

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 629 505**

51 Int. Cl.:

C07D 413/10

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.01.2012** **PCT/CN2012/070530**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.12.2012** **WO12171343**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.01.2012** **E 12799790 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.04.2017** **EP 2722330**

54 Título: **Nuevo método para sintetizar un intermedio de Rivaroxaban, 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}}morfolin-3-ona**

30 Prioridad:

14.06.2011 CN 201110158823

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.08.2017

73 Titular/es:

ZHEJIANG HUAHAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (50.0%)
Xunqiao, Linhai
Zhejiang 317-024, CN y
SHANGHAI SYNCORES TECHNOLOGIES, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

ZI, CHUNPENG;
HUANG, LUNING y
ZHANG, JEANNIE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 629 505 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

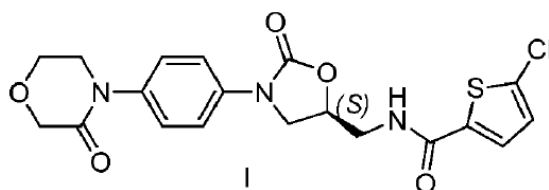
Nuevo método para sintetizar un intermedio de Rivaroxaban, 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil]}morfolin-3-ona

Campo Técnico

- 5 La presente invención se refiere a la síntesis de un intermedio farmacéutico, más particularmente a dos métodos nuevos para sintetizar un intermedio del anticoagulante Rivaroxaban, es decir, 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil]}morfolin-3-ona.

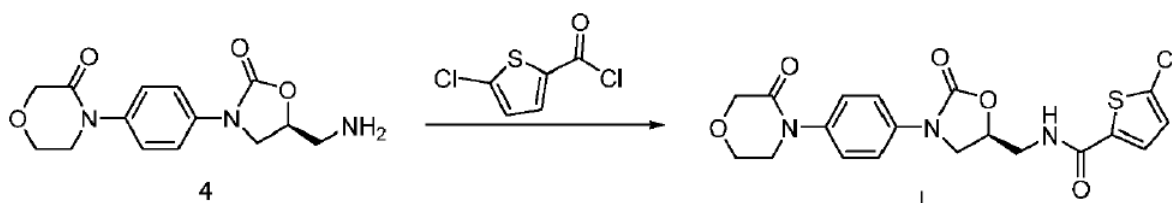
Antecedentes de la técnica

- 10 El Rivaroxaban, que tiene un nombre químico de 5-cloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofencarboxamida, tiene una fórmula estructural como sigue:

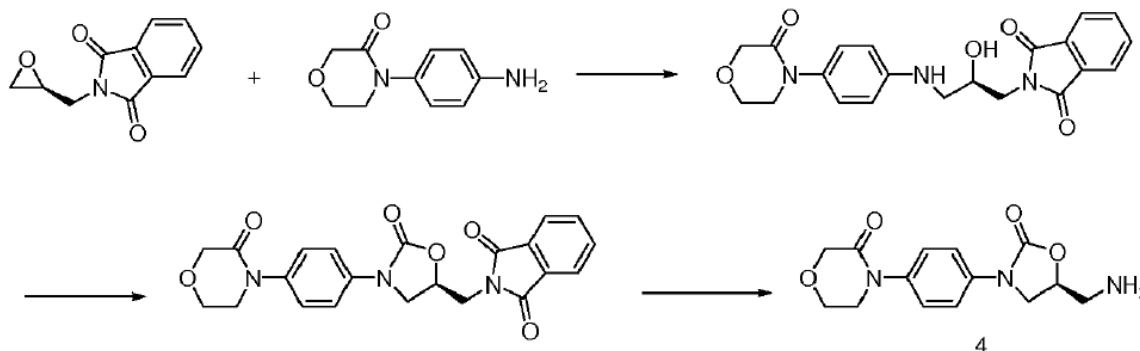


- 15 El Rivaroxaban es un nuevo anticoagulante altamente selectivo desarrollado por la Compañía Bayer, Alemania. El Rivaroxaban fue aprobado para su comercialización por la Unión Europea en Septiembre de 2008, y el nombre comercial es Xarelto. El Rivaroxaban puede inhibir de forma competitiva la actividad del factor Xa libre y ligado así como la protombina, prologar el tiempo de protombina (PT) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT) en un modo dependiente de la dosis, y se puede utilizar para prevenir la formación de trombosis venosa profunda (DVT) y embolia pulmonar (PE) en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera y rodilla.

- 20 La demanda de Rivaroxaban aumentará gradualmente junto con su aplicación clínica. El documento de Patente WO 2005068456 describe un método para sintetizar Rivaroxaban, que implica un intermedio importante representado por la fórmula 4, es decir, el compuesto 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil]}morfolin-3-ona. El producto final Rivaroxaban se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto intermedio 4 con cloruro de 5-clorotiofen-2-carbonilo en el último paso.



- 25 El compuesto 4 es un importante intermedio para sintetizar el Rivaroxaban. El documento de Patente WO 0147919 describe también un método para preparar el Rivaroxaban mediante el uso de los compuestos 2-[(2S)-2-oxiranil-metil]-1-H-isoindol-1,3-(2H)-diona y 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona como materiales de partida, en los que también está implicado el intermedio 4, y el esquema de síntesis se muestra como sigue:



Los principales problemas de este método son que:

- 1) la materia prima 2-[(2S)-2-oxiranil-metil]-1-H-isindol-1,3-(2H)-diona es cara; y el amino en el anillo de oxazolidinona del Rivaroxaban está protegido por ftalimida. Por lo tanto la eliminación del grupo protector con metilamina aumenta los pasos y el coste de la reacción;
- 2) la reacción necesita alta temperatura, largo tiempo de reacción, alto consumo de energía, y alto costo, por lo que el proceso no es adecuado para producción industrial.

Por lo tanto, la popularización y aplicación del Rivaroxaban se promoverá sin duda, si el proceso de preparación de su compuesto intermedio 4 se optimiza para disminuir el precio del fármaco.

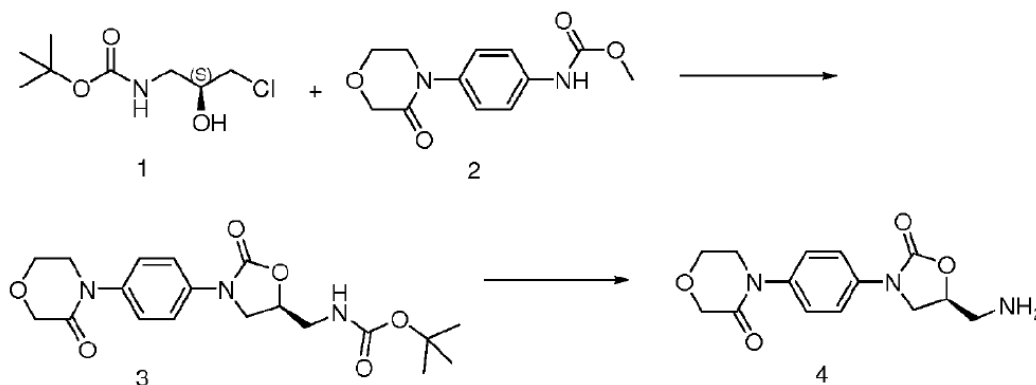
Compendio de la invención

- 10 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un nuevo método para sintetizar el intermedio del Rivaroxaban representado por la fórmula estructural 4, es decir, 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}morfolin-3-ona. El método se selecciona de los dos métodos siguientes:

método I, que comprende:

etapa (1): la condensación del compuesto 1 con el compuesto 2 para formar el compuesto 3; y

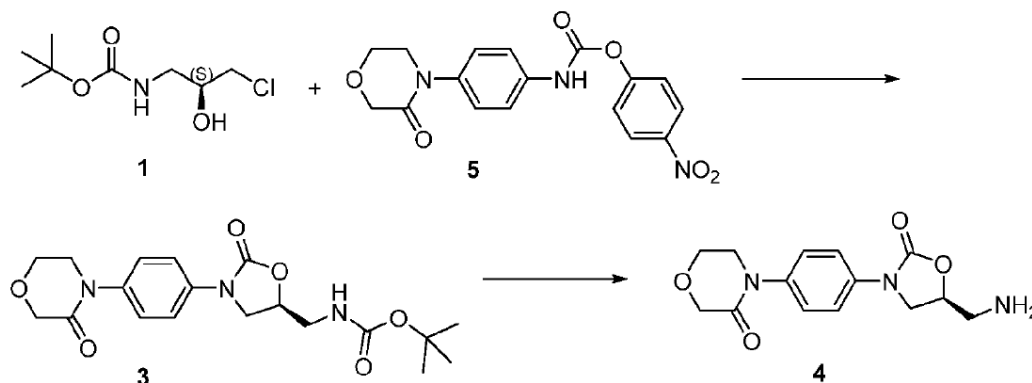
- 15 etapa (2): desproteger el compuesto 3 para proporcionar el compuesto 4, es decir, 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}morfolin-3-ona, en donde el esquema de síntesis se describe como sigue:



y método II, que comprende:

etapa (1): la condensación del compuesto 1 con el compuesto 5 para formar el compuesto 3; y

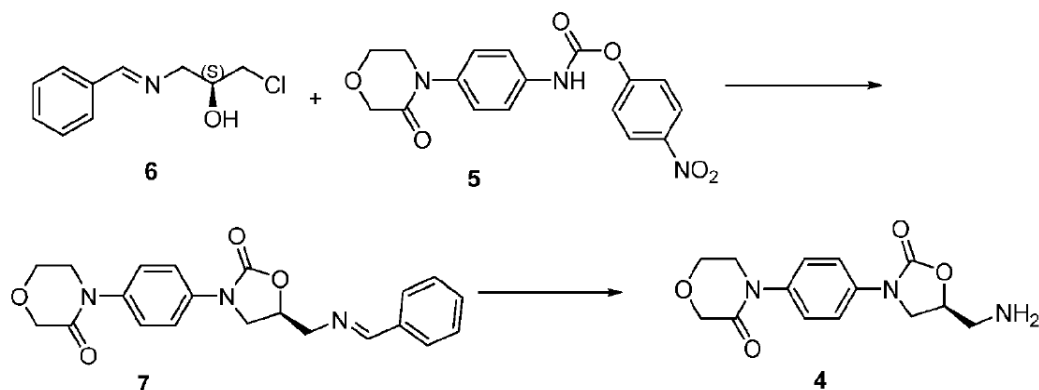
- 20 etapa (2): desproteger el compuesto 3 para proporcionar el compuesto 4, es decir, 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}morfolin-3-ona, en donde el esquema de síntesis se describe como sigue:



Se describe también un método III, que no es objeto de la presente invención, dicho método comprende:

etapa (1): la condensación del compuesto 6 con el compuesto 5 para formar el compuesto 7; y

etapa (2): hidrolizar el compuesto 7 para proporcionar el compuesto 4, es decir, 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil]}morfolin-3-ona, en donde el esquema de síntesis se describe como sigue:

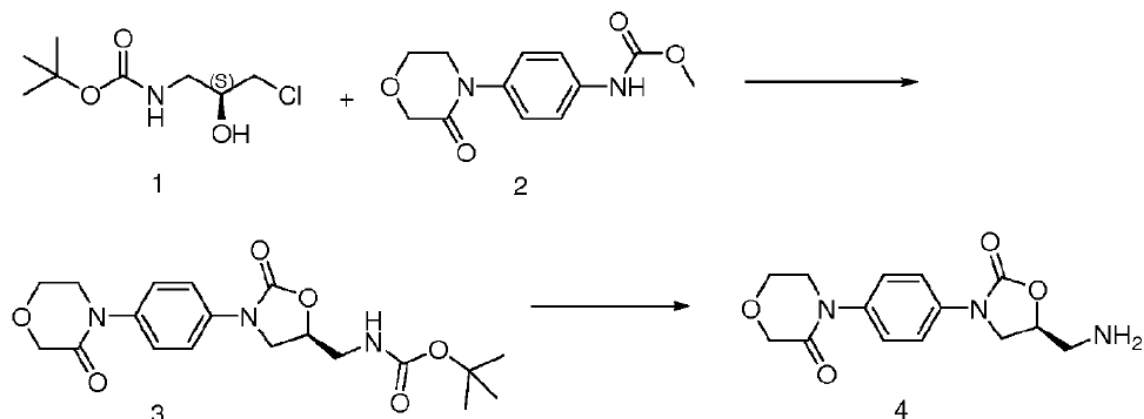


El nuevo método descrito en las realizaciones de la presente invención se selecciona de los siguientes dos métodos:

5 método I, que comprende:

etapa (1): la condensación del compuesto 1 con el compuesto 2 en un disolvente inerte en presencia de un compuesto de litio para proporcionar el compuesto 3; y

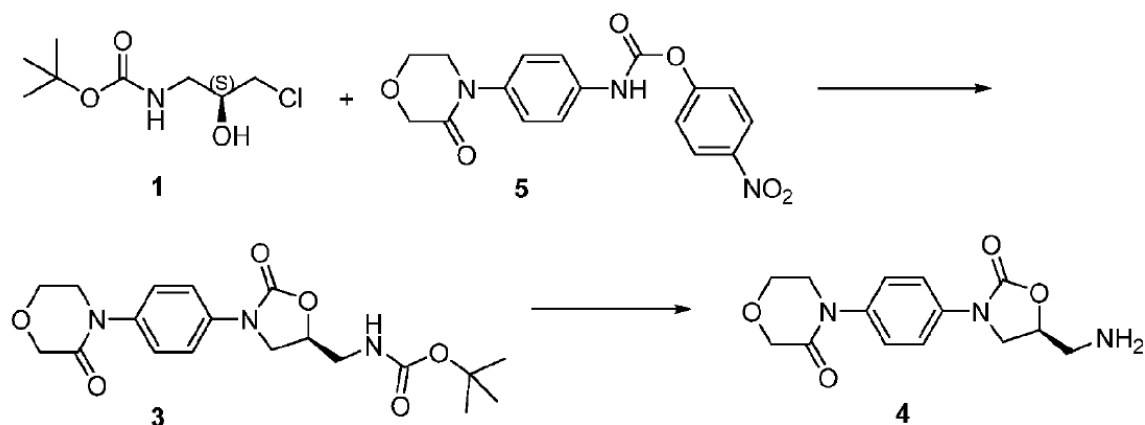
10 etapa (2): desproteger el compuesto 3 en un disolvente de reacción bajo la acción del ácido clorhídrico o cloruro de hidrógeno para proporcionar el compuesto 4, es decir, 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil]}morfolin-3-ona, en donde el esquema de síntesis se describe como sigue:



y método II, que comprende:

etapa (1): la condensación del compuesto 1 con el compuesto 5 en un disolvente inerte en presencia de un compuesto de litio para formar el compuesto 3; y

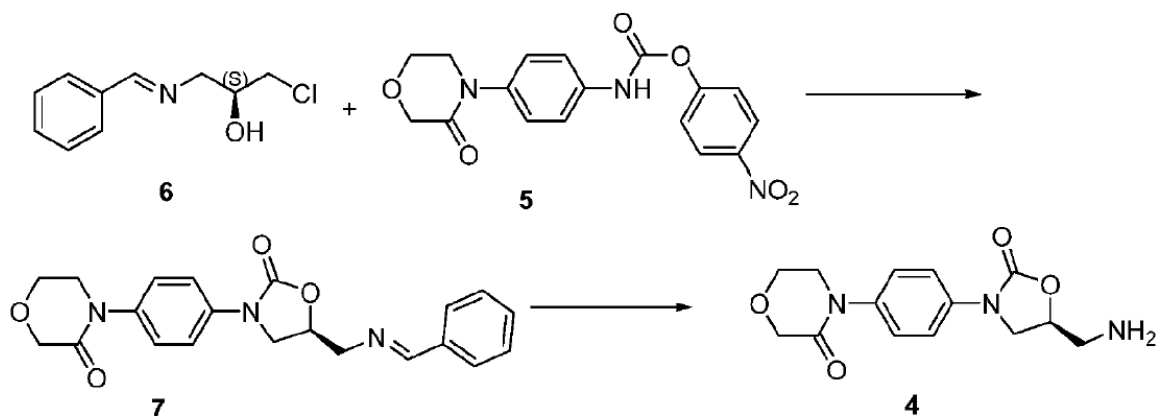
15 etapa (2): desproteger el compuesto 3 en un disolvente de reacción bajo la acción del ácido clorhídrico o cloruro de hidrógeno para proporcionar el compuesto 4, es decir, 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil]}morfolin-3-ona, en donde el esquema de síntesis se describe como sigue:



Se describe también un método III, que no es objeto de la presente invención, dicho método comprende:

etapa (1): la condensación del compuesto 6 con el compuesto 5 en un disolvente inerte en presencia de un compuesto de litio para formar el compuesto 7; y

- 5 etapa (2): hidrolizar el compuesto 7 en un disolvente de reacción bajo la acción del ácido clorhídrico o cloruro de hidrógeno para proporcionar el compuesto 4, es decir, 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}}morfolin-3-ona, en donde el esquema de síntesis se describe como sigue:



- 10 Con respecto a los métodos anteriores, los métodos de preparación del compuesto 1 y el compuesto 6 son conocidos en la técnica anterior (Véase *Organic Process Research & Development*, 7(4):533-546, 2003). Para la síntesis del compuesto 2, se describe un método nuevo en el documento de Patente WO 2010124385. Para la síntesis del compuesto 5, se describe un método en *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 13 (2003) 3715-3718.

- 15 En la etapa (1) de los dos métodos mencionados en la presente invención, el compuesto de litio se selecciona del grupo que consiste en metóxido de litio, etóxido de litio, isopropóxido de litio o tert-butoxido de litio, y preferiblemente tert-butoxido de litio.

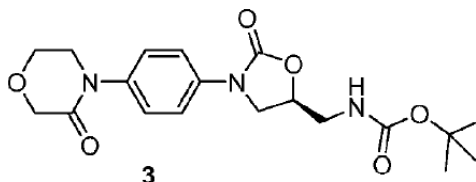
El disolvente inerte es uno o más seleccionado del grupo que consiste en N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetonitrilo, diclorometano, 1,4-dioxano y tolueno, y preferiblemente un disolvente mezcla de tetrahidrofurano y N,N-dimetilformamida.

- 20 La temperatura de reacción en la etapa (1) es de 0-30°C. Bajo condiciones de reacción diferentes (que comprenden diferentes compuestos de litio y disolventes de reacción), se puede elegir una temperatura de reacción adecuada dentro de este intervalo de temperaturas basándose en el criterio de la conveniencia del control de la reacción y la purificación del producto.

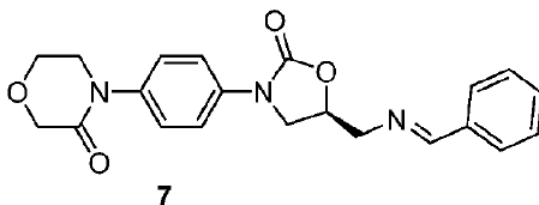
- 25 En la etapa (2) de los dos métodos mencionados en la presente invención, el disolvente de reacción empleado es un disolvente único o mezcla seleccionado del grupo que consiste en alcohol, cetona, éter, alcano halogenado y agua. El éter es tetrahidrofurano, dioxano, metil tert-butil éter o 1,2-dimetoxietano. El alcohol es metanol, etanol, propanol, isopropanol o butanol. La cetona es acetona, ciclohexanona o butanona. El alcano halogenado es diclorometano o

cloroformo. El disolvente de reacción es preferiblemente alcohol, particularmente preferible etanol. La temperatura de reacción es de 0-100°C. Para diferentes disolventes de reacción, la temperatura utilizada se puede elegir dentro del intervalo anterior basándose en el principio de que la reacción se complete en un tiempo razonable, el producto se purifique fácilmente, y el rendimiento sea relativamente elevado. La temperatura de reacción es preferiblemente de 20-30°C.

La presente invención también proporciona un nuevo compuesto 3 para preparar el compuesto intermedio 4 del Rivaroxaban, es decir, 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil]morfolin-3-ona, que tiene la fórmula que sigue:



Se describe también el compuesto 7 que no es objeto de la presente invención. Dicho compuesto que tiene la siguiente fórmula es para preparar el compuesto intermedio 4 del Rivaroxaban.



Los nuevos métodos para sintetizar el compuesto intermedio 4 del Rivaroxaban, es decir, 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil]morfolin-3-ona, proporcionados en la presente invención, implican condiciones de reacción suaves, operaciones convenientes, fácil purificación, y bajos costes de producción, y son respetuosos con el medio ambiente y adecuados para la producción industrial.

Descripción de las realizaciones

Para comprender mejor la presente invención, las realizaciones preferidas se describen a continuación con referencia a los ejemplos. Debe entenderse que estas descripciones son solo para ilustrar adicionalmente las características y ventajas de la presente invención sin limitar las reivindicaciones de la presente invención.

El efecto de la presente invención se describe a continuación con referencia a los ejemplos específicos, pero el alcance de protección de la presente invención no se limita a los siguientes ejemplos.

Las soluciones técnicas de la presente invención y los efectos técnicos de las mismas se describirán adicionalmente a continuación con referencia a los ejemplos, pero la presente invención no se limita por lo tanto al alcance de los ejemplos.

Ejemplo 1:

Preparación del compuesto 3

8,35 g del compuesto 1 y 5,0 g del compuesto 2 se añadieron a 30 ml de tetrahidrofurano. La temperatura se redujo a 10°C en un baño de hielo. 6,4 g de tert-butoxido de litio se añadieron lentamente. La mezcla se agitó a 20-30°C durante 24 horas. Se añadieron 100 ml de agua y 100 ml de diclorometano, y se separaron las fases después de agitar. La fase orgánica se separó y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en 20 ml de tolueno mediante calentamiento. Se enfrió a 5-10°C con agitación, precipitando algo de sólido. La mezcla se filtró para dar 7,0 g de un sólido blanquecino. El rendimiento fue del 90%.

¹H-NMR del compuesto 3: (400MHz, d₆-DMSO) δ 1,36 (s, 9H), 3,27~3,30 (m, 2H), 3,70~3,72 (m, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,7 (m, 1H), 7,40~7,58 (m, 4H) ppm.

Ejemplo 2:

Preparación del compuesto 3

5 25,0 g del compuesto 1 y 15,0 g del compuesto 2 se añadieron a 30 ml de N,N-dimetilformamida y 50 ml de tetrahidrofurano. Se enfrió a 10°C en un baño de hielo, se añadió lentamente 20 g de tert-butoxido de litio. La mezcla se agitó a 20-30°C durante 24 horas. Se añadieron 300 ml de agua y 300 ml de diclorometano, y se separaron las fases después de agitar. La fase orgánica se separó y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en 40 ml de tolueno mediante calentamiento. Se enfrió a 5-10°C con agitación, precipitando algo de sólido. La mezcla se filtró para dar 22,7 g de un sólido blanquecino. El rendimiento fue del 97%.

Ejemplo 3:

10 Preparación del compuesto 3

1,7 g del compuesto 1 y 1,0 g del compuesto 2 se añadieron a 2 ml de N,N-dimetilformamida y 4 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se enfrió a 10°C en un baño de hielo. Se añadió lentamente 0,7 g de metóxido de litio. La mezcla de reacción se agitó a 20-30°C durante 24 horas. Se añadieron 20 ml de agua y 20 ml de diclorometano, y las fases se separaron después de agitar. La fase orgánica se separó y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en 2 ml de tolueno mediante calentamiento. Se enfrió a 5-10°C con agitación, precipitando algo de sólido. La mezcla se filtró para dar 0,97 g de un sólido blanquecino. El rendimiento fue del 62%.

Ejemplo 4:

Preparación del compuesto 3

20 8,35 g del compuesto 1 y 8,0 g del compuesto 5 se añadieron a 30 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se enfrió a 10°C en un baño de hielo. 6,4 g de tert-butoxido de litio se añadieron lentamente. La mezcla de reacción se agitó a 20-30°C durante 24 horas. Se añadieron 100 ml de agua y 100 ml de diclorometano, y las fases se separaron después de agitar. La fase orgánica se separó y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en 20 ml de tolueno mediante calentamiento. Se enfrió a 5-10°C con agitación, precipitando algo de sólido. La mezcla se filtró para dar 7,6 g de un sólido blanquecino. El rendimiento fue del 87%.

25 Ejemplo 5:

Preparación del compuesto 3

30 25,0 g del compuesto 1 y 24,0 g del compuesto 5 se añadieron a 30 ml de N,N-dimetilformamida y 50 ml de tetrahidrofurano. Se enfrió a 10°C en un baño de hielo. 20 g de tert-butoxido de litio se añadieron lentamente. La mezcla de reacción se agitó a 20-30°C durante 24 horas. Se añadieron 300 ml de agua y 300 ml de diclorometano, y las fases se separaron después de agitar. La fase orgánica se separó y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en 40 ml de tolueno mediante calentamiento. Se enfrió a 5-10°C con agitación, precipitando algo de sólido. La mezcla se filtró para dar 24,2 g de un sólido blanquecino. El rendimiento fue del 92%.

Ejemplo 6:

Preparación del compuesto 7

35 8,35 g del compuesto 6 y 7,0 g del compuesto 5 se añadieron a 30 ml de tetrahidrofurano. Se enfrió a 10°C en un baño de hielo, se añadieron lentamente 6,4 g de tert-butoxido de litio. La mezcla de reacción se agitó a 20-30°C durante 24 horas. Se añadieron 100 ml de agua y 100 ml de diclorometano, y las fases se separaron después de agitar. La fase orgánica se separó y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en 20 ml de tolueno mediante calentamiento. Se enfrió a 5-10°C con agitación, precipitando algo de sólido. La mezcla se filtró para dar 6,3 g de un sólido blanquecino. El rendimiento fue del 85%.

40 El compuesto 7 se identificó como sigue: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3,31~3,42 (m, 2H), 3,57~3,62 (m, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,99 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,9 (m, 1H), 6,80-7,68 (m, 9H), 8,40 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 7:

Preparación del compuesto 7

45 25,0 g del compuesto 6 y 21,0 g del compuesto 5 se añadieron a 30 ml de N,N-dimetilformamida y 50 ml de tetrahidrofurano. Se enfrió a 10°C en un baño de hielo, se añadieron lentamente 20 g de tert-butoxido de litio. La mezcla de reacción se agitó a 20-30°C durante 24 horas. Se añadieron 300 ml de agua y 300 ml de diclorometano, y las fases se separaron después de agitar. La fase orgánica se separó y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en 40 ml de tolueno mediante calentamiento. Se enfrió a 5-10°C con agitación, precipitando algo de sólido. La mezcla se filtró para dar 20,5 g de un sólido blanquecino. El rendimiento fue del 92%.

Ejemplo 8:

Preparación del compuesto 4

- 5,0 g del compuesto 3 se añadieron a 50 ml de etanol. 10 ml de ácido clorhídrico del 37% (w/w) se añadieron con agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de filtración a vacío, la torta de filtración se lavó con 10 ml de etanol, y 3,8 g de un sólido blanquecino se obtuvieron como producto. El rendimiento fue del 90%.

Ejemplo 9:

Preparación del compuesto 4

- 5,0 g del compuesto 3 se añadieron a 50 ml de dioxano. 10 ml de ácido clorhídrico del 37% (w/w) se añadieron con agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de filtración a vacío, la torta de filtración se lavó con 10 ml de etanol, y 3,27 g de un sólido blanquecino se obtuvieron como producto. El rendimiento fue del 78%.

Ejemplo 10:

Preparación del compuesto 4

- 5,0 g del compuesto 3 se añadieron a 50 ml de acetona. 10 ml de ácido clorhídrico del 37% (w/w) se añadieron con agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de filtración a vacío, la torta de filtración se lavó con 10 ml de acetona, y 3,1 g de un sólido blanquecino se obtuvieron como producto. El rendimiento fue del 73%.

Ejemplo 11:

- Preparación del compuesto 4

- 5,0 g del compuesto 3 se añadieron a 20 ml de agua. 10 ml de ácido clorhídrico del 37% (w/w) se añadieron con agitación. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante 36 horas. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el agua bajo presión reducida a 60°C. Después de la adición de 10 ml de acetona, la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después la mezcla se filtró para dar 3,2 g de un sólido blanquecino. El rendimiento fue del 75,8%.

Ejemplo 12:

Preparación del compuesto 4

- 5,0 g del compuesto 3 se añadieron a 50 ml de diclorometano. 10 ml de ácido clorhídrico del 37% (w/w) se añadieron con agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El diclorometano y el agua se eliminaron bajo presión reducida. Después de la adición de 10 ml de acetona, la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se filtró para dar 2,9 g de un sólido blanquecino. El rendimiento fue del 68,7%.

Ejemplo 13:

Preparación del compuesto 4

- 5,0 g del compuesto 7 se añadieron a 50 ml de etanol. 10 ml de ácido clorhídrico del 37% (w/w) se añadieron con agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de la filtración a vacío, la torta de filtración se lavó con 10 ml de etanol, y 3,88 g de un sólido blanquecino se obtuvieron como producto. El rendimiento fue del 90%.

Ejemplo 14:

Preparación del compuesto 4

- 5,0 g del compuesto 7 se añadieron a 50 ml de acetona. 10 ml de ácido clorhídrico del 37% (w/w) se añadieron con agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de la filtración a vacío, la torta de filtración se lavó con 10 ml de acetona, y 3,2 g de un sólido blanquecino se obtuvieron como producto. El rendimiento fue del 75%.

Ejemplo 15:

- Preparación del compuesto 4

5,0 g del compuesto 7 se añadieron a 20 ml de agua. 10 ml de ácido clorhídrico del 37% (w/w) se añadieron con agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas. La mezcla de reacción se

concentró para eliminar el agua bajo presión reducida a 60°C. Después de la adición de 10 ml de acetona, la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después la mezcla se filtró para dar 3,3 g de un sólido blanquecino. El rendimiento fue del 75,8%.

5 En cada ejemplo de las realizaciones específicas en la presente invención, se identificó la estructura del compuesto 3 y del compuesto 7, y los datos de la identificación se registran en el ejemplo 1 y ejemplo 6 respectivamente.

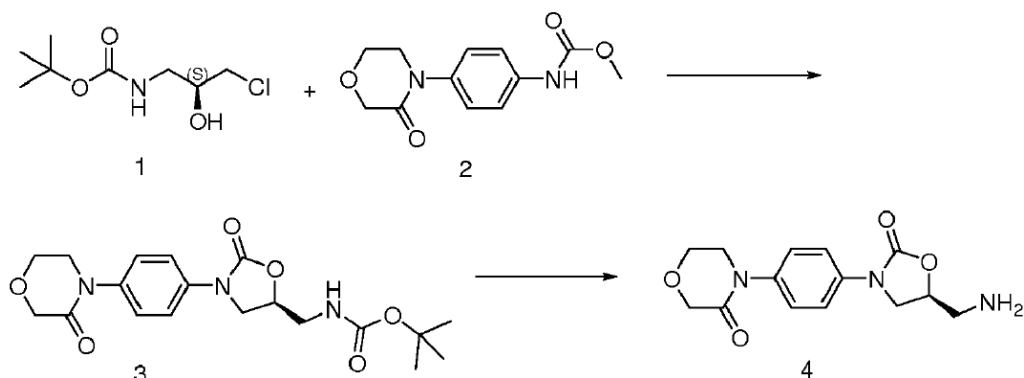
10 Los métodos nuevos para sintetizar el intermedio del Rivaroxaban, 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}}morfolin-3-ona propuestos en la presente invención se describen a través de los ejemplos. Los expertos en la técnica relacionada pueden obviamente modificar o cambiar y combinar los métodos nuevos para sintetizar el intermedio del Rivaroxaban, 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}}morfolin-3-ona descritos aquí sin apartarse del alcance de la presente invención, con el fin de conseguir la presente invención, que está definida por las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un método para sintetizar el intermedio del Rivaroxaban, 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil]}morfolin-3-ona, seleccionado de los siguientes dos métodos:

método I, que comprende:

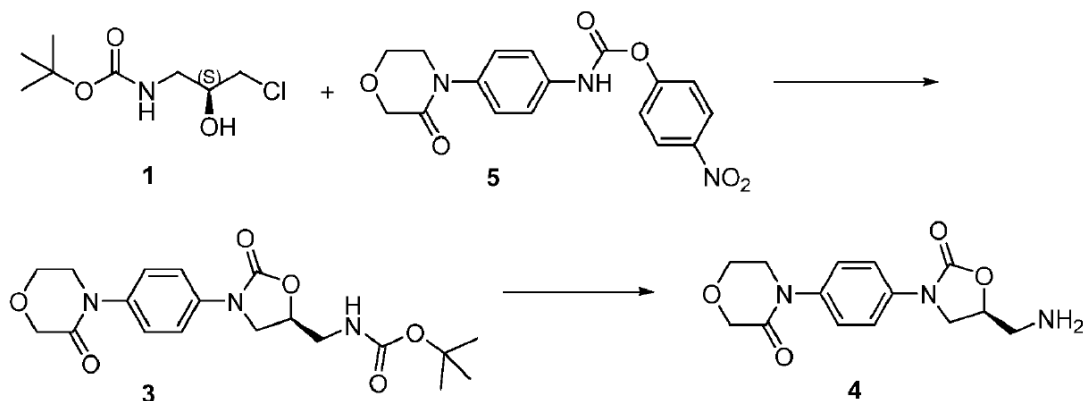
- 5 etapa (1): la condensación del compuesto 1 con el compuesto 2 para formar el compuesto 3; y
- etapa (2): desproteger el compuesto 3 para proporcionar el compuesto 4, es decir, 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil]}morfolin-3-ona, en donde el esquema de reacción se describe como sigue:



10 y método II, que comprende:

etapa (1): la condensación del compuesto 1 con el compuesto 5 para formar el compuesto 3;

etapa (2): desproteger el compuesto 3 para proporcionar el compuesto 4, es decir, 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil]}morfolin-3-ona, en donde el esquema de reacción se describe como sigue:



2. El método para sintetizar el intermedio del Rivaroxaban, 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil]}morfolin-3-ona de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque, el método se selecciona de los siguientes dos métodos:

método I, que comprende:

- 20 etapa (1): la condensación del compuesto 1 con el compuesto 2 en un disolvente inerte en presencia de un compuesto de litio para formar el compuesto 3; y
- etapa (2): desproteger el compuesto 3 en un disolvente de reacción en presencia de ácido clorhídrico o cloruro de hidrógeno para proporcionar el compuesto 4, es decir, 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil]}morfolin-3-ona;

25 y método II, que comprende:

etapa (1): la condensación del compuesto 1 con el compuesto 5 en un disolvente inerte en presencia de un compuesto de litio para formar el compuesto 3; y

etapa (2): desproteger el compuesto 3 en un disolvente de reacción bajo la acción del ácido clorhídrico o cloruro de hidrógeno para proporcionar el compuesto 4, es decir, 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}morfolin-3-ona.

- 5 3. El método para sintetizar el intermedio del Rivaroxaban, 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}morfolin-3-ona de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque, el compuesto de litio en la etapa (1) de los dos métodos es un compuesto de litio seleccionado del grupo que consiste en metóxido de litio, etóxido de litio, isopropóxido de litio y tert-butoxido de litio, y preferiblemente tert-butoxido de litio.
- 10 4. El método para sintetizar el intermedio del Rivaroxaban, 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}morfolin-3-ona de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque, el disolvente inerte en la etapa (1) de los dos métodos es uno o más seleccionados del grupo que consiste en N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetonitrilo, diclorometano, 1,4-dioxano y tolueno, y preferiblemente un disolvente mezcla de tetrahidrofurano y N,N-dimetilformamida.
- 15 5. El método para sintetizar el intermedio del Rivaroxaban, 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}morfolin-3-ona de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-4, caracterizado porque, la temperatura de reacción en la etapa (1) de los dos métodos es de 0-30°C.
- 20 6. El método para sintetizar el intermedio del Rivaroxaban, 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}morfolin-3-ona de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque, el disolvente de reacción en la etapa (1) de los dos métodos es uno o más seleccionados del grupo que consiste en alcohol, cetona, éter, alcano halogenado y agua.
- 25 7. El método para sintetizar el intermedio del Rivaroxaban, 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}morfolin-3-ona de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque, el éter es tetrahidrofurano, dioxano, metil tert-butil éter o 1,2-dimetoxietano; el alcohol es metanol, etanol, propanol, isopropanol o butanol; la cetona es acetona, ciclohexanona o butanona; y el alcano halogenado es diclorometano o cloroformo.
8. El método para sintetizar el intermedio del Rivaroxaban, 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}morfolin-3-ona de acuerdo con la reivindicación 2 o 6, caracterizado porque, la temperatura de reacción en la etapa (2) de los dos métodos es de 0-100°C, y preferiblemente de 20-30°C.
- 30 9. El compuesto 3 para preparar el intermedio del Rivaroxaban, 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}morfolin-3-ona, que tiene la fórmula química que sigue:

