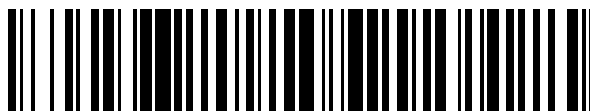


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 876**

51 Int. Cl.:

C07D 413/10 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.02.2013 PCT/CN2013/071769**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.08.2013 WO2013123893**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2013 E 13751142 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016 EP 2837628**

54 Título: **Método para preparar compuesto intermedio del rivaroxabán**

30 Prioridad:

24.02.2012 CN 201210044359

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.06.2017

73 Titular/es:

**CHINA NATIONAL MEDICINES GUORUI
PHARMACEUTICAL CO., LTD. (50.0%)
No. 28 Guoqing Road W Huainan**

**Anhui 232001, CN y
SHANGHAI INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL
INDUSTRY (50.0%)**

72 Inventor/es:

**ZHANG, FULI;
LIANG, BIN;
YANG, CHUNBO;
LIU, CHONGHAO;
GAO, YANG;
WANG, JIAN y
JIANG, MIN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 614 876 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

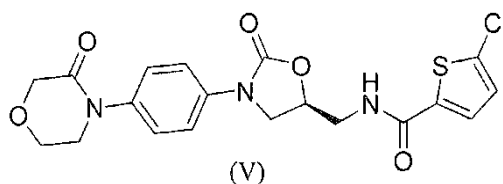
Método para preparar compuesto intermedio del rivaroxabán

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un método nuevo para preparar compuestos intermedios farmacéuticos, en particular se refiere a un nuevo método para preparar un compuesto sustituido con (S)-(2-oxo-3-(4-(3-oxomorfolino)fenil)oxazolidin-5-il)metilo, un importante compuesto intermedio para el anticoagulante rivaroxabán.

Técnica anterior

El rivaroxabán, 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-(4-(3-oxomorfolino-4-il)fenil)-1,3-oxazolidin-5-il)metil)tiofeno-2-carboxamida, tiene la siguiente estructura (V):

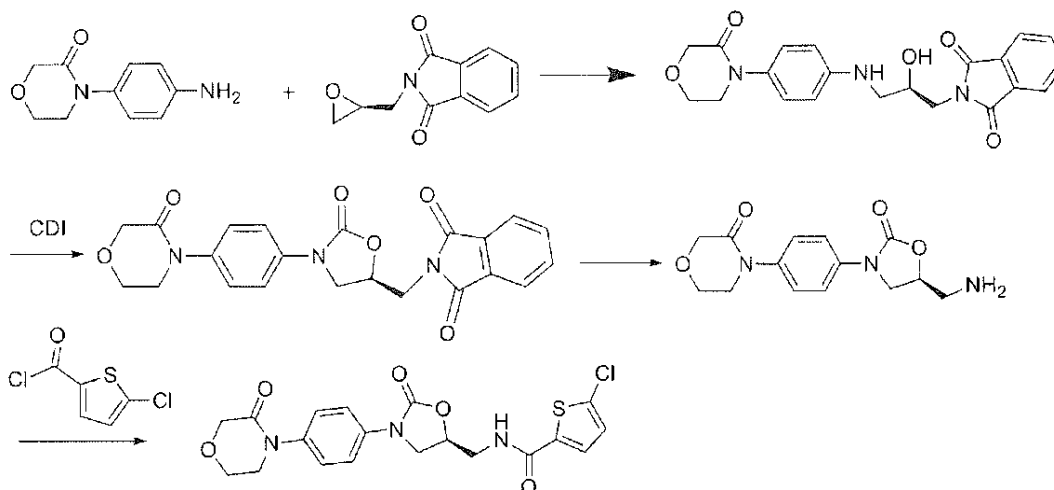


- 10 El rivaroxabán, desarrollado por Bayer, es un inhibidor del factor de coagulación Xa activo por vía oral para tratar trombos. Es un inhibidor del factor Xa directo con alta selección, y puede interrumpir la ruta intrínseca y extrínseca de la cascada de coagulación sanguínea inhibiendo el factor de coagulación Xa, que finalmente inhibe la formación de trombo de trombina.

- 15 El compuesto sustituido con (S)-(2-oxo-3-(4-(3-oxomorfolino)fenil)oxazolidin-5-il)metilo con la estructura (I) es un compuesto intermedio importante para preparar rivaroxabán. Este compuesto intermedio reacciona con cloruro de 5-clorotiofeno-2-formilo para preparar el rivaroxabán después de eliminar el grupo protector.

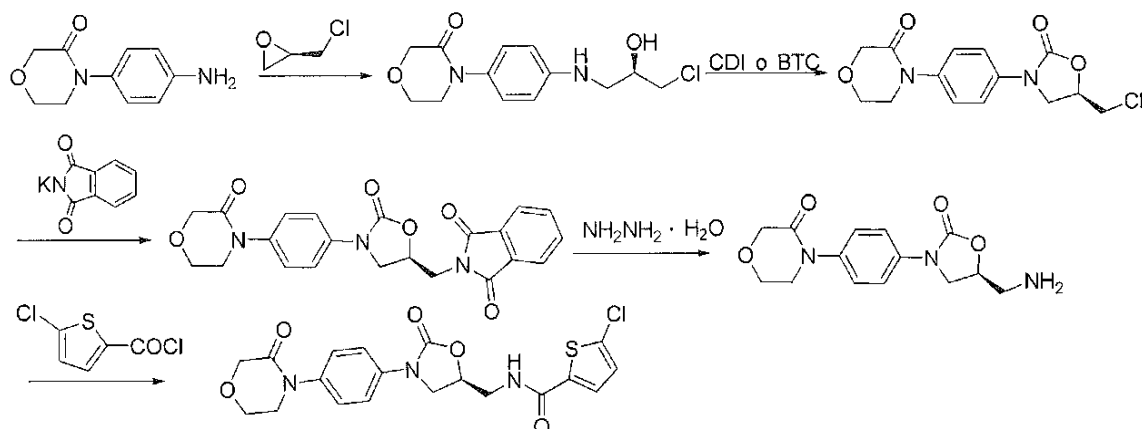
Las rutas de síntesis actuales para el rivaroxabán se describen a continuación:

1. El documento WO0147919 describe la siguiente ruta de síntesis:



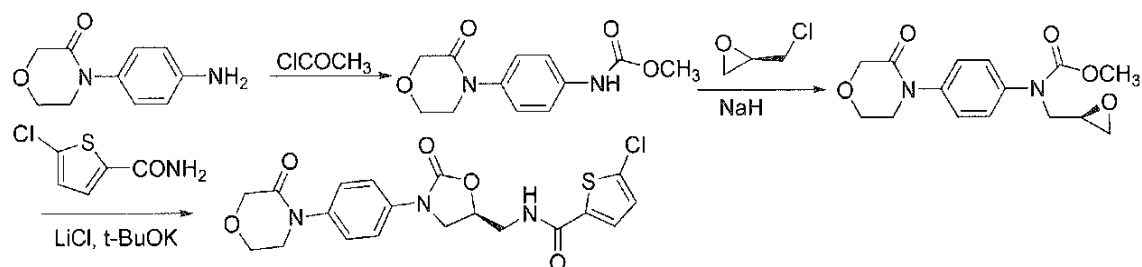
- 20 La primera etapa de la ruta es complicada de realizar: se añade (S)-2-(oxiran-2-ilmetil)isoindolina-1,3-diona en lotes, y al mismo tiempo, el producto debe separarse por filtración constantemente, o es fácil que se forme el producto disustituido que influiría en la pureza del producto.

2. El documento US20110034465 describe la siguiente ruta de síntesis:



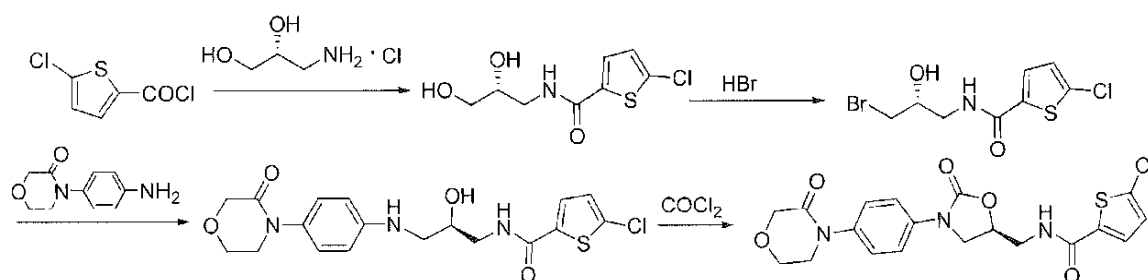
El rendimiento de la primera etapa en esta ruta no es muy alto, el producto disustituido se forma fácilmente, mientras que la configuración del producto de la primera etapa tiene tendencia a invertirse y el isómero formado es difícil de separar, el cual pasará a las siguientes reacciones hasta el producto final rivaroxabán, e influye en su calidad.

- 5 3. El documento US7816355 describe la siguiente ruta de síntesis:



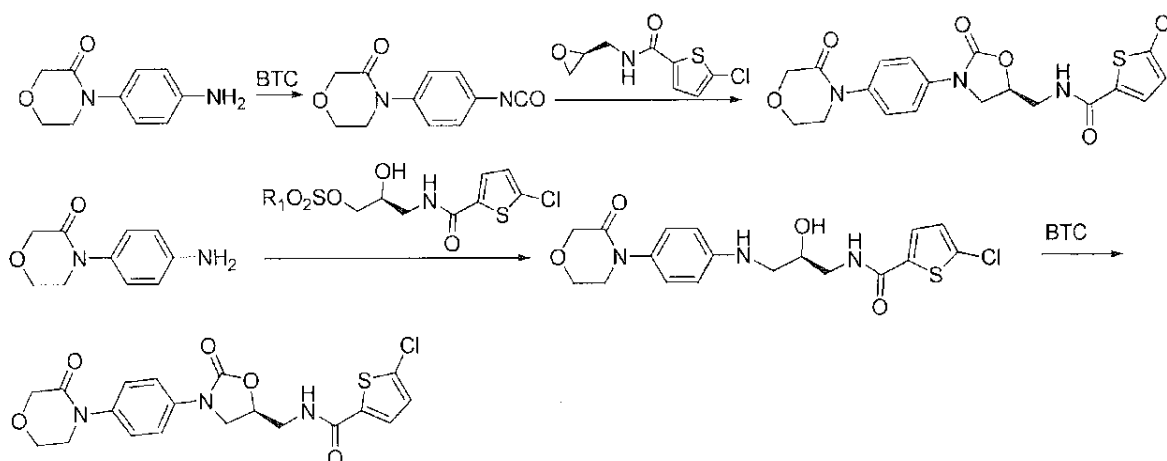
Esta ruta es corta, pero se usan reactivos peligrosos durante el procedimiento, tales como cloroformiato de metilo e hidruro sódico, etc., y el rendimiento de la ciclación es bajo, lo cual no es adecuado para la producción a una escala industrial.

- 10 4. Los documentos WO2005068456 y DE10300111 describen la siguiente ruta de síntesis:



El 3-aminopropanol-1,2-diol, el material de partida para la primera etapa de la ruta es caro, y se usa fosgeno hipertóxico en el procedimiento de ciclación, lo cual no es adecuado para la producción a una escala industrial.

5. El documento WO2011098501 describe las dos siguientes rutas de síntesis:

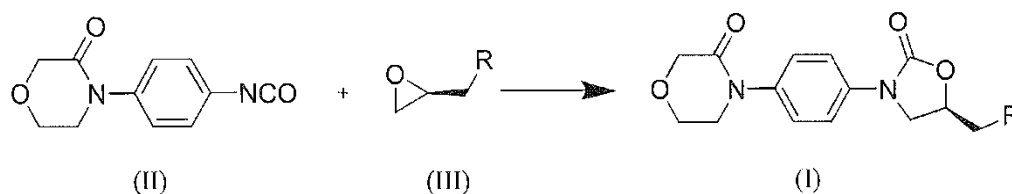


En la primera ruta, el rivaroxabán se prepara mediante isocianato y (S)-5-cloro-N-(oxiran-2-ilmetil)tiofeno-2-carboxamida directamente por ciclación, pero la (S)-5-cloro-N-(oxiran-2-ilmetil)tiofeno-2-carboxamida es cara y el rendimiento es bajo, el cual es solo de 55%. El rendimiento de la etapa de ciclación con trifosgeno en la segunda ruta es mucho menor, el cual es solo de 21,1%.

Contenido de la presente invención

El problema técnico a resolver en la presente invención es superar condiciones de preparación duras, bajo rendimiento, separación difícil de subproductos, coste alto, procedimiento complicado y desventajas en la producción a una escala industrial, para proporcionar un método para preparar un compuesto intermedio del rivaroxabán. El método proporcionado en la presente invención tiene condiciones de preparación suaves, procedimiento sencillo, coste bajo, rendimiento alto, procedimiento de purificación fácil para el producto, lo cual es adecuado para la producción a una escala industrial.

La presente invención proporciona un método para preparar el compuesto intermedio de rivaroxabán I, que comprende: en un disolvente aprótico, bajo el efecto de un ácido de Lewis, realizar la reacción de ciclación con 4-(4-isocyanatofenil)morfolin-3-ona (II) y el compuesto (S)-epoxi (III), temperatura de reacción en el intervalo de 20°C a 160°C;

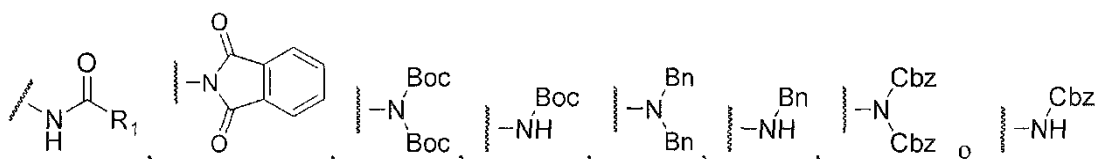


en donde R es un amino sustituido con un grupo protector de amino.

El disolvente aprótico se selecciona del grupo que consiste en ésteres, cetonas, alcanos C₆~C₁₀, halogenohidrocarburos, éteres, benceno sustituido, dioxano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilamida, nitrilos y sulfóxidos, preferiblemente acetato de etilo, acetato de butilo, acetato de isoamilo, tolueno, xileno, clorobenceno, o-diclorobenceno, tetrahidrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida, alcanos C₆₋₈ de cadena lineal o cadena ramificada, acetona, 1,4-dioxano y acetonitrilo, más preferiblemente acetato de etilo, acetato de isoamilo, acetato de butilo, xileno, N,N-dimetilformamida y tetrahidrofurano. Preferiblemente, una cantidad del disolvente aprótico es 10~30 ml por gramo de compuesto II, más preferiblemente 15~25 ml por gramo del compuesto II y lo más preferiblemente 18~20 ml por gramo del compuesto II.

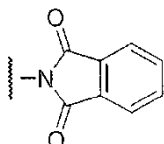
El ácido de Lewis se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en bromuro de litio, bromuro de magnesio, cloruro de litio, cloruro de magnesio, yoduro de magnesio, yoduro de litio, cloruro de litio, cloruro de cinc, bromuro de tetra-n-butilamonio y cloruro de tetra-n-butilamonio, más preferiblemente, bromuro de litio, bromuro de magnesio, bromuro de n-butilamonio y yoduro de magnesio. La relación molar del ácido de Lewis al compuesto II preferiblemente es 0,02~0,18, más preferiblemente 0,07~0,13, y lo más preferiblemente 0,09~0,11.

El grupo protector de amino es aceptable en la técnica. El amino sustituido con un grupo protector de amino se selecciona preferiblemente de uno del siguiente grupo:



en donde, R₁ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o cadena ramificada, Boc es un grupo *tert*-butoxicarbonilo, Bn es un grupo bencilo y Cbz es un grupo benciloxicarbonilo.

Más preferiblemente, el amino sustituido con un grupo protector de amino es ftalimido, que tiene la estructura:



5

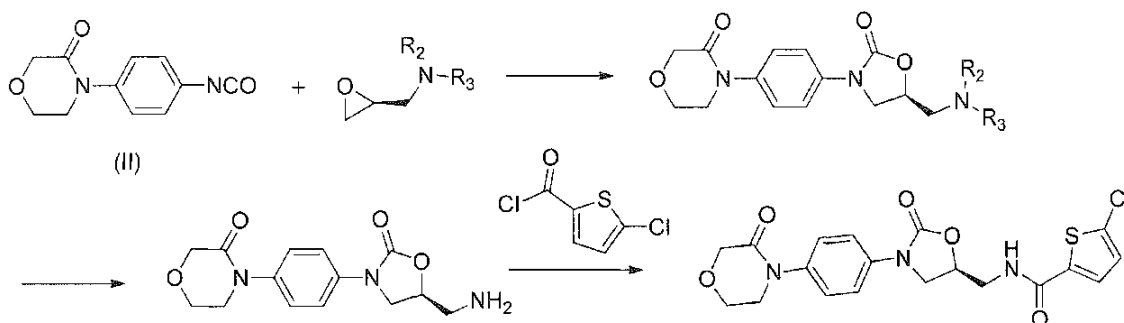
La relación molar del compuesto de (*S*)-epoxi (III) a la 4-(4-isocianatofenil)morfolin-3-ona (II) es preferiblemente 0,8~1,3, más preferiblemente 1,05~1,15, y lo más preferiblemente 1,1.

La temperatura de la reacción está preferiblemente en el intervalo de 100°C a 140°C, y más preferiblemente de 115°C a 125°C.

10 El procedimiento de la reacción de ciclación se puede seguir por TLC o HPLC. En general, se considera que la reacción ha terminado cuando desaparece el compuesto II.

Después de la reacción de ciclación, se puede llevar a cabo el procesamiento posterior para obtener el compuesto intermedio del rivaroxabán puro. El procesamiento posterior preferiblemente comprende: filtrar el sistema de reacción. Preferiblemente, la filtración es filtración con succión.

15 El compuesto intermedio del rivaroxabán I es un compuesto intermedio importante para preparar el rivaroxabán, con el que se puede prepara el rivaroxabán haciéndolo reaccionar con el cloruro de 5-clorotiofeno-2-formilo después de eliminar el grupo protector de amino. El esquema de reacción se ilustra como:



20 En la presente invención, las condiciones preferidas del método de preparación pueden ser cualquier combinación, es decir, que se obtenga de los ejemplos preferidos de la presente invención.

El compuesto (II) se puede preparar según el método descrito en el documento WO2011098501.

El compuesto (III) se puede preparar según el método descrito en el documento EP1403267.

El material de partida usado en la presente invención puede estar disponible en el comercio.

25 Los efectos positivos de la presente invención se basan en que el método de la presente invención tiene varias ventajas tales como un procedimiento sencillo, condiciones de preparación suaves, rendimiento total alto, pureza alta del producto, y comparado con otras rutas descritas en otra parte, no se usa reactivo peligroso, tal como el butil-litio y la azida sódica. Además, no se requieren condiciones duras como temperatura baja. Por lo tanto, el método proporcionado en la presente invención es adecuado para la producción a una escala industrial.

Descripción detallada de la realización preferida

30 Los siguientes ejemplos ilustran más la presente invención, pero la presente invención no está limitada a los mismos. Los experimentos en que no se dan las condiciones de reacción específicas se podrían llevar a cabo

guiándose por el procedimiento convencional o las especificaciones técnicas del producto.

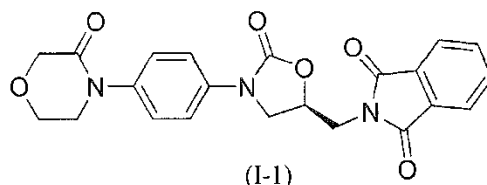
Realización de referencia 1. Preparación de 4-(4-isocianatofenil)morfolin-3-ona (II)

5 Se añadió gota a gota una solución de 4-(4-anilino)morfolin-3-ona en acetato de isoamilo (3,64 g, 100 ml) a una solución de trifosgeno en acetato de isoamilo (3,49 g, 10 ml), se calentó a reflujo durante 2 h, y se obtuvo un sólido blanco (3,77 g, 91,3%) por evaporación en rotavapor a presión reducida.

ESI-MS (m/z): 219 (M+H); IR (cm⁻¹), 2270 (N=C=O);

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,75 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,58 (d, 1H).

10 Realización 1. Preparación de (S)-2-((2-oxo-3-(4-(3-oxomorfolino)fenil)oxazolidin-5-il)metil)isoindolina-1,3-diona (Compuesto I, en donde R es ftalimido)



15 Se disolvieron (S)-2-(oxiran-2-ilmetil)isoindolina-1,3-diona (3,87 g, 19,06 mmol, 1,1 eq.) y 4-(4-isocianatofenil)morfolin-3-ona (3,77 g, 17,29 mmol) en acetato de etilo (70 ml) respectivamente, se añadió bromuro de litio (0,15 g, 1,74 mmol) a 20°C, se hizo reaccionar durante 12 h. Se obtuvo un sólido blanco por filtración (6,11 g, rendimiento: 83,86%).

ESI-MS (m/z): 422 (M+H), 444 (M+Na);

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,74 (m, 2H), 3,94 (m, 4H), 4,10 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,98 (m, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,88 (m, 2H);

HPLC: 99,10%.

20 Realización 2. Preparación de (S)-2-((2-oxo-3-(4-(3-oxomorfolino)fenil)oxazolidin-5-il)metil)isoindolina-1,3-diona (Compuesto I, en donde R es ftalimido)

25 Se disolvieron (S)-2-(oxiran-2-ilmetil)isoindolina-1,3-diona (3,51 g, 17,29 mmol, 1,0 eq.) y 4-(4-isocianatofenil)morfolin-3-ona (3,77 g, 17,29 mmol) en tolueno (70 ml) respectivamente y se calentó a 100°C. Después, se añadió bromuro de litio (0,15 g, 1,74 mmol) y la mezcla se hizo reaccionar durante 4 h. Se obtuvo un sólido blanco por filtración (6,50 g, rendimiento: 89,28%).

ESI-MS (m/z): 422 (M+H), 444 (M+Na);

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,74 (m, 2H), 3,94 (m, 4H), 4,10 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,98 (m, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,88 (m, 2H);

HPLC: 99,10%.

30 Realización 3. Preparación de (S)-2-((2-oxo-3-(4-(3-oxomorfolino)fenil)oxazolidin-5-il)metil)isoindolina-1,3-diona (Compuesto I, en donde R es ftalimido)

35 Se disolvieron (S)-2-(oxiran-2-ilmetil)isoindolina-1,3-diona (3,87 g, 19,06 mmol, 1,1 eq.) y 4-(4-isocianatofenil)morfolin-3-ona (3,77 g, 17,29 mmol) en clorobenceno (70 ml) respectivamente, después se calentó a 115°C, y se añadió yoduro de litio (0,23 g, 1,72 mmol). La mezcla se hizo reaccionar durante 4 h, y se obtuvo un sólido blanco por filtración (6,85 g, rendimiento: 94,09%).

ESI-MS (m/z): 422 (M+H), 444 (M+Na);

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,74 (m, 2H), 3,94 (m, 4H), 4,10 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,98 (m, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,88 (m, 2H);

HPLC: 98,91%.

40 Realización 4. Preparación de (S)-2-((2-oxo-3-(4-(3-oxomorfolino)fenil)oxazolidin-5-il)metil)isoindolina-1,3-diona (Compuesto I, en donde R es ftalimido)

Se disolvieron (S)-2-(oxiran-2-ilmetil)isoindolina-1,3-diona (4,56 g, 22,46 mmol, 1,3 eq.) y 4-(4-

isocianatofenil)morfolin-3-ona (3,77 g, 17,29 mmol) en acetato de isoamilo (70 ml) respectivamente, y se calentó a 120°C. Después se añadió cloruro de magnesio (0,12 g, 1,28 mmol), la mezcla se hizo reaccionar durante 4 h, y se obtuvo un sólido blanco por filtración (6,97 g, rendimiento: 95,5%).

ESI-MS (m/z): 422 (M+H), 444 (M+Na);

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,74 (m, 2H), 3,94 (m, 4H), 4,10 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,98 (m, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,88 (m, 2H);

HPLC: 98,82%.

Realización 5. Preparación de (S)-2-((2-oxo-3-(4-(3-oxomorfolino)fenil)oxazolidin-5-il)metil)isoindolina-1,3-diona (Compuesto I, en donde R es ftalimido)

- 10 Se disolvieron (S)-2-(oxiran-2-ilmetil)isoindolina-1,3-diona (3,87 g, 19,06 mmol, 1,1 eq.) y 4-(4-isocianatofenil)morfolin-3-ona (3,77 g, 17,29 mmol) en xileno (70 ml) respectivamente y se calentó a 125°C. Después se añadió bromuro de litio (0,15 g, 1,74 mmol), la mezcla se hizo reaccionar durante 4 h, y se obtuvo un sólido blanco por filtración (6,89 g, rendimiento: 94,64%).

ESI-MS (m/z): 422 (M+H), 444 (M+Na);

- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,74 (m, 2H), 3,94 (m, 4H), 4,10 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,98 (m, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,88 (m, 2H);

HPLC: 99,04%.

Realización 6. Preparación de (S)-2-((2-oxo-3-(4-(3-oxomorfolino)fenil)oxazolidin-5-il)metil)isoindolina-1,3-diona (Compuesto I, en donde R es ftalimido)

- 20 Se disolvieron (S)-2-(oxiran-2-ilmetil)isoindolina-1,3-diona (3,87 g, 19,06 mmol, 1,1 eq.) y 4-(4-isocianatofenil)morfolin-3-ona (3,77 g, 17,29 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (70 ml) respectivamente y se calentó a 140°C. Después se añadió bromuro de litio (0,15 g, 1,74 mmol), la mezcla se hizo reaccionar durante 4 h, y se obtuvo un sólido blanco por filtración (6,68 g, rendimiento: 91,75%).

ESI-MS (m/z): 422 (M+H), 444 (M+Na);

- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,74 (m, 2H), 3,94 (m, 4H), 4,10 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,98 (m, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,88 (m, 2H);

HPLC: 98,70%.

Realización 7. Preparación de (S)-2-((2-oxo-3-(4-(3-oxomorfolino)fenil)oxazolidin-5-il)metil)isoindolina-1,3-diona (Compuesto I, en donde R es ftalimido)

- 30 Se disolvieron (S)-2-(oxiran-2-ilmetil)isoindolina-1,3-diona (3,87 g, 19,06 mmol, 1,1 eq.) y 4-(4-isocianatofenil)morfolin-3-ona (3,77 g, 17,29 mmol) en *o*-diclorobenceno (70 ml) respectivamente y se calentó a 160°C. Después, se añadió bromuro de litio (0,15 g, 1,74 mmol), la mezcla se hizo reaccionar durante 4 h, y se obtuvo un sólido blanco por filtración (6,46 g, rendimiento: 88,66%).

ESI-MS (m/z): 422 (M+H), 444 (M+Na);

- 35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,74 (m, 2H), 3,94 (m, 4H), 4,10 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,98 (m, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,88 (m, 2H);

HPLC: 98,29%.

Realización 8. Preparación de (S)-2-((2-oxo-3-(4-(3-oxomorfolino)fenil)oxazolidin-5-il)metil)isoindolina-1,3-diona (Compuesto I, en donde R es ftalimido)

- 40 Se disolvieron (S)-2-(oxiran-2-ilmetil)isoindolina-1,3-diona (3,69 g, 18,14 mmol, 1,05 eq.) y 4-(4-isocianatofenil)morfolin-3-ona (3,77 g, 17,29 mmol) en acetato de butilo (70 ml) respectivamente, se calentó a 120°C. Después, se añadió una solución de yoduro magnésico en éter dietílico (0,3 mmol, 0,3 ml), la mezcla se hizo reaccionar durante 4 h, y se obtuvo un sólido blanco por filtración (6,88 g, rendimiento: 94,50%).

ESI-MS (m/z): 422 (M+H), 444 (M+Na);

- 45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,74 (m, 2H), 3,94 (m, 4H), 4,10 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,98 (m, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,88 (m, 2H);

HPLC: 98,85%.

Realización 9. Preparación de (S)-2-((2-oxo-3-(4-(3-oxomorfolino)fenil)oxazolidin-5-il)metil)isoindolina-1,3-diona (Compuesto I, en donde R es ftalimido)

5 Se disolvieron (S)-2-(oxiran-2-ilmetil)isoindolina-1,3-diona (3,87 g, 19,06 mmol, 1,1 eq.) y 4-(4-isocianatofenil)morfolin-3-ona (3,77 g, 17,29 mmol) en tetrahidrofurano (70 ml) respectivamente y después se calentó a temperatura de reflujo. Después se añadió bromuro de litio (0,15 g, 1,74 mmol), la mezcla se hizo reaccionar durante 4 h, y se obtuvo un sólido blanco por filtración (6,45 g, rendimiento: 88,4%).

ESI-MS (m/z): 422 (M+H), 444 (M+Na);

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,74 (m, 2H), 3,94 (m, 4H), 4,10 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,98 (m, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,88 (m, 2H);

10 HPLC: 99,11%.

Realización 10. Preparación de (S)-2-((2-oxo-3-(4-(3-oxomorfolino)fenil)oxazolidin-5-il)metil)isoindolina-1,3-diona (Compuesto I, en donde R es ftalimido)

15 Se disolvieron (S)-2-(oxiran-2-ilmetil)isoindolina-1,3-diona (3,87 g, 19,06 mmol, 1,1 eq.) y 4-(4-isocianatofenil)morfolin-3-ona (3,77 g, 17,29 mmol) en *n*-heptano (70 ml) respectivamente, y se calentó a temperatura de reflujo. Se añadió bromuro de litio (0,15 g, 1,74 mmol), la mezcla se hizo reaccionar durante 4 h, y se obtuvo un sólido blanco por filtración (6,53 g, rendimiento: 89,5%).

ESI-MS (m/z): 422 (M+H), 444 (M+Na);

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,74 (m, 2H), 3,94 (m, 4H), 4,10 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,98 (m, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,88 (m, 2H).

20 HPLC: 98,95%.

Realización 11. Preparación de (S)-2-((2-oxo-3-(4-(3-oxomorfolino)fenil)oxazolidin-5-il)metil)isoindolina-1,3-diona (Compuesto I, en donde R es ftalimido)

25 Se disolvieron (S)-2-(oxiran-2-ilmetil)isoindolina-1,3-diona (4,04 g, 19,87 mmol, 1,15 eq.) y 4-(4-isocianatofenil)morfolin-3-ona (3,77 g, 17,29 mmol) en 1,4-dioxano (70 ml) respectivamente, después se calentó a 120°C y se añadió bromuro magnésico (0,22 g, 1,21 mmol). La mezcla se hizo reaccionar durante 4 h, se obtuvo un sólido blanco por filtración (6,94 g, rendimiento: 95,1%).

ESI-MS (m/z): 422 (M+H), 444 (M+Na);

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,74 (m, 2H), 3,94 (m, 4H), 4,10 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,98 (m, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,88 (m, 2H);

30 HPLC: 99,15%.

Realización 12. Preparación de (S)-2-((2-oxo-3-(4-(3-oxomorfolino)fenil)oxazolidin-5-il)metil)isoindolina-1,3-diona (Compuesto I, en donde R es ftalimido)

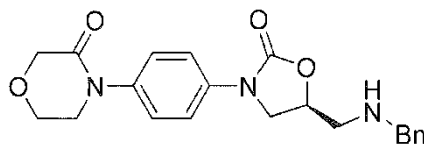
35 Se disolvieron (S)-2-(oxiran-2-ilmetil)isoindolina-1,3-diona (3,87 g, 19,06 mmol, 1,1 eq.) y 4-(4-isocianatofenil)morfolin-3-ona (3,77 g, 17,29 mmol) en acetonitrilo (70 ml) respectivamente, y después se calentó a temperatura de reflujo. Se añadió bromuro de tetra-*n*-butilamonio (0,55 g, 1,71 mmol), la mezcla se hizo reaccionar durante 4 h, y se obtuvo un sólido blanco por filtración (6,57 g, rendimiento: 90,0%).

ESI-MS (m/z): 422 (M+H), 444 (M+Na);

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,74 (m, 2H), 3,94 (m, 4H), 4,10 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,98 (m, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,88 (m, 2H);

40 HPLC: 98,86%.

Realización 13. Preparación de (S)-N-((2-oxo-3-(4-(3-oxomorfolino)fenil)oxazolidin-5-il)metil)bencilamina (Compuesto I, en donde R es bencilamino)



(I-2)

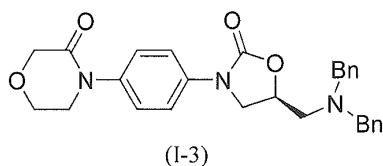
Se disolvieron (*S*)-*N*-bencil-1-(oxiran-2-ilmetil)metilamina (3,10 g, 19,06 mmol, 1,1 eq.) y 4-(4-isocianatofenil)morfolin-3-ona (3,77 g, 17,29 mmol) en butanona (70 ml) respectivamente y se calentó a temperatura de reflujo. Después se añadió bromuro de litio (0,15 g, 1,74 mmol), la mezcla se hizo reaccionar durante 4 h, y se obtuvo un sólido blanco por filtración (5,88 g, rendimiento: 89,21%).

5 ESI-MS (*m/z*): 382 (*M*+1), 404 (*M*+Na);

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,0 (s, 1H), 2,82 (d, 2H), 3,22 (t, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,82 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,86 (s, 1H), 6,76 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,23~7,26 (m, 3H), 7,36 (dd, 2H).

HPLC: 99,02%.

10 Realización 14. Preparación de (*S*)-*N*-((2-oxo-3-(4-(3-oxomorfolino)fenil)oxazolidin-5-il)metil)dibencilamina (Compuesto I, en donde R es dibencilamino)



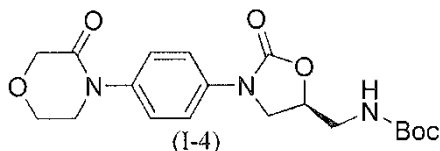
Se preparó un sólido blanco que tenía la estructura I-3 (7,72 g, rendimiento: 94,76%) de acuerdo con la realización 3, excepto que la (*S*)-2-(oxiran-2-ilmetil)isoindolina-1,3-diona (3,87 g, 19,06 mmol) se sustituyó por la (*S*)-*N,N*-dibencil-1-(oxiran-2-ilmetil)metilamina (4,81 g, 19,06 mmol, 1,1 eq.).

15 ESI-MS (*m/z*): 472 (*M*+H), 494 (*M*+Na);

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,61 (m, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,52 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,62 (s, 4H), 4,31 (s, 2H), 4,92 (s, 1H), 7,23 (dd, 4H), 7,26 (m, 2H), 7,32 (dd, 4H), 7,36 (d, 2H), 7,56 (d, 2H);

HPLC: 99,13%.

20 Realización 15. Preparación de la (*S*)-((2-oxo-3-(4-(3-oxomorfolino)fenil)oxazolidin-5-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto I, en donde R es *terc*-butoxicarbonilamino)



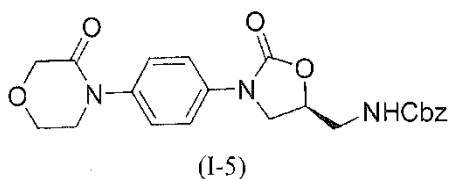
Se preparó un sólido blanco que tenía la estructura I-4 (6,21 g, rendimiento: 91,83%) de acuerdo con la realización 3, excepto que la (*S*)-2-(oxiran-2-ilmetil)isoindolina-1,3-diona (3,87 g, 19,06 mmol) se sustituyó por el (*S*)-oxiran-2-ilmetil-carbamato de *terc*-butilo (3,29 g, 19,06 mmol, 1,1 eq.).

25 ESI-MS (*m/z*): 392 (*M*+1), 414 (*M*+Na);

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,38 (s, 9H), 3,10 (d, 2H), 3,38 (d, 2H), 3,52~3,55 (m, 4H), 4,30 (s, 2H), 5,15 (dd, 1H), 6,84 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 8,04 (s, 1H);

HPLC: 98,87%.

30 Realización 16. Preparación de (*S*)-((2-oxo-3-(4-(3-oxomorfolino)fenil)oxazolidin-5-il)metil)carbamato de bencilo (Compuesto I, en donde R es benciloxicarbonilamino)



Se preparó un sólido blanco que tenía la estructura I-5 (6,79 g, rendimiento: 92,38%) de acuerdo con la realización 3, excepto que la (*S*)-2-(oxiran-2-ilmetil)isoindolina-1,3-diona (3,87 g, 19,06 mmol) se sustituyó por el (*S*)-oxiran-2-ilmetil-carbamato de bencilo (3,94 g, 19,06 mmol, 1,1 eq.).

ESI-MS (m/z): 426 (M+1), 448 (M+Na);

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,30 (d, 2H), 3,38 (d, 2H), 3,52~3,55 (m, dH), 4,31 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 5,21 (dd, 1H), 6,36 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 7,38~7,47 (m, 6H), 8,02 (s, 1H);

HPLC: 98,76%.

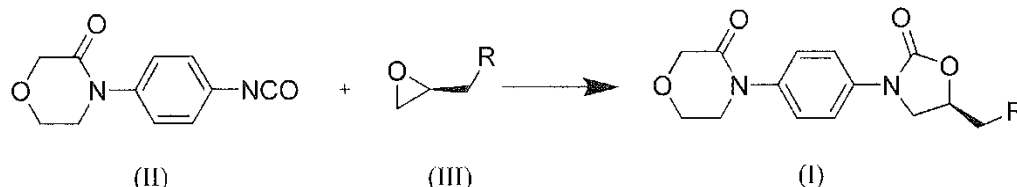
5 Realización comparativa 1. Preparación de rivaroxabán

Se obtuvo un sólido blanco (3,23 g, rendimiento: 42,89%) de acuerdo con la realización 3, excepto que se usó la (S)-5-cloro-*N*-(oxiran-2-ilmetil)tiofeno-2-formamida (4,14 g, 19,06 mmol, 1,1 eq.) para sustituir a la (S)-2-(oxiran-2-ilmetil)isoindolina-1,3-diona (3,87 g, 19,06 mmol), en donde el 5-clorotiofeno-2-formilo no es un grupo protector de amino convencional en la técnica.

10 HPLC: 98,65%.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar el compuesto intermedio del rivaroxabán I, que comprende: en un disolvente aprótico, bajo el efecto de un ácido de Lewis, llevar a cabo la reacción de ciclación con el compuesto II y el compuesto III, temperatura de reacción en el intervalo de 20°C a 160°C;



5

en donde R es un amino sustituido con un grupo protector de amino.

10

2. El método según la reivindicación 1, en donde el disolvente aprótico se selecciona del grupo que consiste en acetato de etilo, acetato de butilo, acetato de isoamilo, tolueno, clorobenceno, xileno, *o*-diclorobenceno, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, alcanos C₆₋₈ de cadena lineal o cadena ramificada, butanona, 1,4-dioxano y acetonitrilo.

15

3. El método según la reivindicación 1, en donde el ácido de Lewis se selecciona del grupo que consiste en bromuro de litio, bromuro de magnesio, cloruro de litio, cloruro de magnesio, yoduro de magnesio, yoduro de litio, cloruro de litio, cloruro de cinc, bromuro de tetra-*n*-butilamonio y cloruro de tetra-*n*-butilamonio.

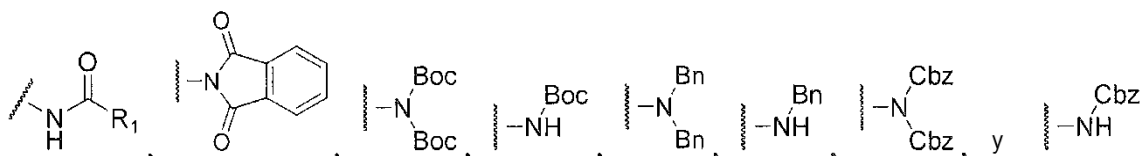
20

4. El método según la reivindicación 1, en donde la relación molar del ácido de Lewis al compuesto II es 0,02-0,18.

5. El método según la reivindicación 4, en donde la relación molar del ácido de Lewis al compuesto II es 0,07-0,13.

6. El método según la reivindicación 5, en donde la relación molar del ácido de Lewis al compuesto II es 0,09-0,11.

7. El método según la reivindicación 1, en donde la estructura de R se representa por una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:



en donde, R₁ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o cadena ramificada, Boc es un grupo *tert*-butoxicarbonilo, Bn es un grupo bencilo y Cbz es un grupo benciloxicarbonilo.

25

8. El método según la reivindicación 1, en donde la relación molar del compuesto III al compuesto II es 0,8-1,3.

9. El método según la reivindicación 8, en donde la relación molar del compuesto III al compuesto II es 1,05-1,15.

10. El método según la reivindicación 1, en donde la temperatura de la reacción está en el intervalo de 100°C a 140°C.

30

11. El método según la reivindicación 10, en donde la temperatura de la reacción está en el intervalo de 115°C a 125°C.