

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
-----

## (12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 28290 A1** (51) Cl. internationale : **C07D 409/14**

(43) Date de publication :  
**01.11.2006**

---

(21) N° Dépôt :  
**29179**

(22) Date de Dépôt :  
**10.07.2006**

(30) Données de Priorité :  
**15.01.2004 DE 102004002044.2**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :  
**PCT/EP2004/014870 31.12.2004**

(71) Demandeur(s) :  
**BAYER SCHERING PHARMA AG, 13353 BERLIN (DE)**

(72) Inventeur(s) :  
**BERWE, Mathias ; THOMAS, Christian ; REHSE, Joachim ; GROTJOHANN, Dirk**

(74) Mandataire :  
**SABA & CO**

---

(54) Titre : **PROCEDE DE PREPARATION**

(57) Abrégé : Procédé de préparation La présente invention se rapporte à un procédé de préparation du 5-chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phényl]-1,3-oxazolidine-5-yl)méthyl)-2-thiophèncarboxamide à partir du 2-[(2S)-2-oxiranylméthyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione, de la 4-(4-aminophényl)-3-morpholinone et du chlorure de 5-chlorothiophène-2-carbonyl.

**Procédé de préparation**

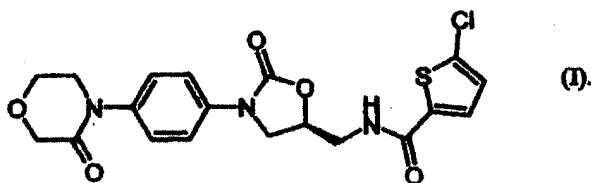
Résumé

La présente invention se rapporte à un procédé de préparation du 5-chloro-*N*-  
({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phényl]-1,3-oxazolidine-5-yl}méthyl)  
5 -2-thiophénecarboxamide à partir du 2-[(2*S*)-2-oxiranylméthyl]-1*H*-  
isoindole-1,3(2*H*)-dione, de la 4-(4-aminophényl)-3-morpholinone et du  
chlorure de 5-chlorothiophène-2-carbonyl.

**Procédé de préparation**

La présente invention se rapporte à un procédé de préparation du 5-chloro-*N*-  
 ({{(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phényl]-1,3-oxazolidine-5-yl}méthyl)  
 -2-thiophénecarboxamide à partir du 2-[(2*S*)-2-oxiranylméthyl]-1*H*-  
 isoindole-1,3(2*H*)-dione, de la 4-(4-aminophényl)-3-morpholinone et du  
 5 chlorure de 5-chlorothiophène-2-carbonyl.

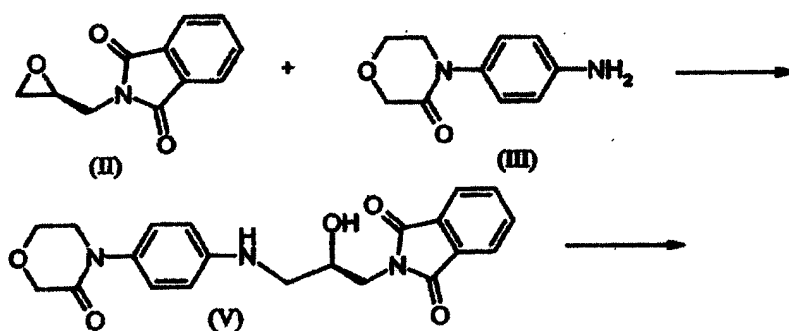
Le composé, le 5-chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phényl]-  
 1,3-oxazolidine-5-yl}méthyl)-2-thiophénecarboxamide, est divulgué dans le  
 WO-A 01/47919 et correspond à la formule (I)

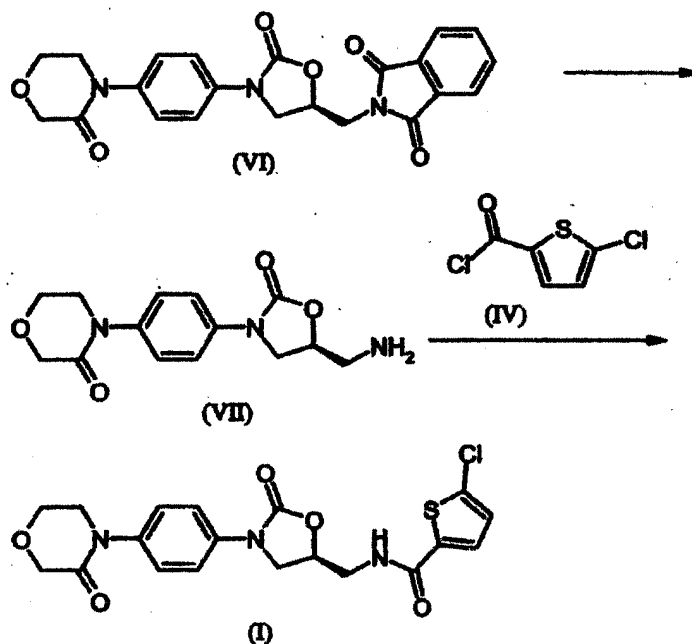


10

Le composé de formule (I) agit comme inhibiteur du facteur de coagulation Xa  
 et peut être utilisé comme agent pour la prophylaxie et/ou le traitement des  
 troubles thromboemboliques, en particulier l'infarctus cardiaque, l'angine de  
 poitrine (y compris l'angine instable), les réocclusions et les resténoses après une  
 15 angioplastie ou un pontage aortocoronarien, l'accident cérébrovasculaire, les  
 accidents ischémiques transitoires, les maladies artérielles périphériques  
 occlusives, les embolies pulmonaires ou les thromboses veineuses profondes.

Le WO-A 01/47919 décrit également un procédé de préparation du composé de  
 formule (I) dans la gamme du gramme à partir des mêmes composés de départ,  
 20 le 2-[(2*S*)-2-oxiranylméthyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione (II), la 4-(4-amino-  
 phényl)-3-morpholinone (III) et le chlorure (IV) de 5-chlorothiophène-2-  
 carbonyl :

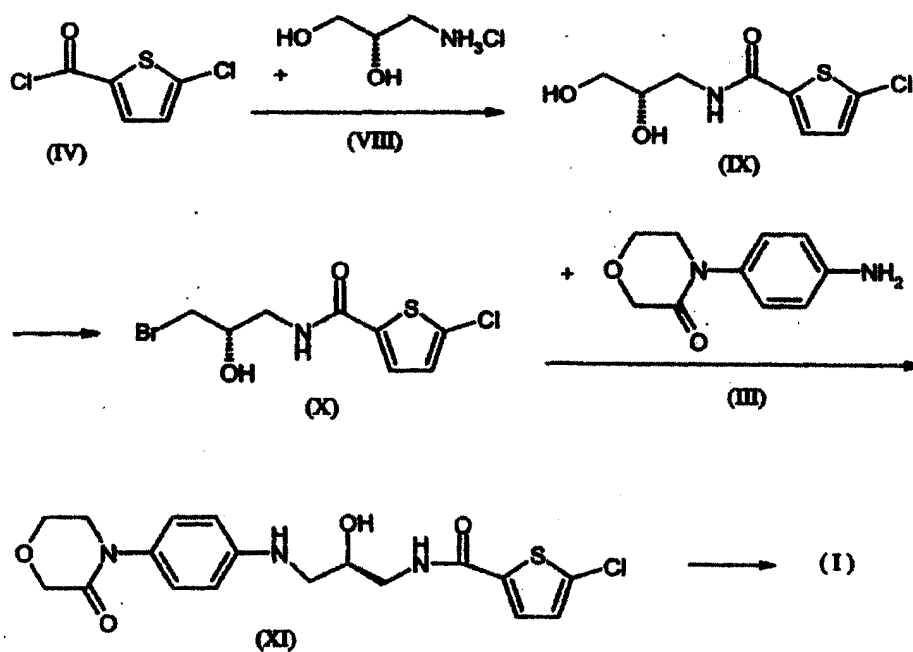




Dans ce cas, le 2-[(2*S*)-2-oxiranylméthyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)dione (II) est mis à réagir avec la 4-(4-aminophényl)-3-morpholinone (III) pour donner le 2-((2*R*)-2-hydroxy-3-{[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phényl]amino}propyl)-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)dione (V). Ensuite, le (V) est converti avec un équivalent au phosgène en 2-(((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phényl]-1,3-oxazolidine-5-yl)-méthyl)-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)dione (VI). L'élimination du groupe phtalimide protecteur donne le 4-{4-[(5*S*)-5-(aminométhyl)-2-oxo-1,3-oxazolidine-3-yl]phényl}morpholine-3-one (VII) qui est finalement mis à réagir avec le chlorure (IV) de 5-chlorothiophène-2-carbonyl pour donner le 5-chloro-*N*-(((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phényl]-1,3-oxazolidine-5-yl)méthyl)-2-thiophénecarboxamide (I).

Cependant, ce procédé divulgué dans le WO-A 01/47919 affiche divers inconvénients dans la gestion des réactions, qui ont des effets particulièrement défavorables pour la préparation du composé de formule (I) à l'échelle industrielle.

Le DE 10300111.5 divulgue un procédé alternatif pour synthétiser le composé de formule (I) à partir du chlorure (IV) de 5-chlorothiophène-2-carbonyl, du chlorhydrate (VIII) de (2*S*)-3-aminopropane-1,2-diol et de la 4-(4-aminophényl)-3-morpholinone (III) :



Dans ce cas, le chlorure (IV) de 5-chlorothiophène-2-carbonyl est mis à réagir avec le chlorhydrate (VIII) de (2*S*)-3-aminopropane-1,2-diol pour donner le ((*S*)-2,3-dihydroxypropyl)amide (IX) de l'acide 5-chlorothiophène-2-carboxylique.

5 Ensuite, le (IX) est converti en ((*S*)-3-bromo-2-hydroxypropyl)amide (X) de l'acide 5-chlorothiophène-2-carboxylique, qui est mis ensuite à réagir avec la 4-(4-aminophényl)-3-morpholinone (III) pour donner le {(*R*)-2-hydroxy-3-[4-(3-oxomorpholine-4-yl)phénylamino]-propyl}amide (XI) de l'acide 5-chlorothiophène-2-carboxylique. Enfin, le (XI) est mis à réagir avec le phosgène

10 ou un équivalent au phosgène pour donner le 5-chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phényl]-1,3-oxazolidine-5yl}méthyl)-2-thiophénecarboxamide (I).

Cette synthèse alternative peut être entreprise à l'échelle industrielle, bien que des dissolvants ou des réactifs toxiques soient utilisés en partie. Ceci est

15 défavorable *per se*, et en plus ces substances toxiques doivent être éliminées du produit final (I) jusqu'en dessous de la limite maximale permmissible dans chaque cas dans le produit par la réglementation, ce qui signifie des dépenses additionnelles.

L'objectif de la présente invention qui découle de ce qui précède consiste à

20 assurer un procédé simplifié pour préparer le composé (I) à l'échelle industrielle, en évitant les dissolvants ou les réactifs toxiques, particulièrement dans les dernières étapes du procédé.

On vient maintenant de constater avec étonnement qu'il est possible, en modifiant certains paramètres réactionnels dans la synthèse divulguée dans le WO-A 01/47919, de préparer le composé de formule (I) facultativement en plus grandes quantités assurant un bon rendement et une grande pureté.

- 5 La présente invention se rapporte ainsi à un procédé de préparation du 5-chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phényl]-1,3-oxazolidine-5-yl}méthyl)-2-thiophénecarboxamide de formule (I) en faisant réagir le chlorhydrate de 4-{4-[(5*S*)-5-(aminométhyl)-2-oxo-1,3-oxazolidine-3-yl]phényl}morpholine-3-one  
10 (VII) avec le chlorure (IV) de 5-chlorothiophène-2-carbonyl, ledit procédé se caractérise par le fait que la réaction est effectuée dans un dissolvant choisi du groupe comprenant l'éther, l'alcool, la cétone et l'eau ou dans un mélange de ces derniers avec l'utilisation d'une base inorganique.

- Les exemples de dissolvants appropriés et préférés à mentionner sont : les éthers comme le tétrahydrofurane, le dioxane, l'éther isopropylique ou l'éther de  
15 méthyle et de tert-butyle ; les alcools comme le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, le n-propanol, le n-butanol, l'isobutanol, le sec-butanol ou le tert-butanol ; les cétones comme la méthyléthylcétone, la méthylisobutylcétone ou l'acétone ; l'eau ou des mélanges de deux ou de plusieurs des dissolvants énumérés.

- 20 Les dissolvants particulièrement préférés sont les cétones ou les mélanges de cétones avec de l'eau, notamment l'acétone ou, de préférence, les mélanges d'acétone avec de l'eau.

- Les exemples de bases inorganiques appropriées et préférées à mentionner sont : les hydroxydes alcalins (par exemple de sodium et de potassium) et les  
25 hydroxydes alcalino-terreux (par exemple de calcium et de magnésium), les carbonates alcalins et alcalino-terreux ou les bicarbonates alcalins et alcalino-terreux.

- Les bases inorganiques particulièrement préférées sont l'hydroxyde de sodium, le carbonate de sodium ou le bicarbonate de sodium, notamment le carbonate de  
30 sodium.

- La réaction du chlorhydrate d'aminométhylloxazolidinone (VII) avec le chlorure (IV) de chlorothiophénecarbonyl est de préférence effectuée dans un mélange  
acétone/eau comme dissolvant avec l'utilisation du carbonate de sodium comme base.

- 35 Le rapport acétone/eau peut dans ce cas-là varier dans une large gamme, et est de préférence de 0.5 à 1.5 (v/v), en particulier de 0.9 à 1.1 (v/v).

- De cette façon, il est possible d'abord d'éviter la pyridine cancérigène qui est utilisée comme dissolvant et base dans le procédé décrit dans le WO-A 01/47919. Il est également possible d'éviter selon l'invention la purification  
40 chromatographique cliniquement compliquée du produit (I).

Le procédé selon l'invention est effectué en chargeant initialement de préférence une solution aqueuse de carbonate de sodium, dans laquelle sont incorporés d'abord l'acétone, puis le chlorhydrate d'aminométhyloxazolidinone (VII) et ensuite le chlorure (IV) de chlorothiophèncarbonyl. L'adjonction des réactifs a lieu de préférence à une température comprise entre 0 et 20°C, en particulier entre 10 et 15°C. Après cette adjonction, le mélange réactif est ensuite remué à une température comprise entre 40 et 55°C, de préférence à environ 50°C. Après le refroidissement à la température ambiante, le produit peut ensuite être isolé d'une simple façon par filtration.

10 Dans un mode de réalisation préféré de la présente invention, le produit brut du composé de formule (I) qui est obtenu par la filtration décrite ci-dessus est recristallisé pour une autre purification à partir de l'acide acétique dans une étape ultérieure.

15 L'aminométhyloxazolidinone (VII) est préparé, comme déjà divulgué aussi dans le WO-A 01/47919, en éliminant le groupe phtalimide protecteur de l'oxazolidinoneméthylphtalimide (VI) avec la méthylamine dans l'éthanol comme dissolvant. Cependant, une fois la réaction terminée, à la différence de la description faite dans le WO-A 01/47919, l'acide chlorhydrique aqueux est ensuite ajouté à une température élevée au mélange réactif jusqu'à ce que le pH soit entre 1 et 4, de préférence entre 2 et 3. L'adjonction a lieu à une température élevée, de préférence à une température comprise entre 50 et 60°C. De cette façon, l'aminométhyloxazolidinone (VII) est isolé sous la forme pure de son chlorhydrate qui, dans ce cas, se présente comme des cristaux facilement filtrables d'une simple façon.

25 Le procédé divulgué dans le WO-A 01/47919, où le produit brut de l'aminométhyloxazolidinone (VII) obtenu après la concentration du mélange réactif est directement utilisé dans la réaction ultérieure avec le chlorure (IV) de chlorothiophèncarbonyl, présente l'inconvénient que les composants secondaires de cette réaction, qui sont présents dans le produit brut de l'aminométhyloxazolidinone (VII), entravent la préparation ultérieure du produit final (I) et contaminent aussi le produit (I). Par opposition à ceci, l'utilisation de l'aminométhyloxazolidinone (VII) isolé selon l'invention comme chlorhydrate solide sous une forme pure permet une gestion améliorée de la réaction ultérieure avec le chlorure (IV) de chlorothiophèncarbonyl, tout en évitant les réactions secondaires indésirables et en obtenant un produit qui est plus pur, d'où la purification chromatographique complexe peut être évitée.

40 L'oxazolidinoneméthylphtalimide (VI) est préparé, comme déjà divulgué aussi dans le WO-A 01/47919, par la cyclisation du composé hydroxyaminé (V) avec un équivalent au phosgène, par exemple et de préférence avec un N,N-carbonyldiimidazole. Cependant, les conditions réactionnelles diffèrent de celles divulguées dans le WO-A 01/47919 du fait que la réaction n'est pas effectuée en

présence de la diméthylaminopyridine comme catalyseur et du tétrahydrofurane comme dissolvant mais, d'après l'invention, sans catalyseur dans la N-méthylpyrrolidone ou le toluène, de préférence dans le toluène comme dissolvant. Ceci permet également d'isoler l'oxazolidinoneméthylphtalimide (VI) résultant par une simple filtration, au lieu d'une purification chromatographique complexe.

L'hydroxyamine (V) est préparée, comme déjà divulgué aussi dans le WO-A 01/47919, en faisant réagir le (S)-époxyphthalimide (II) avec l'anilinomorpholinone (III) dans de l'éthanol aqueux comme dissolvant à une température de réaction de 60°C. Cependant, à la différence de la divulgation dans le WO-A 01/47919, le rapport éthanol/eau (v/v) est selon l'invention 1:1 à 1:3, de préférence 1:2 (v/v), au lieu de 9:1, et le dosage ultérieur du précurseur (II) n'est plus nécessaire. En revanche, le mélange réactif est remué à une température comprise entre 55 et 65°C pendant 24 à 48 heures, de préférence pendant environ 36 heures.

Dans un mode de réalisation préféré de la présente invention, les germes cristallins du produit réactionnel (V) sont ajoutés au mélange réactif après une durée d'une à deux heures de la réaction, afin que le produit réactionnel commence à se cristalliser.

Dans un mode de réalisation particulièrement préféré de la présente invention, le mélange réactif est chauffé à reflux vers la fin du temps de réaction, la suspension étant retenue, et puis le mélange est refroidi de nouveau jusqu'à la température de réaction comprise entre 55 et 65°C.

Ce chauffage à reflux est répété au besoin, le chauffage ayant lieu de préférence deux fois au total.

La synthèse du composé de départ, le (S)-époxyphthalimide (II), est décrite par exemple dans A. Gutcait et al. *Tetrahedron Asym.* 1996, 7, 1641. En plus, la substance est commercialement disponible, par exemple auprès de Daiso Ltd., Japon.

La synthèse du composé de départ, l'anilinomorpholinone (III), est décrite en détail par exemple dans le WO-A 01/47919, pages 55 à 57, ou dans le DE 10342570.5.

Les différentes étapes du procédé selon l'invention peuvent être effectuées sous une pression atmosphérique, élevée ou réduite (par exemple de 0.5 à 5 bars). Sauf indication contraire, la pression atmosphérique est généralement utilisée.

L'invention est expliquée en détail ci-dessous par un mode de réalisation exemplaire préféré, mais ne s'y limite pas. Sauf indication contraire, toutes les données quantitatives sont des pourcentages en poids.



**Synthèse du 5-chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phényl]-1,3-oxazolidine-5-yl)-méthyl)-2-thiophèncarboxamide (I)**

**a) 2-((2R)-2-Hydroxy-3-[[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phényl]amino]propyl)-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (V)**

- 5 1173 g de 2-[(2S)-2-oxiranylméthyl]-1H-isoindole-1,3(2H)dione (II) et de 4-(4-aminophényl)-3-morpholinone (III) sont mélangés à 20°C avec 6.7 l d'eau et 14.4 l d'éthanol. La suspension est chauffée à 58 à 60°C, et la solution résultante est remuée pendant 36 heures. Après 2 heures, 5 g de 2-((2R)-2-hydroxy-3-[[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phényl]amino]propyl)-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (V)
- 10 cristallin sont ajoutés au mélange réactif, sur quoi le produit commence à se cristalliser. Après le refroidissement à 26°C, le produit réactionnel précipité est filtré par aspiration, lavé avec de l'éthanol puis séché.

Rendement : 1522 g ; équivalent à 81.4 % en théorie. Point de fusion : 215°C

**b) 2-((5S)-2-Oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phényl]-1,3-oxazolidine-5-yl)méthyl)-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (VI)**

- 15 2641 g de 2-((2R)-2-hydroxy-3-[[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phényl]amino]propyl)-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (V) sont suspendus dans 22 l de toluène et, à 19°C, 1300 g de N,N-carbonyldiimidazole sont ajoutés. Le mélange réactif est ensuite chauffé à reflux pendant une heure puis, à 60°C, 4.5 l d'éthanol sont ajoutés.
- 20 Après le refroidissement à 25 à 30°C, le produit réactionnel précipité est filtré par aspiration, lavé avec de l'éthanol puis séché.

Rendement : 2756 g ; équivalent à 97.9 % en théorie. Point de fusion : 220.5°C

**c) 4-{4-[(5S)-5-(Aminométhyl)-2-oxo-1,3-oxazolidine-3-yl]phényl}morpholine-3-one (VII)**

- 25 1360 g de 2-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phényl]-1,3-oxazolidine-5-yl)méthyl)-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (VI) sont suspendus dans 10.2 l d'éthanol à 22°C, et 1103 g d'une solution de méthylamine (40% de teneur dans l'eau) sont ajoutés. Le mélange réactif est ensuite chauffé à 60 à 63°C, et la solution résultante est remuée à cette température pendant 2 heures. Après le
- 30 refroidissement à 55 à 60°C, un total de 2348 g de solution d'acide chlorhydrique (20% de teneur dans l'eau) est ajouté jusqu'à ce que le pH soit 2.7, sur quoi le produit commence à se cristalliser. Après le refroidissement à 20°C, le produit réactionnel précipité est filtré par aspiration, lavé avec du méthanol puis séché.

- 35 Rendement : 875 g ; équivalent à 82.7 % en théorie. Point de fusion : décomposition en dessus de 280°C

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : 3.25 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.98 (m, 3H), 4.42 (m, 3H), 4.97 (m, 1H), 7.42 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.57 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 8.44 (s

(br.), 3H) ppm.

**d) 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phényl]-1,3-oxazolidine-5-yl)-méthyl)-2-thiophénecarboxamide (I)**

**1ère étape : chlorure (IV) de 5-chlorothiophène-2-carbonyl**

5 3.00 kg d'acide 5-chlorothiophène-2-carboxylique (commerciallement disponible) sont suspendus dans 8.48 kg de toluène et chauffés à 75 à 80°C. A cette température, 2.63 kg de chlorure de thionyle sont ajoutés goutte-à-goutte pendant une durée de 85 minutes, puis agités à 75 à 80°C pendant 30 minutes et ensuite à la température de reflux jusqu'à l'arrêt du dégagement gazeux. Après le  
10 refroidissement, le mélange réactif est distillé sous une pression réduite en augmentant progressivement la température interne (jusqu'à un maximum de 60°C) pour éliminer l'excès de chlorure de thionyle et de toluène jusqu'à la production d'une solution à teneur de 30% approximativement de chlorure d'acide dans le toluène.

15 **2ème étape : 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phényl]-1,3-oxazolidine-5-yl)-méthyl)-2-thiophénecarboxamide (I) - produit brut**

1160 g de chlorhydrate de 4-{4-[(5S)-5-(aminométhyl)-2-oxo-1,3-oxazolidine-3-yl]phényl}morpholine-3-one (VII), 350 ml d'eau et 2.7 l d'acétone sont successivement ajoutés à une solution de 464 g de carbonate de sodium dans  
20 5.95 l d'eau à 10°C. A 8 à 12°C, 2535 g de chlorure (IV) de 5-chlorothiophène-2-carbonyl (une solution à teneur de 30% dans le toluène) et 517 ml supplémentaires de toluène sont ajoutés. Le mélange réactif est ensuite chauffé à 50°C, 2700 ml d'acétone sont ajoutés, et le mélange est remué à 50 à 53°C pendant 30 minutes supplémentaires. Après le refroidissement à 26°C, le produit  
25 réactionnel précipité est filtré par aspiration et lavé avec de l'eau et de l'acétone.

Rendement : 1998 g de produit brut contenant du dissolvant.

La teneur en humidité résiduelle s'avère être 24.3%, ce qui correspond à un poids sec calculé de 1505 g ou de 98.7 % en théorie.

30 **3ème étape : 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phényl]-1,3-oxazolidine-5-yl)-méthyl)-2-thiophénecarboxamide (I) - recristallisation**

2120 g de produit brut contenant du dissolvant (teneur en humidité résiduelle 9.4%) sont suspendus dans 12 kg d'acide acétique et chauffés à 110 à 115°C. La solution résultante est remuée à cette température pendant 10 minutes puis, après la clarification de la filtration, refroidie à 20°C. Le produit précipité est filtré par  
35 aspiration, lavé avec de l'acide acétique et de l'eau puis séché.

Rendement : 1818 g ; équivalent à 94.7% en théorie (sur la base du poids sec du produit brut). Point de fusion : 230°C.

**Revendications du brevet**

1. Un procédé de préparation du 5-chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phényl]-1,3-oxazolidine-5-yl)méthyl}-2-thiophèncarboxamide de formule (I) en faisant réagir le chlorhydrate de 4-{4-[(5*S*)-5-(aminométhyl)-2-oxo-1,3-oxazolidine-3-yl]phényl}morpholine-3-one (VII) avec le chlorure (IV) de 5-chlorothiophène-2-carbonyl, qui se caractérise par le fait que la réaction est effectuée dans un dissolvant choisi du groupe comprenant l'éther, l'alcool, la cétone et l'eau ou dans un mélange de ces derniers avec l'utilisation d'une base inorganique.
2. Un procédé selon la revendication 1, qui se caractérise par le fait que la réaction est effectuée dans une cétone ou dans un mélange de cétone et d'eau comme dissolvant.
3. Un procédé selon la revendication 1 ou 2, qui se caractérise par le fait que la réaction est effectuée avec l'hydroxyde de sodium, le carbonate de sodium ou le bicarbonate de sodium comme base inorganique.
4. Un procédé selon une des revendications 1 à 3, qui se caractérise par le fait que la réaction est effectuée dans un mélange acétone/eau comme dissolvant avec l'utilisation du carbonate de sodium comme base.
5. Un procédé selon une des revendications 1 à 4, qui se caractérise par le fait qu'une solution aqueuse de carbonate de sodium est initialement chargée, que les réactifs sont ajoutés à une température comprise entre 10 et 15°C, et que le mélange réactif est ensuite remué à 50°C.
6. Un procédé selon une des revendications 1 à 5, qui se caractérise par le fait que le produit brut du composé de formule (I) obtenu de cette façon est recristallisé à partir de l'acide acétique dans une étape ultérieure.
7. Un procédé selon une des revendications 1 à 6, où le chlorhydrate d'aminométhyloxazolidinone (VII) est préparé en éliminant le groupe phtalimide protecteur de l'oxazolidinoneméthylphtalimide (VI) avec la méthylamine dans l'éthanol comme dissolvant, qui se caractérise par le fait que l'aminométhyloxazolidinone (VII) est isolé sous forme de chlorhydrate solide.
8. Un procédé selon la revendication 7, qui se caractérise par le fait que la réaction de l'oxazolidinoneméthylphtalimide (VI) avec la méthylamine est suivie de l'adjonction de l'acide chlorhydrique aqueux au mélange réactif à une température comprise entre 50 et 60°C jusqu'à ce que le pH soit entre 2 et 3.
9. Un procédé selon la revendication 7 ou 8, où l'oxazolidinoneméthylphtalimide (VI) est préparé par la cyclisation du composé hydroxyaminé (V) avec un équivalent au phosgène, qui se

caractérise par le fait que la réaction est effectuée dans le toluène comme dissolvant.

10. Un procédé selon la revendication 9, qui se caractérise par le fait que l'oxazolidinoneméthylphtalimide (VI) est isolé par filtration.
- 5 11. Un procédé selon la revendication 9 ou 10, où l'hydroxyamine (V) est préparée en faisant réagir le (S)-époxyphthalimide (II) avec l'anilinomorpholinone (III) dans de l'éthanol aqueux comme dissolvant, qui se caractérise par le fait que le rapport éthanol/eau est 1:2.
- 10 12. Un procédé selon la revendication 11, qui se caractérise par le fait que les germes cristallins du produit réactionnel (V) sont ajoutés au mélange réactif après une durée d'une à deux heures de la réaction.
13. Un procédé selon la revendication 12, qui se caractérise par le fait que le mélange réactif est chauffé à reflux deux fois vers la fin du temps de réaction et, à chaque occasion, est ensuite refroidi de nouveau jusqu'à la
- 15 température de réaction comprise entre 55 et 65°C.
14. Le 5-chloro-*N*-((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phényl]-1,3-oxazolidine-5-yl)méthyl)-2-thiophénecarboxamide de formule (I), obtainable par le procédé selon une des revendications 1 à 13.
- 20 15. L'utilisation du 5-chloro-*N*-((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phényl]-1,3-oxazolidine-5-yl)-méthyl)-2-thiophénecarboxamide de formule (I), obtainable par le procédé selon une des revendications 1 à 13, pour produire un médicament pour la prophylaxie et/ou le traitement des troubles thromboemboliques.

25

30

35