaroxabán

35 Se recoge N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)formamida (1 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (10 ml) e hidruro de sodio (0,11 g), la masa de reacción se agita a 25 hasta 30°C durante 30 minutos. A esta mezcla se le añade cloruro de 5-clorotiofencarbonilo (0,86 g). La masa de reacción obtenida se agita entonces durante 1 a 2 h a 25 hasta 30°C. Tras terminar la reacción, se añade acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separa y se concentra a presión reducida para obtener un residuo. Se añade ácido acético y metanol al  
40 residuo, se agita durante 30 minutos, y el sólido obtenido se separa mediante filtración. El sólido se lava con metanol.

Rendimiento 0,6 g.

**Ejemplo 12**

Preparación de 2-(((5S)-2-Oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (Etapa II)

50 En un matraz de fondo redondo de cuatro bocas se cargan diclorometano (3400 ml), 2-((2R)-2-hidroxi-3-[[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino]propil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (340 g) y N,N'-dicarbonildiimidazol (209,13 g) a 25 hasta 30°C. La masa de reacción obtenida se agita entonces durante 8 h a 25 hasta 30°C. La masa de reacción se concentra a presión reducida para obtener un residuo. Se añade tetrahidrofurano (1700 ml) al residuo. La mezcla obtenida se calienta a 40 hasta 45°C durante 30 minutos, seguido de enfriamiento hasta la temperatura ambiente.  
55 Finalmente, el sólido obtenido se separa mediante filtración y se lava con tetrahidrofurano (170 ml).

Rendimiento = 93,55%

**Ejemplo 13**

60 Preparación de hidrocloreuro de 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}morfolin-3-ona (Etapa III)

En un matraz de fondo redondo de cuatro bocas se cargan metanol (2900 ml), 2-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (290 g), y metilamina acuosa al 40% (265 g) a 25 hasta 30°C. La masa de reacción se agita durante 1 h a 25 hasta 30°C y después se calienta a 60 hasta 65°C, y se  
65 mantiene a la misma temperatura durante 4 h. La mezcla de reacción se enfría entonces a 25 hasta 30°C, y se

añade ácido clorhídrico conc. (290 ml, el pH debería de ser 1 a 2) y se agita durante 30 minutos. El sólido obtenido se separa mediante filtración y se lava con metanol enfriado (290 ml).

Rendimiento = 92,0%

5

#### Ejemplo 14

Preparación de N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)formamida (Etapa IV)

10 En un matraz de fondo redondo de cuatro bocas se cargan hidrocloreuro de 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}morfolin-3-ona (250 g), diclorometano (1250 ml) y amoníaco (250 ml), se agita durante 15 min, y las capas se separan. La capa orgánica se recoge, y se añade tolueno (1250 ml), agua (500 ml) y ácido fórmico (140,6 g). La masa de reacción se calienta entonces azeotrópicamente hasta 110-120°C empleando un aparato Dean-Stark durante 3 a 4 h (el agua se elimina azeotrópicamente). La masa de reacción se enfría hasta 25 hasta 15 30°C. El sólido obtenido se separa mediante filtración y se lava con tolueno.

Rendimiento = 80,0%

#### Ejemplo 15

20

Preparación de 5-cloro-N-formil-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)tiofeno-2-carboxamida (Etapa V)

25 Se añade N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)formamida (120 g), diclorometano (2400 ml) en un matraz R.B. de 4 bocas seco y limpio, a 25 hasta 30°C. La masa de reacción se enfría a 0 hasta 5°C. A esta disolución se le añade gota a gota diisopropiletilamina (145,7 g) y una disolución de cloruro de 5-clorotiofeno-2-carbonilo (170 g) y diclorometano (240 ml), a 0 hasta 5°C. La masa de reacción obtenida se agita entonces a 25 hasta 30°C y se calienta hasta reflujo durante 12 h. La masa de reacción se enfría a 25 hasta 30°C. La masa de reacción se lava con disolución de ácido cítrico al 10% (2 x 360 ml), y la capa orgánica se separa. La 30 capa orgánica obtenida se lava entonces con agua (600 ml X 2), y se concentra a presión reducida para obtener un residuo. Se añade metanol (600 ml) al residuo y se agita durante 20 min. El sólido precipitado se separa entonces por filtración y se lava con metanol (240 ml). Se seca por succión, y la torta húmeda se recoge en un matraz, se añade metanol (600 ml), y la disolución se agita durante 30 min. El sólido se separa entonces por filtración y se lava con metanol (240 ml).

35

Rendimiento = 85,0%

#### Ejemplo 16

40 Preparación de rivaroxabán (Etapa VI)

45 En un matraz de fondo redondo de cuatro bocas se cargan 5-cloro-N-formil-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)tiofeno-2-carboxamida (120 g), diclorometano (2400 ml) y ácido metanosulfónico al 70% (120 ml) a 25-30°C. La mezcla de reacción obtenida se calienta hasta reflujo durante 4 a 5 h. Tras terminar la reacción, la masa de reacción se concentra a presión reducida para obtener un residuo. Se añade diclorometano (120 ml), y se añade lentamente metanol (600 ml) al residuo. El sólido precipitado se separa por filtración y se lava con metanol (240 ml)

50

Rendimiento = 80%

Preparación de rivaroxabán (Etapa VI)

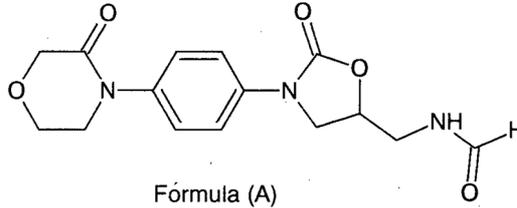
55 En un matraz de fondo redondo de cuatro bocas se cargan 5-cloro-N-formil-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)tiofeno-2-carboxamida (120 g), diclorometano (2400 ml) y ácido clorhídrico o ácido sulfúrico (120 ml) a 25-30°C. La mezcla de reacción obtenida se calienta a reflujo durante 4 a 5 h. Tras terminar la reacción, la masa de reacción se concentra a presión reducida para obtener un residuo. Se añade diclorometano (120 ml), y se añade lentamente metanol (600 ml) al residuo. El sólido precipitado se separa por filtración y se lava con metanol (240 ml)

60

Rendimiento = 75 %

REIVINDICACIONES

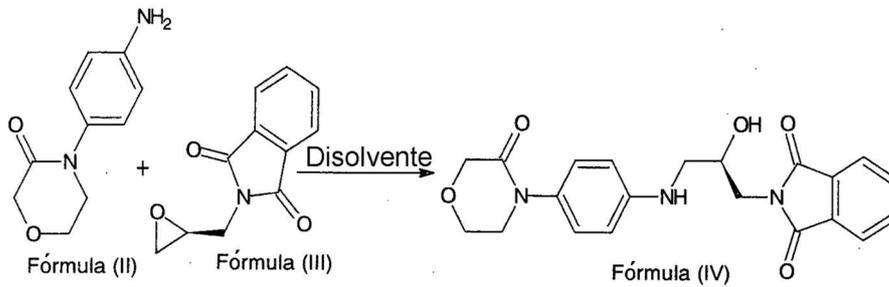
1. Compuesto de fórmula (A):



5

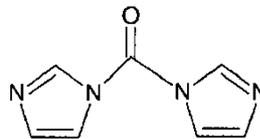
2. Procedimiento para la preparación de rivaroxabán utilizando el compuesto de fórmula (A), según la reivindicación 1, que comprende:

10 (a) tratar 4-(4-aminofenil)morfolin-3-ona de fórmula (II) con 2-[(2S)-oxiran-2-ilmetil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, de fórmula (III), en un disolvente adecuado para obtener 2-[(2R)-2-hidroxi-3-[[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]amino]propil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona de fórmula (IV);



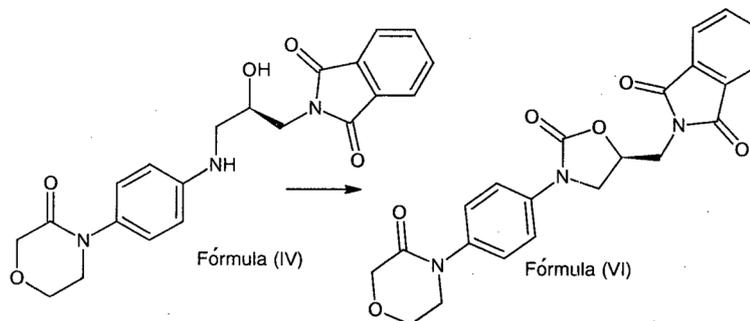
15

(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con di-1H-imidazol-1-ilmetanona de fórmula (V);



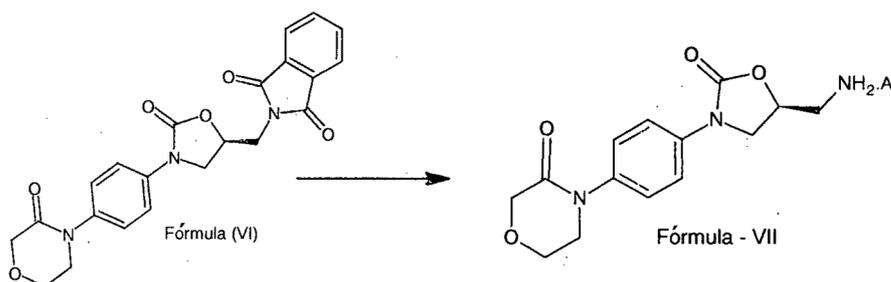
20

en un disolvente adecuado en presencia de una base para obtener el compuesto de fórmula (VI);



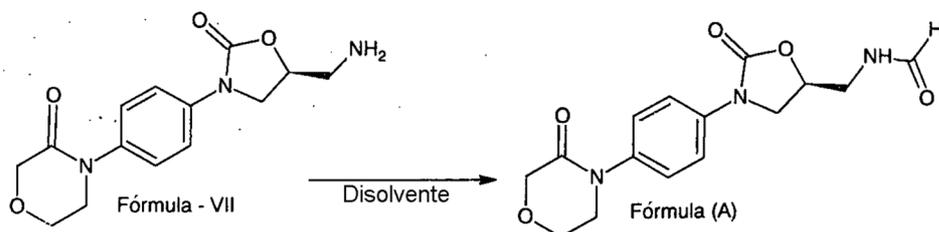
25

(c) eliminar el grupo ftalamida del compuesto de fórmula (VI) en un disolvente adecuado utilizando un agente desprotector adecuado para conseguir el compuesto de fórmula (VII), como una base libre, que se trata además con ácido para obtener la sal de adición de ácido del compuesto de fórmula (VII);

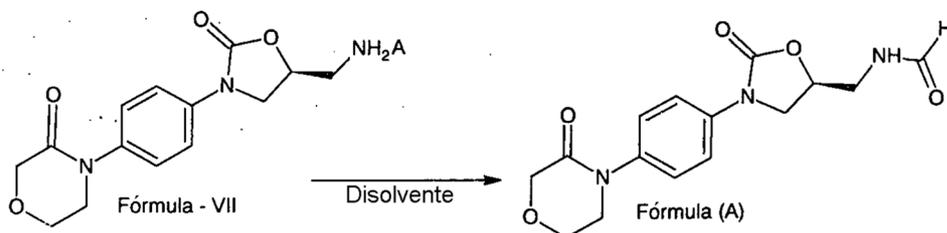


A es una sal de adición de ácido

- 5 (d) tratar el compuesto de fórmula (VII) con ácido en disolvente(s) adecuado(s) para obtener el nuevo producto intermedio de fórmula (A), *N*-(((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)formamida;

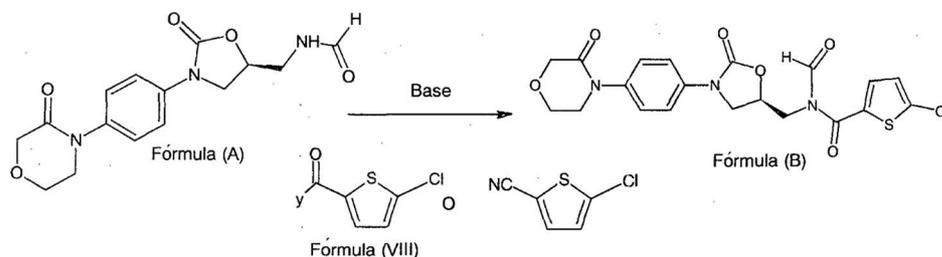


- 10 (e) tratar la sal de adición de ácido del compuesto de fórmula (VII) con una base en disolvente(s) adecuado(s) para obtener la base del compuesto de fórmula (VII), que se trata además con un ácido en uno adecuado para obtener el nuevo producto intermedio de fórmula (A), *N*-(((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)formamida;



A es una sal de adición de ácido;

- 20 (f) tratar el compuesto de fórmula (A) con el compuesto de fórmula (VIII) o 5-clorotiofen-2-carbonitrilo en unos disolventes adecuados seleccionados entre de dicloruro de metileno, acetona, tolueno, y éter, o mezcla de los mismos en presencia de una base para obtener el compuesto de fórmula (B),

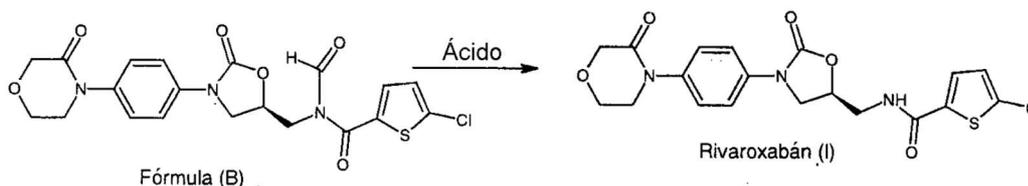


- 25 en el que:

30 Y es sulfoniloxi, imidazol, triazol, tetrazol, alcoxi, alcoxi sustituido, tri-halometoxi, *N*-hidroxisuccinamida, hidroxil, ésteres, amina primaria, amina secundaria, *p*-nitrofenol, *N*-hidroxitalamida, *N*-hidroxibenzotriazol, cloro, flúor, bromo y yodo;

- (g) el compuesto de fórmula (B) obtenido de la etapa (c) se suspende con metanol y se filtra, el sólido obtenido se lava con metanol y se seca para conseguir el compuesto de fórmula (B) purificado;

(h) tratar el compuesto de fórmula (B) con un ácido en un disolvente adecuado para apartar el grupo aldehído del compuesto de fórmula (B) para obtener rivaroxabán de fórmula (I);



- 5
3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que la etapa (a) se lleva a cabo en disolventes adecuados seleccionados independientemente de entre alcohol isopropílico y agua o mezclas de los mismos.
- 10
4. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que la ciclación en la etapa (b) se lleva a cabo en dicloruro de metileno con carbonato potásico como una base.
5. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que la eliminación del grupo ftalamida en la etapa (c) se lleva a cabo en metanol con metilamina como una base para obtener una base libre del compuesto de fórmula (VII).
- 15
6. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que un compuesto de fórmula (VII), obtenido en la etapa (c), se trata con ácido clorhídrico para conseguir la sal clorhídrica del compuesto de fórmula (VII).
- 20
7. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que, en la etapa (d), se trata la base libre del compuesto de fórmula (VII) con ácido fórmico en disolvente(s) adecuado(s) seleccionado(s) de entre dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, éter y tolueno, o mezclas de los mismos, pero preferentemente tolueno.
- 25
8. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que, en la etapa (e), la sal de adición de ácido del compuesto de fórmula (VII) se trata con una base para obtener la base libre del compuesto de fórmula (VII), y una etapa adicional se lleva a cabo según la reivindicación 6.
9. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que apartar el grupo aldehído en la etapa (f) se lleva a cabo en ácido seleccionado de entre ácido metanosulfónico, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico, o mezcla de los mismos.
- 30
10. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que, en la etapa (h), el rivaroxabán se hace precipitar añadiendo metanol como un antidisolvente.