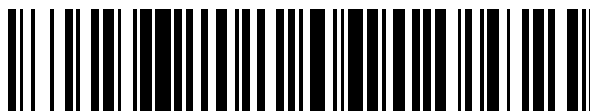


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 851**

51 Int. Cl.:

**C07D 317/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2012** **E 12177209 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.01.2015** **EP 2687521**

54 Título: **Proceso para la síntesis enantioselectiva de landiolol**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**01.04.2015**

73 Titular/es:

**PROCOS S.P.A. (100.0%)**  
**Via Matteotti 249**  
**28062 Cameri NO, IT**

72 Inventor/es:

**GARAVAGLIA, FABIO;**  
**ROLETTO, JACOPO y**  
**PAISSONI, PAOLO**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

**ES 2 532 851 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

Proceso para la síntesis enantioselectiva de landiolol

## 5 Resumen de la invención

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de Landiolol **1**, ((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil 3-(4-((S)-2-hidroxi-3-(2-(morfolina-4-carboxamido)etilamino)propoxi)fenil)propanoato) o de su sal de clorhidrato **2**, comenzando a partir de (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil 3-(4-hidroxifenil)propanoato **3**, un agente alquilante con estructura de epóxido **4** y 2-(morfolina-4-carboxamido)etanamina en forma de base libre o de una sal de este.

De acuerdo con una modalidad particularmente preferida de la invención, Landiolol se prepara a partir de (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil 3-(4-((R)-3-cloro-2-hidroxi)propoxi)fenil)propanoato, que a su vez se prepara a partir de (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil 3-(4-hidroxifenil)propanoato **3** a través de resolución cinética de epíclorhidrina.

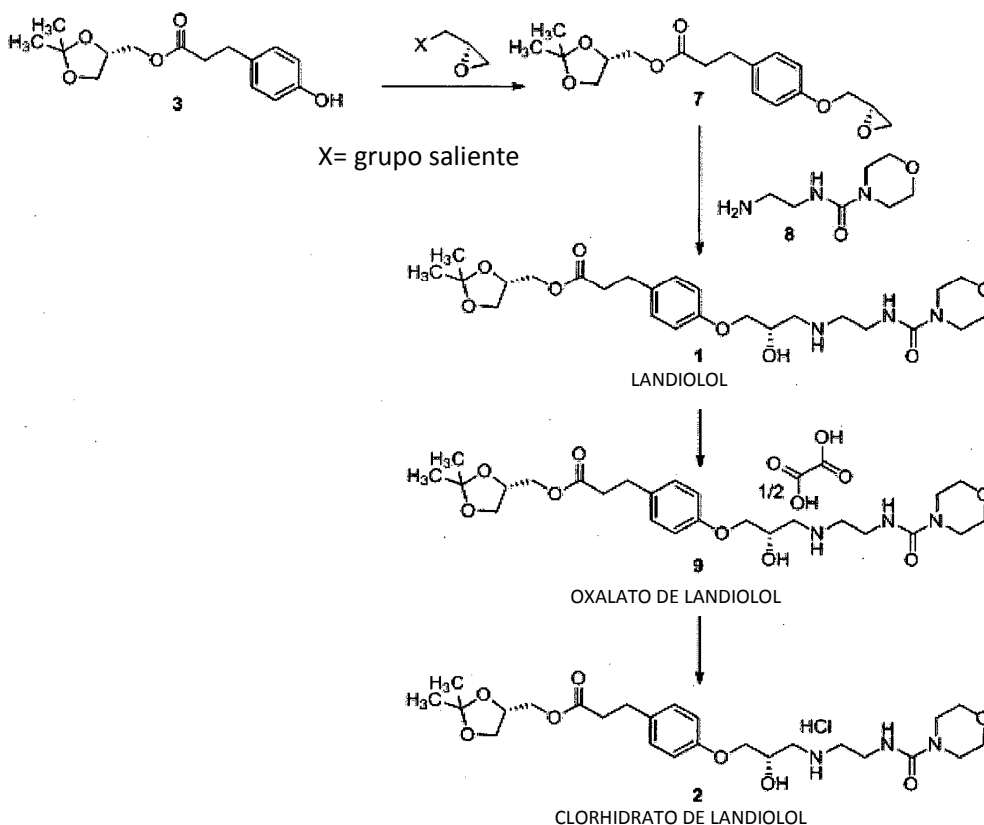
## 15 Antecedentes de la invención

Landiolol **1** es un betabloqueador cardioselectivo potente con acción ultrarápida, usado como un agente arrítmico en la forma de la sal de clorhidrato.

20

La síntesis de Landiolol **1** se describe en US 5013734, JP 3302647, CN 100506814, JP 2539734 y Chemical & Pharmaceutical Bulletin 1992, 40 (6) 1462-1469. La principal ruta de síntesis para la preparación de Landiolol se informa en el siguiente esquema de reacción:

25



30

35

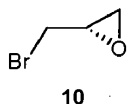
40

45

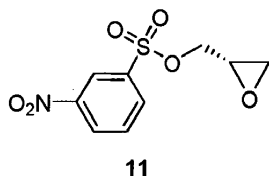
50

55

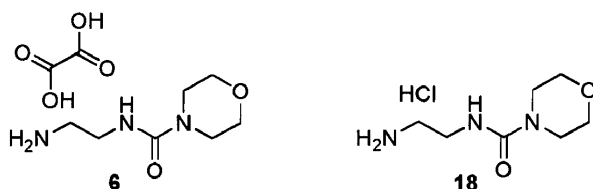
La síntesis de Landiolol **1** se lleva a cabo al reaccionar el epóxido **7** con amina **8**. El intermediario **7** es a su vez sintetizado comenzando a partir de **3** por reacción con un sintón quiral. US 5013734 describe la síntesis de **7a** partir de **3** y (S)-epibromohidrina **10**.



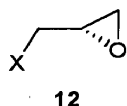
Este reactivo es muy caro y está apenas disponible en el mercado. La reacción dura 16 h bajo reflujo de acetona y los rendimientos no son muy altos (76.2%). Además, la reacción entre **8** y **7** proporciona Landiolol **1** en rendimientos bajos (43.3%), y **1** se interconvierte después en intermediario **9** (38.4%, rendimiento en general a partir de **7**). En esta etapa final el cloroformo se usa como el disolvente. Por otra parte, ambos intermediarios **7** y Landiolol **1** requieren purificación cromatográfica. JP 3302647 describe la misma síntesis del intermediario **7** pero reemplazando (S)-epibromohidrina **10** con (S)-glicidilinosilato **11**.



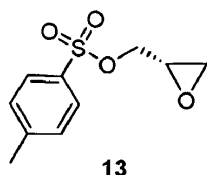
El compuesto **11** es además muy caro y está apenas disponible en el mercado, de modo que no se obtienen ventajas particulares. Además, la reacción para dar **7** se lleva a cabo con hidruro de sodio en dimetilformamida a temperatura ambiente, es decir no bajo condiciones que no son escalables industrialmente lo que ha causado un número de incidentes en el pasado, debido al fuerte autocalentamiento de la mezcla de reacción (Bretherick, 7<sup>ma</sup> edición, 2007, 1671-1673). En este caso además los rendimientos para obtener el Landiolol **1** son bajos (42.6% de rendimiento a partir de **7** hasta Landiolol **1**). En este caso la amina **8** se reemplaza con la sal de oxalato **6**.



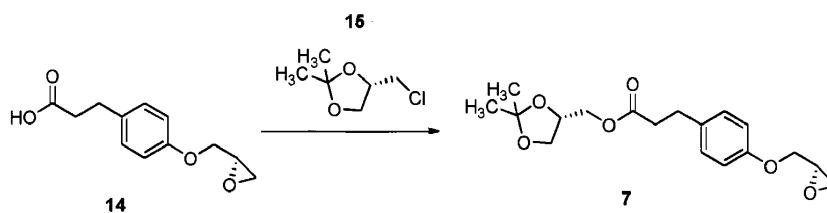
El intermediario resultante **9** (45.8% de rendimiento) se interconvierte después en Landiolol **1**. CN 101768148 describe una síntesis sustancialmente idéntica a la anterior, en la que los rendimientos a partir de **7** y base libre **8** para dar oxalato de Landiolol **9** son aún muy bajos (27.8%). CN 100506814 describe otra síntesis similar a las descritas anteriormente, en la que (S)-epiclorhidrina (compuesto de fórmula **12** en la que X es cloro), que está más fácilmente disponible en el mercado, se usa como el sintón quiral.



Sin embargo, este reactivo es además muy caro y la reacción es prolongada (16-24 h). Además, el producto final clorhidrato de Landiolol **2** se obtiene por filtración a partir de una mezcla bifásica agua-carbonato de sodio-cloruro de sodio/éter-hexano, que no es óptima para la producción industrial. Chemical & Pharmaceutical Bulletin 1992, 40 (6) 1462-1469 describe la síntesis de **7** comenzando a partir de **3** y un sintón quiral análogo **13**.



(S)-glicidil tosilato **13** es además bastante caro y está apenas disponible en el mercado y la reacción consume tiempo (15 h). Por otra parte, en este caso además ambos intermediarios **7** y Landiolol **1** requieren purificación cromatográfica. En JP 2539734 el compuesto **7** se sintetiza de acuerdo con el siguiente esquema de reacción sintético:

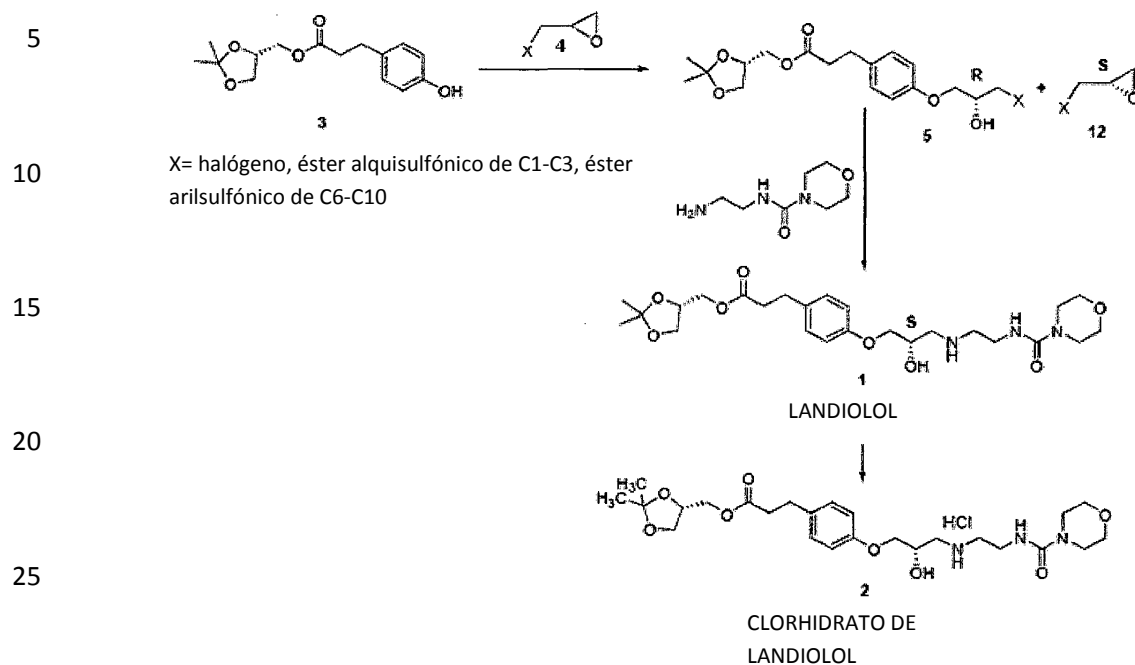


Esta solución sin embargo no involucra ventajas particulares algunas. Por otra parte el compuesto **14** no está disponible comercialmente, y uno de los sintones quirales caros descritos anteriormente tiene que ser empleado.

Los procesos descritos anteriormente involucran aislamiento de todos los intermediarios y un número de purificaciones cromatográficas, afectando así negativamente el rendimiento y productividad, con fuerte impacto de costos de mano de obra en el producto terminado. Adicionalmente, en muchos casos la reacción de **7** en Landiolol **1** u oxalato de Landiolol **9** proporciona bajos rendimientos. Además, los tiempos de reacción son bastante prolongados y, más que todo, los reactivos usados son muy caros, están apenas disponibles en el mercado, y no se pueden reciclar en el proceso.

Descripción de la invención

Se ha encontrado ahora que Landiolol **1** y clorhidrato de Landiolol **2** se pueden preparar convenientemente de acuerdo con un procedimiento sintético nuevo como se informa en la presente más abajo:



El proceso de la invención comprende:

- 35 a) reacción de (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil 3-(4-hidroxifenil)propanoato **3** con un agente alquilante de epóxido de muy bajo costo de fórmula **4** en la que X es un halógeno o un éster alquilsulfónico C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o arilsulfónico C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> en presencia de un catalizador enantioselectivo que es con facilidad bastante barato comercialmente y reciclable, para obtener un compuesto de fórmula **5** en la que X es como se define anteriormente, junto con el agente alquilante de epóxido de partida enriquecido en el (S) isómero, de fórmula **12**, con una reacción rápida, suave;
- 40 b) reacción del compuesto de fórmula **5** obtenido en la etapa a) en presencia de una base con 2-(morfolina-4-carboxamido)etanamina en la forma de base libre o de una sal de esta para dar Landiolol **1** en buenos rendimientos;
- c) salificación de Landiolol **1** para dar clorhidrato de Landiolol **2** con alto exceso enantiomérico.

En compuestos de fórmula **5** el átomo de carbono que porta el grupo de alcohol secundario tiene estereoquímica R.

- 45 Ejemplos preferidos de compuestos de fórmula **4** son epiclorhidrina, epibromohidrina, glicidil nosilato, glicidil tosilato y similares.

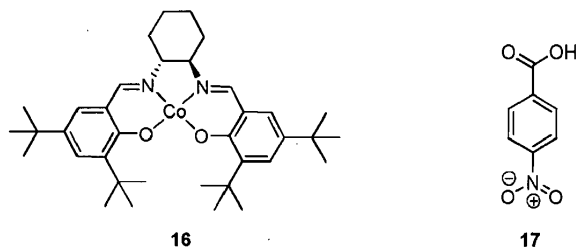
Un ejemplo particularmente preferido de compuestos de fórmula **4** es epiclorhidrina.

- 50 El catalizador enantioselectivo I preferentemente un catalizador a base de metal, tal como un catalizador a base de cobalto, manganeso, aluminio, cobre, samario, cromo, vanadio y similares, unido a un ligando quelante enantiopuro, preferentemente un ligando salen, tal como (R,R)-Bis(3,5-di-*ter*-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiamina. El catalizador enantioselectivo se activa preferentemente con un compuesto polar, preferentemente un ácido carboxílico, una sal iónica o un compuesto multifluorado, tal como ácido acético, ácido 4-nitrobenzoico, cloruro de cobalto, nitrato de zinc, cloruro de galio, 3,5-difluorofenol, perfluoro-*ter*-butanol y similares.
- 55

En este caso, la síntesis de los compuestos de fórmula **5** se lleva a cabo en un disolvente orgánico, preferentemente polar aprótico, tales como metil *ter* butil éter (MTBE), diclorometano, acetonitrilo y mezclas de estos, en presencia de un

catalizador enantioselectivo, preferentemente (R,R)-N,N'-Bis(3,5-di-*ter*-butilsalicilideno)-1,2-ciclohexanodiamino cobalto **16**, un activador polar, preferentemente ácido 4-nitrobenzoico **17** y un agente alquilante de epoxi, preferentemente epiclorhidrina.

5 Cuando se usa epiclorhidrina como compuesto de fórmula **4**, se obtiene el compuesto de fórmula **5** en donde X es cloro, (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil 3-(4-((2R)-3-cloro-2-hidroxi)propoxi)fenil)propanoato.



20 La síntesis de Landiolol **1** se lleva a cabo mediante el uso de 2-(morfolina-4-carboxamido)etanamina como base o una sal de ésta, tal como el oxalato o el cloruro. La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico polar, por ejemplo un disolvente alcohólico, tal como isopropanol e isobutanol o preferentemente acetonitrilo, en presencia de una base, preferentemente una inorgánica, tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, NaOH, KOH y similares y de un catalizador iónico, preferentemente inorgánico, tal como KI, NaI, KBr, NaBr y similares.

25 La salificación a clorhidrato de Landiolol **2** se lleva a cabo mediante el uso de un ácido clorado, preferentemente inorgánico, tal como ácido clorhídrico, cloruro de amonio y similares. La reacción se lleva a cabo en un disolvente polar tal como isopropanol, acetona, acetonitrilo, éter diisopropílico y mezclas de estos.

30 El intermediario **5** en el que X es cloro es nuevo y es un objeto adicional de la presente invención.

De acuerdo con una modalidad preferida de la invención, el proceso se lleva a cabo como sigue:

#### Etapa A

35 Típicamente, para activar el catalizador salen, preferentemente (R,R)-N,N'-bis(3,5-di-*ter*-butilsalicilideno)-1,2-ciclohexanodiamino cobalto **16** se hace reaccionar con 1.0 ÷ 3.0 equivalentes de un ácido carboxílico, preferentemente ácido 4-nitrobenzoico **17**, preferentemente 1.5 ÷ 2.5 equivalentes. La reacción se lleva a cabo en un disolvente polar aprótico, preferentemente diclorometano, a una temperatura de 10 ÷ 40°C, preferentemente a una temperatura de 20 ÷ 40°C. Se usan 4 ÷ 15 volúmenes de disolvente, preferentemente 7 ÷ 12 volúmenes con respecto a la cantidad de (R,R)-N,N'-bis(3,5-di-*ter*-butilsalicilideno)-1,2-ciclohexanodiamino cobalto **16**. Después que aparece un color marrón oscuro, el disolvente se elimina obteniendo de ese modo el catalizador en la forma activa. Esto se añade después con 10 ÷ 100 equivalentes del producto de partida (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil 3-(4-hidroxifenil)propanoato **3**, preferentemente 20 ÷ 50 equivalentes, después con un disolvente polar aprótico, preferentemente metil *ter*-butil éter (MTBE). Se usan 1 ÷ 5 volúmenes de disolvente, preferentemente 2 ÷ 3 volúmenes con respecto a la cantidad de (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil 3-(4-hidroxifenil)propanoato **3**. Posteriormente, 2.0 ÷ 3.0 equivalentes de un compuesto de fórmula **4**, típicamente epiclorhidrina, se añaden, preferentemente 2.0 ÷ 2.5 equivalentes. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de 10 ÷ 40°C, preferentemente a una temperatura de 20 ÷ 30°C. La reacción se monitorea por análisis UPLC mediante el uso de una columna C18 y agua / acetonitrilo que contiene ácido fórmico al 1% como la fase eluyente. Después de la terminación de la reacción, se añaden agua y tolueno y se separan las fases. La fase orgánica se destila después para recuperar (S)-epiclorhidrina y se lava con hidróxido de sodio diluido. La fase orgánica se concentra después a un volumen pequeño, se añade con un disolvente polar, acetonitrilo o metanol, preferentemente acetonitrilo, se concentra de nuevo a un volumen pequeño para eliminar tolueno y finalmente se añade con 5 ÷ 30 volúmenes de un disolvente polar, tal como acetonitrilo o metanol, preferentemente acetonitrilo. La suspensión se filtra recuperando así el catalizador y la solución resultante se puede usar directamente en la etapa **b**, o (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil 3-(4-((2R)-3-cloro-2-hidroxi)propoxi)fenil)propanoato **5** se puede aislar como un aceite que se puede almacenar a temperatura ambiente durante algunos días. Para obtener (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil 3-(4-((2R)-3-cloro-2-hidroxi)propoxi)fenil)propanoato **5** como un aceite, la solución en el disolvente polar se añade con auxiliar de filtro decolorante, la suspensión se filtra y la solución resultante se

evapora hasta sequedad. (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil 3-(4-((2R)-3-cloro-2-hidroxi-propoxi)fenil)propanoato **5** se obtiene como un aceite.

#### Etapa B

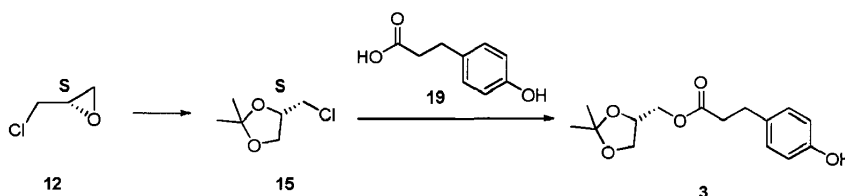
5 Típicamente, (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil 3-(4-((2R)-3-cloro-2-hidroxi-propoxi)fenil)propanoato **5** obtenido en etapa a, tanto aislado como un aceite como directamente a partir de la solución de disolvente polar, se hace reaccionar con una base inorgánica, preferentemente carbonato de potasio, en una cantidad de 1.0 ÷ 6.0 equivalentes, 3.0 ÷ 4.0 equivalentes, en presencia de un catalizador iónico inorgánico, preferentemente yoduro de potasio, en cantidades catalíticas (0.05 ÷ 0.20 eq). Después de eso, 2-(morfolina-4-carboxamido)etanamina como base o una sal de esta, tal como el oxalato o el clorhidrato, preferentemente el oxalato, se añade en una cantidad de 1.0 ÷ 4.0 equivalentes, preferentemente 2.0 ÷ 3.0 equivalentes. La reacción se lleva a cabo en un disolvente polar, preferentemente acetonitrilo, a una temperatura de 20 ÷ 85°C, preferentemente 60 ÷ 85°C. Se usan 5 ÷ 30 volúmenes de disolvente, preferentemente 10 ÷ 20 volúmenes con respecto a la cantidad de (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil 3-(4-((2R)-3-cloro-2-hidroxi-propoxi)-fenil)propanoato **5**. La reacción se monitorea por análisis de UPLC mediante el uso de una columna C 18 y agua / acetonitrilo que contiene ácido fórmico al 1% como el eluyente. Después de la terminación de la reacción, se añaden acetato de etilo y agua y se separan las fases. La fase orgánica se extrae después con agua a pH 2 ÷ 5, preferentemente 3 ÷ 4. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae de nuevo con acetato de etilo a pH 8 ÷ 13, preferentemente 9 ÷ 12. El disolvente de la fase orgánica se reemplaza después con 2 ÷ 20 volúmenes de un disolvente polar, tal como isopropanol, y la solución resultante se puede usar directamente en la etapa c, o se puede aislar Landiolol **1**. Para este propósito, el disolvente se elimina o reemplaza con un disolvente polar, por ejemplo éter diisopropílico, para promover la solidificación, después el disolvente se despoja de la suspensión resultante obteniendo de ese modo Landiolol **1** como un aceite que solidifica en tiempo.

#### Etapa C

25 Típicamente, Landiolol **1** obtenido en la etapa b directamente a partir de de la solución de disolvente polar o por disolución del producto aislado se salifica directamente para dar clorhidrato de Landiolol **2**, preferentemente con ácido clorhídrico. La salificación se lleva a cabo en un disolvente polar, preferentemente isopropanol, en cantidades de 2 ÷ 20 volúmenes de disolvente, preferentemente 5 ÷ 10 volúmenes con respecto a la cantidad de Landiolol **1**. Después de la adición del ácido, el disolvente se evapora y el producto se cristaliza al añadir 1 ÷ 20 volúmenes de un disolvente polar, preferentemente acetona. La suspensión se filtra y el sólido se seca a 25 ÷ 35°C bajo vacío durante 12 horas para obtener clorhidrato de Landiolol **2**. El exceso enantiomérico del producto final se analiza mediante el uso de una columna Chiralcel OD y hexano / etanol como la fase eluyente que contiene dietilamina.

35 El proceso de la invención es particularmente ventajoso en que se efectúa sin aislar cualquier intermediario. El intermediario **5** se obtiene con alta pureza en muy altos rendimientos bajo condiciones de reacciones muy suaves. Además, la materia prima **4** en que X es cloro (epiclorhidrina), es muy barata y fácilmente disponible comercialmente. Los catalizadores usados están disponibles comercialmente a bajos costos y se pueden recuperar por simple filtración. Sorprendentemente, la reacción para dar Landiolol **1** comenzando a partir del intermediario nuevo **5** en que X es cloro proporciona un rendimiento marcadamente superior que aquellos obtenidos con la mayoría de los procesos mencionados en los antecedentes de la invención, que comienzan por el contrario a partir del intermediario **7**. El Landiolol resultante **1** se puede convertir directamente en clorhidrato de Landiolol **2** en buenos rendimientos en general, con ninguna purificación adicional ni etapas intermedias. El clorhidrato de Landiolol resultante **2** tiene muy alta pureza enantiomérica.

45 Además, el proceso de la invención permite recuperar (S)-epiclorhidrina **12**, que es un producto de alto valor añadido que se puede además usar en la síntesis de Landiolol **1** de acuerdo con el esquema de reacción siguiente, para preparar el compuesto **3**:

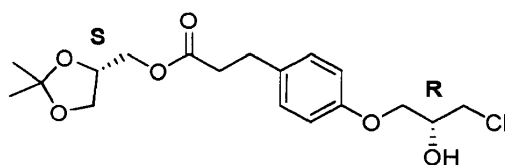


La síntesis del intermediario **15** a partir de **12** en muy altos rendimientos se describe en la literatura en un número de publicaciones. Algunas publicaciones que lo describen son las siguientes: Catalysis Communications, 8(12), 2087-2095; 2007; CN100506814; Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, 236(1-2), 72-76; 2005; Chinese Journal of Chemistry, 23(9), 1275-1277; 2005; Synthetic Communications, 35(11), 1441-1445; 2005; Synthetic Communications, 31(22), 3411-3416; 2001; Chemistry Letters, (11), 2019-22; 1990; Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, (1), 33-6; 1991. La síntesis de **3** en altos rendimientos comenzando a partir de **15** y **19** se describe en CN100506814. Una publicación adicional que describe esto es US5013734. Ambas publicaciones ya han sido mencionadas en los antecedentes de la invención para la síntesis de Landiolol **1**.

La invención se ilustra en detalles por los siguientes ejemplos.

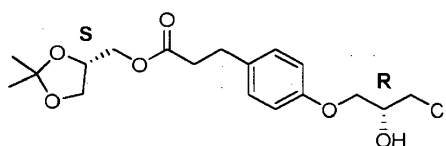
#### Sección Experimental

Ejemplo 1: (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil 3-(4-((2R)-3-cloro-2-hidroxi)propoxi)fenil)propanoato (5)



Una suspensión de (R,R)-N,N'-bis(3,5-di-*ter*-butilsalicilideno)-1,2-ciclohexanodiamino cobalto (**16**) (50 mg, 0.0828 mmol) en MTBE (1 ml) se añade con ácido acético (10 mg, 0.166 mmol). La mezcla se deja bajo agitación durante 1 h a 20-25°C hasta que aparece un color oscuro. Posteriormente, (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil 3-(4-hidroxifenil)propanoato (**3**), (500 mg, 1.78 mmol), entonces epiclorhidrina (compuesto de fórmula **4** en que X es cloro) (340 mg, 3.56 mmol) se añade a eso. La mezcla se deja bajo agitación a 20-25°C, y se monitorea por UPLC. Luego de terminada la reacción, agua (5 ml) y tolueno (5 ml) se añaden, las fases se separan y el disolvente y la (S)-epiclorhidrina se eliminan de la fase orgánica bajo presión reducida hasta obtener 600 mg (90.4%) de un aceite oscuro.

Ejemplo 2: (S)-(2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil 3-(4-((2R)-3-cloro-2-hidroxi)propoxifenil)propanoato (5)

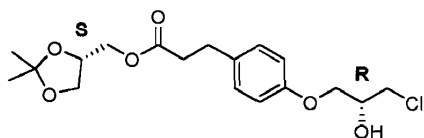


Una suspensión de (R,R)-N,N'-bis(3,5-di-*ter*-butilsalicilideno)-1,2-ciclohexanodiamino cobalto (**16**) (1.9 g, 3.19 mmol) en diclorometano (20 ml) se añade con ácido 4-nitrobenzoico **17** (1.1 g, 6.38 mmol). La mezcla se deja bajo agitación durante 1 h a 20-25°C hasta que un color oscuro aparece. El disolvente se reemplaza con MTBE (30 ml), posteriormente (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil 3-(4-hidroxifenil)propanoato (**3**), (18 g, 63.8 mmol) y se añaden después epiclorhidrina (compuesto de fórmula **4** en que X es cloro) (13.4 g, 140 mmol). La mezcla se deja bajo agitación a 20-25°C, y se monitorea por UPLC. Después de la terminación de la reacción, se añaden tolueno (300 ml) y agua (150 ml) y se separan las fases. La fase orgánica se evapora hasta sequedad recuperando de ese modo la (S)-epiclorhidrina enriquecida. Se añaden el tolueno (300 ml) y NaOH al 10% (100 ml). Las fases se separan, la solución resultante se concentra a un volumen de aproximadamente 50 ml, que se añade con 100 ml de acetonitrilo, concentrado a un volumen de 50 ml y finalmente se añade con 250 ml de acetonitrilo. El auxiliar de filtro decolorante (2.5 g) se añade, la mezcla se deja bajo agitación durante 15' y la suspensión se filtra. El filtrado se evapora hasta sequedad para obtener 23.7 g (99.6%) de un aceite rojo pardusco.

Ejemplo 3: (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil 3-(4-((2R)-3-cloro-2-hidroxi)propoxi)fenil)propanoato (5)



5



10 Una suspensión de (R,R)-N,N'-bis(3,5-di-*ter*-butilsalicilideno)-1,2-ciclohexanodiamino cobalto (**16**) (470 mg, 0.780 mmol) en  
 15 diclorometano (5 ml) se añade con 4-ácido nitrobenzoico **17** (270 mg, 1.56 mmol). La mezcla se deja bajo agitación durante  
 45' a 20-25°C hasta que aparece un color oscuro. La solución resultante se concentra hasta un volumen de  
 20 aproximadamente 2 ml, se añade con 5 ml de MTBE, se concentra hasta un volumen de 2 ml y finalmente se añade con 6  
 ml de MTBE, posteriormente con (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil 3-(4-hidroxifenil)propanoato (**3**), (5 g, 17.7 mmol) y  
 después con epíclorhidrina (compuesto de fórmula **4** en que X es cloro) (3.7 g, 38.9 mmol). La mezcla se deja bajo agitación  
 a 20-25°C, se monitorea por UPLC. Después de la terminación de la reacción, se añaden tolueno (25 ml) y agua (25 ml) y se  
 separan las fases. La fase orgánica se evapora hasta sequedad recuperando de ese modo la (S)-epíclorhidrina enriquecida.  
 Se añade acetonitrilo (25 ml) y la suspensión se filtra recuperando de ese modo el catalizador. La solución resultante se  
 concentra aproximadamente a un volumen de 5 ml, se añade con 15 ml de tolueno, después se concentra a un volumen de  
 5 ml y finalmente se añade con 20 ml de tolueno y auxiliar de filtro decolorante (20.0 g). La mezcla se deja bajo agitación  
 durante 15' y la suspensión se filtra. El filtrado se evapora hasta sequedad hasta obtener 6.1g (92.4%) de un aceite amarillo.

LC-MS (ESI+) [M+H]<sup>+</sup> = 373

25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (cambios químicos expresados en ppm con respecto a TMS): 1,37 (3H, s, CH<sub>3</sub>); 1,43 (3H, s, CH<sub>3</sub>); 2,65  
 (2H, t, J = 7 Hz, CH<sub>2</sub>-Ar); 2,83 (1H, bs, OH); 2,91 (2H, t, J = 7 Hz, CH<sub>2</sub>-CO); 3,66 - 3,81 (3H, m, CH en 4 oxolano y CH<sub>2</sub>-Cl);  
 4,00 - 4,25 (6H, m, CH en 4 oxolano, CH<sub>2</sub>-OCO, CH<sub>2</sub>-OAr y CH en 5 oxolano); 4,25 (1H, m, CH-OH); 6,84 y 7,13 (4H,  
 sistema AA'XX', aromáticos).

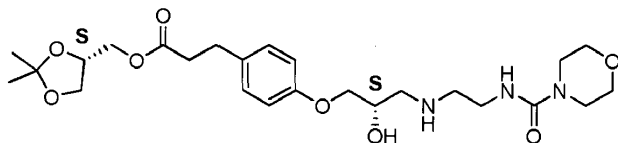
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 25,3 (CH<sub>3</sub>); 26,6 (CH<sub>3</sub>); 29,9 (CH<sub>2</sub>); 35,8 (CH<sub>2</sub>); 45,9 (CH<sub>2</sub>-Cl); 64,6 (CH<sub>2</sub>); 66,2 (CH<sub>2</sub>); 68,5 (CH<sub>2</sub>);  
 69,7 (CH); 73,4 (CH); 109,7; 114,5 (CH); 129,3 (CH); 133,1; 156,7; 172,6 (COOR).

Análisis elemental : C, 58.3%; H, 6.9%; Cl, 9.3%; O, 25.5%. (% calculado: C, 58.0; H, 6.8; Cl, 9.5; O, 25.7).

30 FT-IR (UATR, cm<sup>-1</sup>): 3456, 2987, 2936, 1733, 1612, 1512, 1372, 1241, 1154, 1041,828,741,720.

Ejemplo 4: Landiolol (1)

35



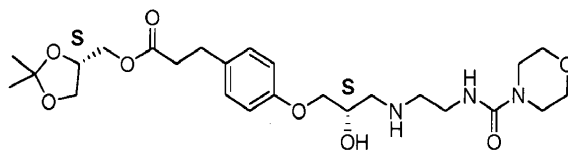
40

45 Una suspensión de (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil 3-(4-((2R)-3-cloro-2-hidroxipropoxi)fenil)propanoato (**5**) preparado  
 de acuerdo con el Ejemplo 3 (0.50 g, 0.00134 mol) en isopropanol (10 ml) se añade con clorhidrato de 2-(morfolina-4-  
 50 carboxamido)etanamino (**18**) (1.4 g, 0.00670 mol), se calienta hasta 30-35°C y se añade gota a gota con NaOH al 30%,  
 manteniendo el pH en 10-11. La mezcla se deja bajo agitación a 35-40°C, se monitorea por UPLC. Después de completada  
 la reacción, se añaden acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml) y las fases se separan. La fase orgánica se añade con agua  
 (20 ml) y se ajusta a pH 3-4 con ácido clorhídrico. Las fases se separan y la fase acuosa resultante se ajusta después a pH  
 10-11 con hidróxido de sodio y se vuelve a extraer con acetato de etilo (20 ml). El disolvente se evapora después bajo  
 presión reducida hasta obtener 0.38 g (55.6%) de un aceite amarillo pálido que solidifica en tiempo hasta un sólido amarillo  
 pálido.

Ejemplo 5: Landiolol (1)

55

5



10

15

Una solución de (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil 3-(4-((2R)-3-cloro-2-hidroxiopropoxi)fenil)propanoato (**5**) se prepara de acuerdo con el Ejemplo 3 (0.30 g, 0.805 mmol) en acetonitrilo (6.0 ml) se añade con carbonato de potasio 0.45 g (3.22 mmol), y KI 0.013 g (0.0805 mmol), se somete a reflujo después durante 2 h y se añade con oxalato de 2-(morfolina-4-carboxamido)etanamino (**6**) (0.64 g, 2.42 mmol). La mezcla se refluja bajo agitación, se monitorea por UPLC. Después de la terminación de la reacción, se añade acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml) y las fases se separan. La fase orgánica se añade con agua (10 ml) y se ajusta a pH 4-5 con ácido clorhídrico, las fases se separan y la fase acuosa resultante se ajusta después a pH 11-12 con hidróxido de sodio y se vuelve a extraer con acetato de etilo (10 ml). Después el disolvente se evapora bajo presión reducida hasta obtener 0.29 g (70.7%) de un aceite amarillo pálido que solidifica en tiempo hasta un sólido amarillo pálido.

LC-MS (ESI+)  $[M+H]^+ = 510$

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (*cambios químicos* expresados en ppm con respecto a TMS) (asignado en función del espectro HSQC de correlación hetero): 1.36 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 1.42 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 2.63 (2H, t,  $J = 7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-Ar}$ ); 2.75 - 2.93 (8H, m,  $\text{CH}_2\text{-CO}$ ,  $\text{CH-CH}_2\text{-NH}$ ,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$ , NH y OH); 3.35 (6H, m,  $2\text{CH}_2\text{-N}$  morfolina y  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ); 3.65 (4H, m,  $2\text{CH}_2\text{-O}$  morfolina), 3.68 (1H, m, CH en 4 oxolano); 3.94 (2H, bd,  $\text{CH}_2\text{-OAr}$ ); 4.00 - 4.20 (4H, m, CH en 4 oxolano,  $\text{CH}_2\text{-OCO}$  y CH en 5 oxolano); 4.25 (1H, m, CH-OH); 5.21 (1H, bt, NH carbamato); 6.83 y 7.11 (4H, sistema AA'XX', aromáticos).

25

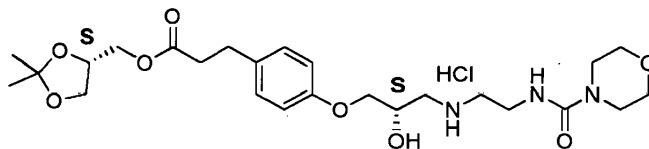
$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm) (la multiplicidad se asignó por DEPT-135): 25.3 ( $\text{CH}_3$ ); 26.6 ( $\text{CH}_3$ ); 29.9 ( $\text{CH}_2$ ); 35.8 ( $\text{CH}_2$ ); 40.2 ( $\text{CH}_2$ ); 43.8 ( $\text{CH}_2\text{-N}$  morfolina); 49.2 ( $\text{CH}_2$ ); 51.5 ( $\text{CH}_2$ ); 64.6 ( $\text{CH}_2$ ); 66.2 ( $\text{CH}_2$ ); 66.4 ( $\text{CH}_2\text{-O}$  morfolina); 68.3 (CH); 70.3 ( $\text{CH}_2$ ); 73.4 (CH); 109.7; 114.4 (CH); 129.2 (CH); 132.8; 157.0; 158.0; 172.5 (COOR).

FT-IR (UATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3350. 2858, 1735, 1626, 1512, 1454, 1371, 1244, 1153, 1115, 1040. 829, 733.

30

Ejemplo 6: Clorhidrato de Landiolol (**2**)

35



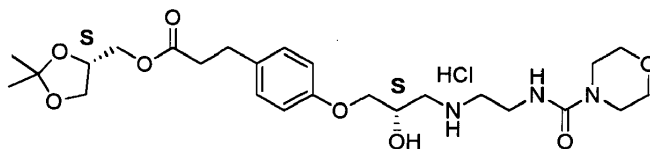
40

Una solución de Landiolol (**1**) se prepara de acuerdo con el Ejemplo 5 (100 mg, 0.196 mmol) en isopropanol (6.0 ml) se añade con 18% isopropanol ácido clorhídrico (40 mg, 0.197 mmol). El disolvente se evapora bajo presión reducida y el residuo se cristaliza a partir de acetona (2 ml). La suspensión se filtra y el cristal se seca a  $25^\circ\text{C}$  durante 12 h hasta obtener 80 mg (74.7%) de un sólido blanco.

45

Ejemplo 7: clorhidrato de Landiolol (**2**) a partir de (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil 3-(4-hidroxifenil)propanoato (**3**)

50



55

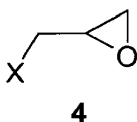
Una suspensión de (R,R)-N,N'-bis(3,5-di-*ter*-butilsalicilideno)-1,2-ciclohexanodiamino cobalto (**16**) (47 mg, 0.0780 mmol) en diclorometano (1 ml) se añade con ácido 4-nitrobenzoico 17 (27 mg, 0.156 mmol). La mezcla se deja bajo agitación durante 45' a  $20\text{-}25^\circ\text{C}$  hasta que aparece un color oscuro. La solución resultante se concentra hasta un volumen de aproximadamente 0.5 ml, se añade con 0.5 ml de MTBE, se concentra hasta un volumen de 0.5 ml y finalmente se añade

con 0.5 ml de MTBE, después con (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil 3-(4-hidroxifenil)propanoato (**3**), (0.5 g, 1,77 mmol) y después con epiclorhidrina (compuesto de fórmula **4** en el que X es cloro) (0.37 g, 3,89 mmol). La mezcla se deja bajo agitación a 20-25°C, se monitorea por UPLC. Después de la terminación de la reacción, se añade tolueno (10 ml) y agua (10 ml) y se separan las fases. La fase orgánica se evapora recuperando la (S)-epiclorhidrina enriquecida, después se añade de nuevo con tolueno (10 ml) y se lava con NaOH al 10% (10 ml). La solución resultante se concentra hasta un volumen de aproximadamente 2 ml, se añade con 5 ml de acetonitrilo, se concentra hasta un volumen de 2 ml y finalmente se añade con 10 ml de acetonitrilo). La suspensión se filtra recuperando así el catalizador y la solución se añade con carbonato de potasio 0.79 g (5,64 mmol), y KI 0.026 g (0.161 mmol), se refluxa durante 2 h, después se añade con oxalato de 2-(morfolina-4-carboxamida)etanamina (**6**) (1.07 g, 4.03 mmol). La mezcla se refluxa bajo agitación, se monitorea por UPLC. Después de la terminación de la reacción, se añade acetato de etilo (20.0 ml) y agua (20 ml) y se separan las fases. La fase orgánica se ajusta después a pH 4-5 con ácido clorhídrico y se extrae con agua (20 ml). Las fases se separan y la fase acuosa resultante se ajusta después a pH 11-12 con hidróxido de sodio y se vuelve a extraer con acetato de etilo (20 ml). La solución resultante se concentra hasta un volumen de aproximadamente 5 ml, se añade con 20 ml de isopropanol, se concentra a un volumen de 5 ml y finalmente se añade con 30 ml de isopropanol, después 18% isopropanol ácido clorhídrico (0.24 g, 1.18 mmol). El disolvente se evapora completamente después bajo presión reducida y el residuo se cristaliza a partir de acetona (10 ml). La suspensión se filtra y el cristal se seca a 25°C durante 12 h para obtener 0.48 g (49.7% total, pureza enantiomérica: 99.8%) de un sólido blanco. m.p.: 126°C (a partir de la literatura 123-127°C)  
LC-MS (ESI+) [M+H]<sup>+</sup> = 510  
FT-IR (UATR, cm<sup>-1</sup>): 3265, 2941, 2789, 2419, 1723, 1615, 1538, 1515, 1435, 1371, 1260. 1242, 1196, 1118, 1047, 887, 838, 821, 771.

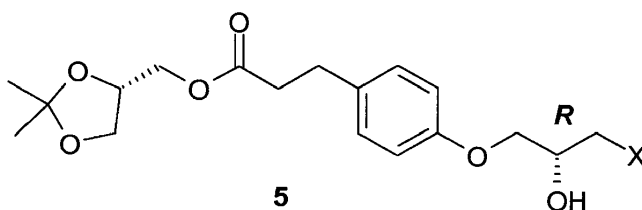
Reivindicaciones

1. Los procesos para la preparación de clorhidrato de Landiolol con alto exceso enantiomérico, que comprende las siguientes etapas:

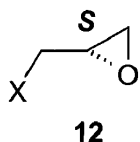
a) reacción de (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil 3-(4-hidroxifenil)propanoato con un compuesto de la fórmula 4:



en el que X es un halógeno o un éster alquilsulfónico de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o arilsulfónico de C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, en presencia de un catalizador enantioselectivo que contiene un ligando metálico unido a un ligando quelante enantiopuro, para dar un compuesto de fórmula 5:



en el que X es como se define anteriormente, junto con el compuesto de partida 4 enriquecido en el (S) isómero, de fórmula 12:



en el que X es como se define anteriormente;

b) reacción del compuesto de fórmula 5 se obtiene en etapa a) en presencia de una base con N-(2-aminoetilo)morfolina-4-carboxamida)etanamina como la base libre o una sal de esta para dar Landiolol 1;  
c) salificación de Landiolol 1 se obtiene en etapas b) para dar clorhidrato de Landiolol 2.

2. El proceso de la reivindicación 1 en donde el compuesto de la fórmula 4 se selecciona del grupo que consiste en epiclorhidrina, epibromohidrina, glicidil nosilato, o glicidil tosilato.
3. Los procesos reivindicados como en reivindicación 1 y 2 en donde el compuesto de la fórmula 4 es epiclorhidrina.
4. El proceso de la reivindicación 1 en donde el ligando enantiopuro quelante del catalizador enantioselectivo es un ligando libre.

5. El proceso de la reivindicación 1 y 4 en donde el catalizador enantioselectivo es (R,R)-N,N'-bis(3,5-di-*ter*-butilsalicilideno)-1,2-ciclohexanodiamino cobalto.
- 5 6. El proceso de la reivindicación 1 y 5 en donde el catalizador enantioselectivo se activa con un compuesto polar seleccionado de un ácido carboxílico, una sal iónica o un compuesto multifluorinado.
7. Los procesos reivindicados como la reivindicación 6 en donde el compuesto polar se selecciona de ácido acético, ácido 4-nitrobenzoico, cobalto cloruro, nitrato de zinc, cloruro de galio, 3,5-difluorfenol, o perfluoro-*ter*-butanol.
- 10 8. El proceso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el compuesto de la fórmula 4 es epiclorhidrina, el catalizador enantioselectivo es (R,R)-N,N'-bis(3,5-di-*ter*-butilsalicilideno)-1,2-ciclohexanodiamino cobalto y el compuesto polar de activación es ácido 4-nitrobenzoico.
- 15 9. Los procesos como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizados además porque el compuesto de fórmula 5 y Landiolol no son aislados.
10. El compuesto de fórmula 5 como se define en la reivindicación 1 en donde X es cloro, (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil 3-(4-((2R)-3-cloro-2-hidroxilo-propoxi)fenil)propanoato.

20