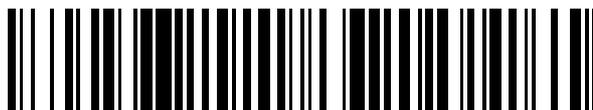


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 632**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

C07D 335/00 (2006.01)

C07D 333/00 (2006.01)

A61K 31/382 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.11.2005 E 05814244 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2013 EP 1813618**

54 Título: **Procedimiento para la obtención de derivados de 4-(N-alkilamino)-5,6-dihidro-4H-tieno-[2,3-b]-tiopirano**

30 Prioridad:

05.11.2004 ES 200402668

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

08.11.2013

73 Titular/es:

**CRYSTAL PHARMA S.A.U (100.0%)
Parque Tecnológico de Boecillo, parcela 105A
47151 Boecillo - Valladolid, ES**

72 Inventor/es:

**GORGOJO LOBATO, JOSÉ MARÍA;
SILVA GUIASOLA, LUIS OCTAVIO y
MARTÍN JUÁREZ, JORGE**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 428 632 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

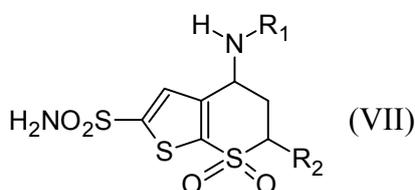
Procedimiento para la obtención de derivados de 4-(N-alquilamino)-5,6-dihidro-4H-tieno-[2,3-b]-tiopirano

Campo de la invención

5 La invención está relacionada con ciertos compuestos útiles como intermedios en la síntesis enantioselectiva de fármacos como por ejemplo la dorzolamida, así como a procedimientos para su obtención. También se relaciona con procedimientos de síntesis de dorzolamida que pasan por estos intermedios.

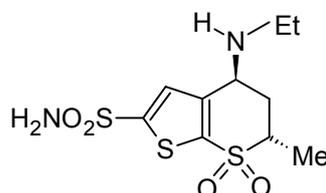
Antecedentes de la invención

10 En el tratamiento de la hipertensión ocular (causa de la aparición de glaucoma), se utilizan inhibidores de la anhidrasa carbónica. La patente europea EP 296 879 B1 describe que, entre otros compuestos, los 4-(N-alquilamino)-5,6-dihidro-4H-tieno-[2,3-b]-tiopiran-2-sulfonamida-7,7-dióxidos de fórmula general (VII)



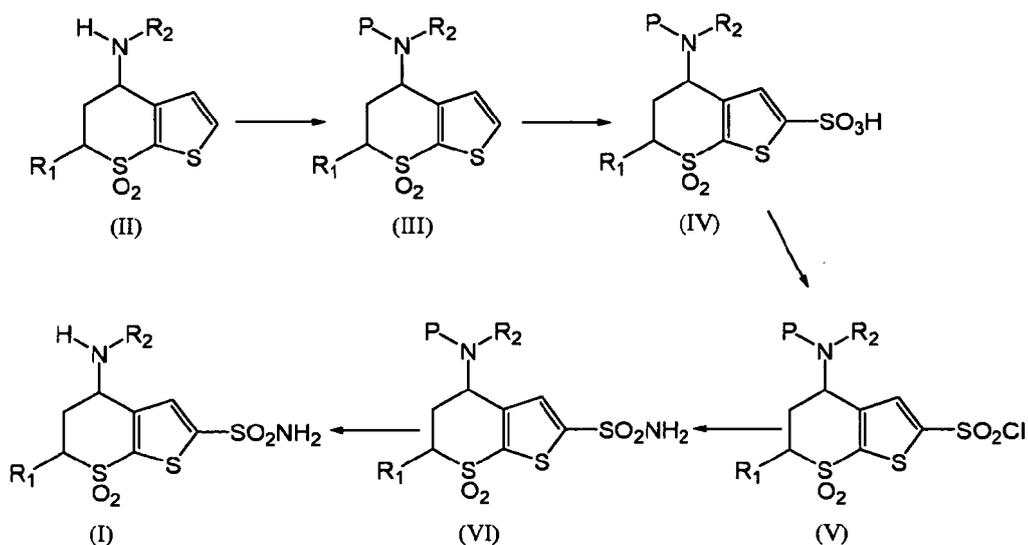
15 donde R₁ es un alquilo y R₂ es un átomo de hidrógeno, o un alquilo, tienen actividad inhibidora de la anhidrasa carbónica por vía tópica.

De entre estos, destaca el compuesto (4S,6S)-4-(N-etilamino)-5,6-dihidro-6-metil-4H-tieno-[2,3-b]-tiopiran-2-sulfonamida-7,7-dióxido, también conocido como Dorzolamida, de fórmula:



20 Las patentes y solicitudes EP 296 879 B1, US 5.157.129, EP 617 037 y WO 02/20529 describen varias vías sintéticas para la obtención de dorzolamida y análogos.

25 El documento EP 1329453 divulga un procedimiento para la preparación de 4-(N-alquilamino)-5,6-dihidro-4H-tieno-(2,3-b)-tiopirano-2-sulfonamida-7,7-dióxidos que comprenden el uso de los 4-(N-alquilamino)-5,6-dihidro-4H-tieno-(2,3-b)-tiopiran-7,7-dióxidos de fórmula (II) como material de partida. La estrategia sintética comprende protección del grupo alquilamino, introducción del grupo sulfonamida en la posición 2 y liberación del grupo protector de nitrógeno.

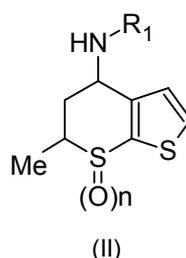


El documento ES 2053738 describe varios procedimientos para obtener 4-(N-alkilamino)-5,6-dihidro-4H-tien-(2,3-b)-tiopiran-2-sulfonamida-7,7-dióxidos, que incluyen lo siguiente:

- 5 -oxidación de la 4-(N-alkilamino)-5,6-dihidro-4H-tien-(2,3-b)-tiopiran-2-sulfonamida con oxona acuosa en un disolvente orgánico,
- reducción del derivado correspondiente que contiene un grupo N-acilo,
- hacer reaccionar el compuesto correspondiente que contiene un grupo hidroxilo en posición 4 con cloruro de toluensulfonilo seguido por la adición de la alquilamina deseada,
- 10 -tratar el compuesto correspondiente que contiene un grupo carbonilo en posición 4 con una amida en presencia de tetracloruro de titanio, seguido por reducción del intermedio con un complejo de hidruro metálico.

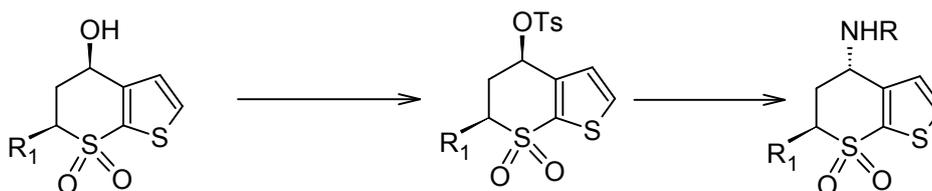
Los documentos US 5.157.129 y WO 02/20529 describen vías enantioselectivas en las que el grupo sulfonamida en posición 2 se introduce en los pasos finales de la síntesis sin afectar a la estereoquímica de los intermedios. Uno de los intermedios clave en ambos casos son los compuestos con un grupo amino en posición 4, de fórmula (II):

15



y sus diastereoisómeros.

- 20 Para obtenerlo, en la patente US 5.157.129 se parte de un grupo hidroxilo en la posición 4, que se le somete a una reacción de tosilación y posterior sustitución nucleófila con una alquilamina:



5 Sin embargo, la introducción del grupo tosilo viene dificultada por la falta de reactividad del grupo hidroxilo. Además, una vez el compuesto está tosilado, como esto está en una posición bencílica, es inestable y por lo tanto es susceptible de dar reacciones laterales como eliminación, sustitución por un grupo cloro en las condiciones de reacción (si se utiliza cloruro de tosilo), e incluso, si se trata de un compuesto que lleva un grupo sulfona en la posición 6, puede tener lugar una sustitución de la misma por un oxígeno para el grupo sulfonilo.

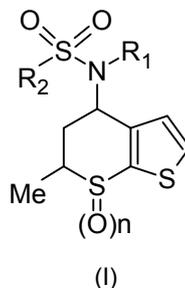
10 Existen pocos procedimientos de conversión de un alcohol de naturaleza bencílica en la correspondiente alquilamina de forma totalmente diastereoselectiva. Por ejemplo, la patente US 5.391.772 describe la introducción de un grupo azida sobre estructuras similares, partiendo también de un grupo hidroxilo en posición 4, mediante la utilización de un grupo fosforilazida con resultado de inversión de la configuración. Sin embargo, en este caso, es necesaria la síntesis anterior de la fosforilazida y la utilización de azidas reviste un cierto riesgo a nivel industrial tanto por su toxicidad como porque son potencialmente explosivas.

15 Por lo tanto, la obtención de las alquilaminas de fórmula (II), según el estado actual de la técnica, presenta varios problemas ya que conlleva al menos 3-4 pasos de síntesis, algunos de ellos peligrosos. Además todo esto puede afectar a la diastereoselectividad en la aminación posterior, así como a la aparición de productos secundarios.

Sumario de la invención

20 La invención presentada tiene como objetivo a intermedios estables y a reacciones para preparar de forma diastereoselectiva los mencionados 4-(N-alquilamino)-5,6-dihidro-4H-tieno-[2,3-b]-tiopiranos que resuelven los problemas mencionados.

Así, en un aspecto la invención tiene como objetivo a un procedimiento para obtener un compuesto de fórmula (I):



25 donde:

n es 0, 1 o 2,

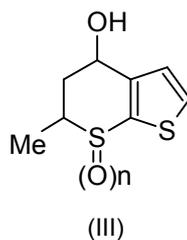
R₁ es un grupo alquilo lineal o ramificado,

30 R₂ se selecciona entre un grupo alquilo sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo aralquilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclicualquilo sustituido o no sustituido,

sus estereoisómeros y/o las mezclas de los mismos,

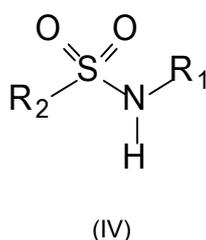
que comprenden la reacción, con el resultado de inversión de la configuración del átomo de carbono de la posición 4, de un compuesto de fórmula (III)

35



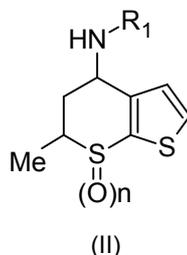
donde n es 0, 1 o 2,

5 con un compuesto de fórmula (IV)



10 donde R₁ y R₂ son los definidos anteriormente,
en presencia de una fosfina y de un azodicarboxilato de dialquilo.

La invención también tiene como objetivo a un procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula (II)



15 sus estereoisómeros o las mezclas de los mismos, donde n y R₁ son los definidos anteriormente, que comprende desproteger el grupo amino de un compuesto de fórmula (I) según se definió anteriormente. En una variante el procedimiento tiene como objetivo a la obtención de las alquilaminas con una estereoquímica *trans*.

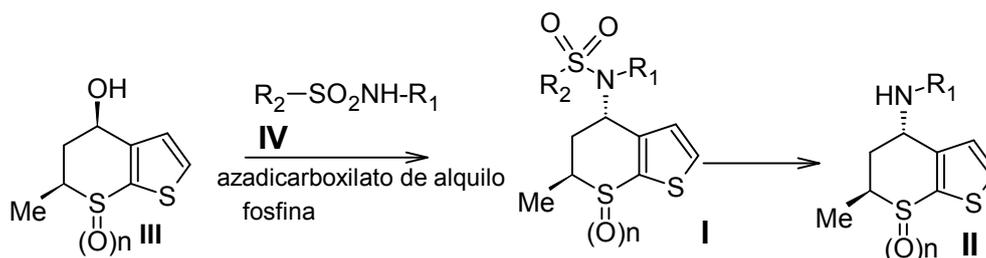
20 En otro aspecto la invención también tiene como objetivo a un procedimiento para la síntesis de 4-(N-etilamino)-5,6-dihidro-6-metil-4H-tieno-[2,3-b]-tiopiran-2-sulfonamida-7,7-dióxido (Dorzolamida) que comprende al menos uno de los dos procedimientos definidos anteriormente.

En otro aspecto la invención tiene como objetivo a un compuesto de fórmula (I) según se define en la reivindicación 15.

25 **Descripción detallada de la invención**

Los autores de la invención han encontrado una nueva vía sintética para la preparación de forma diastereoselectiva de 4-(N-alquilamino)-5,6-dihidro-4H-tieno-[2,3-b]-tiopiranos de fórmula general (I), útiles para la formación de fármacos para el control de la hipertensión ocular, como por ejemplo la Dorzolamida. Partiendo de un grupo hidroxilo de configuración definida (*cis* o *trans*, preferentemente *cis*) en la posición 4 se llega a las correspondientes alquilaminas de configuración opuesta (*trans* o *cis*, preferentemente *trans*) mediante una transformación del tipo:

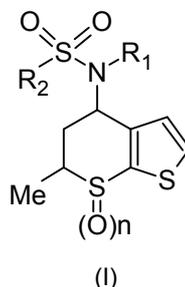
30



5 Sorprendentemente, los intermedios sulfonamida de fórmula general (I), son intermedios estables y sólidos y no dan lugar a productos de descomposición. Además la primera reacción es totalmente diastereoselectiva con inversión de la configuración. Una ventaja adicional es que las condiciones de reacción son suaves y los reactivos no presentan peligrosidad alguna. La reacción en dos pasos de síntesis presenta rendimientos muy altos y los productos obtenidos son fáciles de purificar.

10 Aunque se han utilizado condiciones de Mitsunobu para la conversión de alcoholes a aminas con anterioridad, en el caso de las estructuras que nos ocupan se esperaría la formación de productos secundarios de eliminación y pérdida de control estereoquímico sobre el carbono implicado tal como menciona el documento US 5.391.772 (col. 2, l. 44-col. 3, l. 10) resultando en mezclas que requieren purificaciones complicadas y por lo tanto de escasa aplicación industrial. A pesar de esto, se ha encontrado sorprendentemente que la reacción de aminación utilizando nitrobenzenosulfonilaminas se produce de forma rápida y limpia con inversión de la configuración y con altos rendimientos dando lugar a un compuesto estable que se puede aislar fácilmente, que tiene el N protegido directamente por medio de un grupo que es fácilmente eliminable con posterioridad.

15 Por lo tanto un objeto de la invención son los compuestos de fórmula (I):



20 donde n es 0, 1 o 2, R₁ es un grupo alquilo lineal o ramificado, R₂ se selecciona entre 2-nitrobenceno, 4-nitrobenceno, sus estereoisómeros y/o las mezclas de los mismos.

25 En una variante de la invención el compuesto tiene n = 0 o 2, preferiblemente n es 2. En este caso el intermedio es especialmente útil para la preparación de dorzolamida.

En otra variante el grupo R₁ es un grupo alquilo con 1-4 átomos de carbono, preferentemente etilo.

Los compuestos de la invención son especialmente útiles cuando presentan la configuración *trans*, incluidos los correspondientes enantiómeros o mezclas de los mismos.

Entre los compuestos de la invención son especialmente preferidos los siguientes:

30 4-[N-etil-N-(2-nitrobenzenosulfonil)amino]-5,6-dihidro-6-metil-4-*H*-tieno-[2,3-*b*]-tiopiran-7,7-dióxido,

4-[N-etil-N-(4-nitrobenzenosulfonil)amino]-5,6-dihidro-6-metil-4-*H*-tieno-[2,3-*b*]-tiopiran-7,7-dióxido,

4-[N-etil-N-(2-nitrobenzenosulfonil)amino]-5,6-dihidro-6-metil-4-*H*-tieno-[2,3-*b*]-tiopirano,

sus estereoisómeros o las mezclas de los mismos.

Como se ha mencionado anteriormente, se prefieren los estereoisómeros *trans* de estos compuestos, es decir:

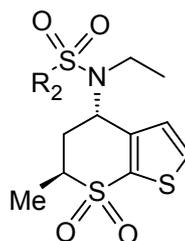
trans-4-[N-etil-N-(2-nitrobenzenosulfonyl)amino]-5,6-dihidro-6-metil-4-*H*-tieno-[2,3-*b*]-tiopiran-7,7-dióxido,

trans-4-[N-etil-N-(4-nitrobenzenosulfonyl)amino]-5,6-dihidro-6-metil-4-*H*-tieno-[2,3-*b*]-tiopiran-7,7-dióxido,

trans-4-[N-etil-N-(2-nitrobenzenosulfonyl)amino]-5,6-dihidro-6-metil-4-*H*-tieno-[2,3-*b*]-tiopirano,

5 así como sus enantiómeros o mezclas de los mismos.

Un compuesto particularmente preferido por su directa utilidad para la síntesis de dorzolamida es:



10 donde R₂ tiene el significado anteriormente mencionado.

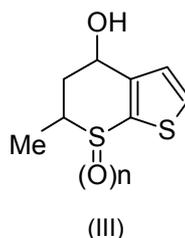
En la presente descripción, los términos siguientes tienen el significado indicado:

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada saturada, lineal o ramificada, que puede tener entre uno y doce átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, etc. Si están sustituidos, lo pueden estar con uno o más sustituyentes tales como arilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxicarbonilo, amino, nitro, mercapto, alquiltio, etc. Si está sustituido con arilo se obtiene un radical "aralquilo", tal como bencilo y fenetilo. Si está sustituido con heterociclilo se obtiene un radical "heterocicilalquilo".

"Arilo" se refiere a radicales de anillo único y múltiples anillos, tanto separados como condensados. Los grupos arilo típicos contienen desde 1 hasta 3 anillos separados o condensados y desde 6 hasta aproximadamente 18 átomos de carbono de anillo, tales como un radical fenilo, naftilo, difenilo, indenilo, fenantrilo o antracilo entre otros. En el caso de estar sustituido puede presentar uno o más sustituyentes, tal como hidroxilo, mercapto, halógeno, alquilo, fenilo, alcoxilo, haloalquilo, nitro, ciano, dialquilamino, aminoalquilo, acilo, alcoxicarbonilo, etc.

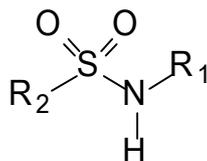
"Heterociclilo" se refiere a un radical estable de anillo de 3 a 15 miembros constituido por átomos de carbono y desde uno hasta cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, preferentemente un anillo de 4 a 8 miembros con uno o más heteroátomos y con mayor preferencia, un anillo de 5 o 6 miembros con uno o más heteroátomos. Puede ser aromático o no.

Como se ha mencionado anteriormente, otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I), que comprende la reacción, con el resultado de inversión de la configuración en el átomo de carbono de la posición 4, de un compuesto de fórmula (III)



donde n es 0, 1 o 2, con un compuesto de fórmula (IV)

35



(IV)

donde R_1 y R_2 son los definidos anteriormente,

5 en presencia de una fosfina y de un azodicarboxilato de dialquilo.

El carbinol de fórmula (III) es conocido y se puede obtener, por ejemplo, según las metodologías descritas en los documentos US 5.157.129 y US 5.760.249.

10 En una variante del procedimiento de la invención la fosfina es trifenilfosfina (PPh_3). En otra variante el azodicarboxilato de dialquilo es azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) o de dietilo (DEAD), aunque se prefiere DIAD que es más estable.

En cuanto a la sulfonamida (IV) utilizada, se puede obtener fácilmente haciendo reaccionar un cloruro de sulfonilo con la correspondiente alquilamina. Por ejemplo, la *N*-etil-2-nitrobenzenosulfonamida se obtiene preferentemente por reacción a 0-5 °C de cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo con etilamina acuosa.

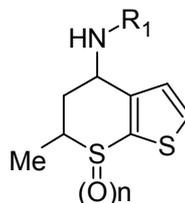
15 La reacción del 4-hidroxi-5,6-dihidro-4H-tieno-[2,3-*b*]-tiopirano (III) con la sulfonamida (IV) se lleva a cabo de forma preferente en atmósfera de nitrógeno en un disolvente aprótico tal como acetonitrilo, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, tolueno, etc. El disolvente preferido es tolueno, puesto que algunos compuestos de fórmula general (I) pueden precipitar en el medio de reacción y pueden aislarse por simple filtración, evitando extracciones u otras separaciones más complicadas.

20 En la reacción descrita, se prefiere que la temperatura de reacción sea de aproximadamente -35 °C a 20 °C. Un intervalo preferido es de -30 °C a 0 °C.

Una vez los reactivos están añadidos, la reacción se mantiene en agitación hasta que la transformación ha concluido. Si se forma un precipitado se puede filtrar, se lava el sólido por ejemplo con tolueno, acetonitrilo o cloruro de metileno frío y se seca.

25 El procedimiento de la invención descrito anteriormente se caracteriza por ser totalmente diastereoselectivo, de forma que si el centro 4 es de configuración *S* en el compuesto (III), se obtiene un compuesto (I) de configuración *R* en la posición 4. Y si se parte del *cis*-(III), se obtiene *trans*-(I). Esto es de gran importancia para la obtención de productos farmacéuticos puros evitando mezclas de diastereómeros que requieren etapas adicionales de separación y reducen el rendimiento del procedimiento.

30 Un objeto adicional de la invención es también el procedimiento de desprotección de los compuestos de fórmula (I), es decir un procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula (II)



(II)

35 sus estereoisómeros o las mezclas de los mismos, donde n y R_1 son los definidos anteriormente, que comprende desproteger el grupo amino de un compuesto de fórmula (I) según se definió anteriormente.

Esta reacción está condicionada por el residuo R_2 . La selección adecuada de este sustituyente permite que la reacción de desprotección ocurra fácilmente en condiciones suaves y que se conocen en síntesis orgánica.

5 Cuando R₂ es, por ejemplo, 2-nitrofenilo o 4-nitrofenilo, la desprotección se lleva a cabo por reacción con fenilsulfuro potásico. En un procedimiento típico se prepara una disolución de bencenotiol en acetonitrilo y se trata a una temperatura de 0 °C a 10 °C con una disolución acuosa de hidróxido potásico. En la mezcla resultante se carga el compuesto de fórmula (I) y se calienta a 40-50 °C, hasta que la transformación ha concluido. Durante la transformación la mezcla de reacción pasa de ser una suspensión a una disolución. Una vez la transformación ha concluido la mezcla se trata con agua, se destilan los productos volátiles y después se extrae el compuesto de fórmula (II) con un disolvente orgánico, preferentemente acetato de etilo. En dicha extracción se aísla el compuesto de fórmula (II).

10 Alternativamente, el compuesto de fórmula (II) puede aislarse, si se desea, como una sal de ácido orgánico o inorgánico mediante la adición del correspondiente ácido orgánico o inorgánico en el disolvente adecuado.

15 Como se puede apreciar, el intermedio (I) y los procedimientos de la invención descritos anteriormente son de especial utilidad en la síntesis de dorzolamida. Por lo tanto, un objeto adicional de la invención es el empleo de un compuesto de fórmula (I) en un procedimiento de síntesis de dorzolamida y en un procedimiento de síntesis de dorzolamida que comprende una etapa de reacción entre un carbinol (III) y una sulfonamida (IV) tal como se ha descrito anteriormente, o una etapa de desprotección como se ha descrito anteriormente. En una variante preferida el procedimiento comprende ambas etapas.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos que no deben ser interpretados como limitativos del alcance de las reivindicaciones.

Ejemplos

20 Ejemplo 1: *N*-etil-4-nitrobencenosulfonamida

Se mezcla etilamina 70 % en agua (12,7 ml) y metanol (50 ml). Se enfría a 0-5 °C. Se añade, en porciones y manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C cloruro de 4-nitrobencenosulfonilo (10 g). Se agita durante 15 minutos, manteniendo la temperatura, hasta que transformación está completa. Se añade (100 ml). Se agita durante 30 minutos manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. Se filtra la mezcla de reacción, se lava el sólido aislado con agua y se seca, obteniéndose 8,99 g de *N*-etil-4-nitrobenceno-sulfonamida.

25 Ejemplo 2: *trans*-4-[*N*-etil-*N*-(4-nitrobencenosulfonil)amino]-5,6-dihidro-6-metil-4-*H*-tieno-[2,3-*b*]-tiopiran-7,7-dióxido

30 Se mezclan en atmósfera de nitrógeno cloruro de metileno (60 ml), *cis*-4-hidroxi-5,6-dihidro-6-metil-4-*H*-tieno-[2,3-*b*]-tiopiran-7,7-dióxido (5 g), *N*-etil-4-nitrobenceno-sulfonamida (6,86 g) y trifetilfosfina (8,42 g). Se enfría por debajo de -20 °C y se añade, manteniendo la temperatura por debajo de -20 °C, azadicarboxilato de diisopropilo (5,9 ml). Se deja subir la temperatura a 20-25 °C. La mezcla obtenida se trata con NaOH 5 % (125 ml) y la fase orgánica resultante se destila a vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en columna (acetato de etilo/heptano, 2/1), obteniéndose 4,97 g de *trans*-4-[*N*-etil-*N*-(4-nitrobencenosulfonil)amino]-5,6-dihidro-6-metil-4-*H*-tieno-[2,3-*b*]-tiopiran-7,7-dióxido.

35 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm) = 0,96 (t, 3H); 1,30 (d, 3H); 2,24 (dt, 1H); 2,58 (ddd, 1H); 3,16 (m, 2H); 3,70 (m, 1H); 5,26 (dd, 1H); 6,60 (d, 1H); 7,93 (d, 1H); 8,2 (d, 2H); 8,40 (d, 2H).

RMN de ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz): δ (ppm) = 12 (CH₃); 16 (CH₃); 34 (CH₂); 41 (CH₂); 52 (CH); 56 (CH); 126 (CH); 128 (CH); 129 (CH); 133 (CH); 136 (C); 143 (C); 146 (C); 151 (C).

40 Ejemplo 3: clorhidrato de *trans*-4-(*N*-etilamino)-5,6-dihidro-6-metil-4-*H*-tieno-[2,3-*b*]-tiopiran-7,7-dióxido (partiendo de *trans*-4-[*N*-etil-*N*-(4-nitrobencenosulfonil)amino]-5,6-dihidro-6-metil-4-*H*-tieno-[2,3-*b*]-tiopiran-7,7-dióxido)

45 Se disuelve bencenotiol (2,8 ml) en acetonitrilo (14,5 ml) y se enfría a 0-5 °C. Se añade, manteniendo la temperatura, una disolución de hidróxido potásico (1,53 g) en agua (3,6 ml). Se añade *trans*-4-[*N*-etil-*N*-(4-nitrobencenosulfonil)amino]-5,6-dihidro-6-metil-4-*H*-tieno-[2,3-*b*]-tiopiran-7,7-dióxido (4,69 g). La suspensión resultante se calienta a 50 °C y se mantiene la temperatura hasta completar la transformación. Se enfría a 20-25 °C y se añade agua (36 ml). La mezcla se destila a vacío hasta que se ha retirado el acetonitrilo. Se extrae con acetato de etilo (72 ml). La fase orgánica se destila a vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en acetato de etilo (72 ml) y se adiciona ácido clorhídrico al 35 % (1 ml). La suspensión resultante se filtra. El sólido aislado se lava con acetato de etilo y se seca, obteniéndose 2,56 g de clorhidrato de *trans*-4-(*N*-etilamino)-5,6-dihidro-6-metil-4-*H*-tieno-[2,3-*b*]-tiopiran-7,7-dióxido.

50 Ejemplo 4: *N*-etil-2-nitrobencenosulfonamida

Sobre etilamina al 70 % en agua a 0-5 °C se añade en porciones cloruro de 2-nitrobencenosulfonilo (10 g), manteniendo la temperatura. Se agita durante 15 minutos, hasta completar la transformación. Se añade agua (80 ml), manteniendo la temperatura. Se agita durante 30 minutos. Se filtra, se lava y se seca, obteniéndose 8,97 g de

N-etil-2-nitrobenzenosulfonamida.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 1,15 (t, 3H); 3,15 (c, 2H); 5,25 (t, 1H); 7,7 (m, 2H); 7,8 (m, 1H); 8,10 (m, 1H).

5 RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): (ppm) = 15 (CH_3); 39 (CH_2); 125,2 (CH); 131 (CH); 132,8 (CH); 133,4 (C); 133,8 (CH); 148 (C).

Ejemplo 5: *trans*-4-[*N*-etil-*N*-(2-nitrobenzenosulfonil)amino]-5,6-dihidro-6-metil-4-*H*-tieno-[2,3-*b*]-tiopirano

10 Se mezclan en atmósfera de nitrógeno cloruro de metileno (130,5 ml), *cis*-4-hidroxi-5,6-dihidro-6-metil-4-*H*-tieno-[2,3-*b*]-tiopirano (10,44 g), *N*-etil-2-nitrobenzeno-sulfonamida (16,78 g) y trifetilfosfina (20,61 g). La mezcla se enfría a 0-5 °C y se añade, manteniendo la temperatura, azadicarboxilato de diisopropilo (16,6 ml). Se deja subir la temperatura hasta 20-25 °C y se mantiene hasta completar la transformación (2 horas). Se trata la mezcla resultante con NaOH al 5 % (100 ml). La fase orgánica resultante se destila a vacío hasta sequedad y se cromatografía el residuo, obteniéndose 9,8 g de *trans*-4-[*N*-etil-*N*-(2-nitrobenzenosulfonil)amino]-5,6-dihidro-6-metil-4-*H*-tieno-[2,3-*b*]-tiopirano.

15 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 1,05 (t, 3H); 1,45 (d, 3H); 2,17 (m, 1H); 2,35 (m, 1H); 3,16 (m, 1H); 3,39 (m, 1H); 3,48 (m, 1H); 5,2 (dd, 1H); 6,71 (d, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,7 (m, 3H); 8,1 (m, 1H)

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) = 17 (CH_3); 21 (CH_3); 36 (CH); 37 (CH_2); 41 (CH_2); 52 (CH); 122 (CH); 124 (CH); 128 (CH); 129 (C); 131 (CH); 132 (CH); 133 (C); 134 (CH); 134,5 (C); 148 (C).

Ejemplo 6: *trans*-4-(*N*-etilamino)-5,6-dihidro-6-metil-4-*H*-tieno-[2,3-*b*]-tiopirano

20 Se disuelve benzenotiol (3,2 ml) en acetonitrilo (15 ml). Se enfría por debajo de 5 °C y se adiciona una mezcla de hidróxido potásico (1,73 g) en agua (4,2 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. Se deja subir la temperatura hasta 20-25 °C y se añade una disolución de *trans*-4-[*N*-etil-*N*-(2-nitrobenzenosulfonil)amino]-5,6-dihidro-6-metil-4-*H*-tieno-[2,3-*b*]-tiopirano (4,9 g) en acetonitrilo (10 ml). Se calienta la mezcla resultante a 50 °C y se mantiene hasta completar la transformación. Se añade agua (80 ml) y se destila hasta que se retiran los productos volátiles. Se extrae con acetato de etilo (80 ml). La fase orgánica resultante se destila a vacío hasta sequedad y el residuo obtenido se cromatografía en columna (cloruro de metileno/metanol 94/6), obteniéndose 1,9 g de *trans*-4-(*N*-etilamino)-5,6-dihidro-6-metil-4-*H*-tieno-[2,3-*b*]-tiopirano.

25 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 1,10 (t, 3H); 1,25 (s ancho, 1H); 1,38 (d, 3H); 1,71 (m, 1H); 2,22 (m, 1H); 2,72 (c, 2H); 3,58 (m, 1H); 3,82 (t, 1H); 6,85 (d, 1H); 6,98 (d, 1H).

30 RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) = 16 (CH_3); 21 (CH_3); 33 (CH); 38 (CH_2); 42 (CH_2); 52 (CH); 121 (CH); 128 (CH); 131 (C); 134 (C).

Ejemplo 7: *trans*-4-[*N*-etil-*N*-(2-nitrobenzenosulfonil)amino]-5,6-dihidro-6-metil-4-*H*-tieno-[2,3-*b*]-tiopiran-7,7-dióxido

35 Se mezclan en atmósfera de nitrógeno tolueno (100 ml); trifetilfosfina (6,8 g); *cis*-4-hidroxi-5,6-dihidro-6-metil-4-*H*-tieno-[2,3-*b*]-tiopiran-7,7-dióxido (5 g) y *N*-etil-2-nitrobenzenosulfonamida (5,54 g). La mezcla se enfría a -30 °C y se adiciona azadicarboxilato de diisopropilo (4,8 ml). Se agita, hasta completar la transformación. Se filtra, se lava y se seca. El producto en bruto aislado se purifica por columna dando 8,07 g de *trans*-4-[*N*-etil-*N*-(2-nitrobenzenosulfonil)amino]-5,6-dihidro-6-metil-4-*H*-tieno-[2,3-*b*]-tiopiran-7,7-dióxido.

40 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 1,0 (t, 3H); 1,55 (d, 3H); 2,55 (dt, 1H); 2,95 (ddd, 1H); 3,2 (m, 1H); 3,4 (m, 1H); 3,5 (m, 1H); 5,4 (dd, 1H); 7,0 (d, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,75 (m, 3H); 8,15 (m, 1H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) = 12,5 (CH_3); 16,0 (CH_3); 33,0 (CH_2); 41 (CH_2); 51,5 (CH); 56,5 (CH); 124,5 (CH); 127,5 (CH); 130,5 (CH); 131,0 (CH); 132,5 (CH); 133,9 (C); 134 (CH); 135,3 (C); 142,0 (C); 147,5 (C).

Ejemplo 8: *trans*-4-[*N*-etil-*N*-(2-nitrobenzenosulfonil)amino]-5,6-dihidro-6-metil-4-*H*-tieno-[2,3-*b*]-tiopiran-7,7-dióxido (empleando tributilfosfina)

45 Se mezclan en atmósfera de nitrógeno tolueno (100 ml); *cis*-4-hidroxi-5,6-dihidro-6-metil-4-*H*-tieno-[2,3-*b*]-tiopiran-7,7-dióxido (5 g), tributilfosfina (6,6 ml) y *N*-etil-2-nitrobenzenosulfonamida (6,17 g). Se enfría a -20/-30 °C. Se añade, manteniendo la temperatura, azadicarboxilato de diisopropilo (4,8 ml). Se mantiene agitando, manteniendo la temperatura, durante 4 horas. Se añade tributilfosfina (1,5 ml) y azadicarboxilato de diisopropilo (1,5 ml). Se deja alcanzar 20-25 °C y se mantiene 30 minutos. Se enfría a 0-5 °C; se filtra, se lava con tolueno frío y se seca. Después de purificar por resuspensión en metanol, se obtienen 2,01 g de *trans*-4-[*N*-etil-*N*-(2-nitrobenzenosulfonil)amino]-5,6-dihidro-6-metil-4-*H*-tieno-[2,3-*b*]-tiopiran-7,7-dióxido.

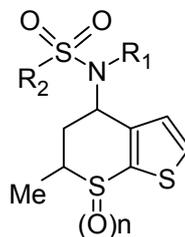
Ejemplo 9: clorhidrato de *trans*-4-(*N*-etilamino)-5,6-dihidro-6-metil-4-*H*-tieno-[2,3-*b*]-tiopiran-7,7-dióxido (a partir de *trans*-4-[*N*-etil-*N*-(2-nitrobenzenosulfonil)amino]-5,6-dihidro-6-metil-4-*H*-tieno-[2,3-*b*]-tiopiran-7,7-dióxido)

ES 2 428 632 T3

- 5 Se disuelve bencenotiol (31,7 ml) en acetonitrilo (164,6 ml) y se enfría a 0-5 °C. Se añade, manteniendo la temperatura una disolución de hidróxido potásico (17,33 g) en agua (34,7 ml). Se añade *trans*-4-[*N*-etil-*N*-(2-nitrobenzenosulfonyl)amino]-5,6-dihidro-6-metil-4-*H*-tieno-[2,3-*b*]-tiopiran-7,7-dióxido (53,11 g) y se calienta a 50 °C hasta completar la transformación. Se enfría a 20-25 °C y se añade agua (410 ml). La mezcla se destila a vacío hasta que se han retirado los productos volátiles. Se extrae con acetato de etilo (410 ml y 2 x 210 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se tratan con ácido clorhídrico al 35 % (12 ml). Se destila a vacío hasta reducir el volumen a la mitad. Se filtra, se lava con acetato de etilo y se seca. Se obtienen 32,45 g de clorhidrato de *trans*-4-(*N*-etilamino)-5,6-dihidro-6-metil-4-*H*-tieno-[2,3-*b*]-tiopiran-7,7-dióxido.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para obtener un compuesto de fórmula (I):



(I)

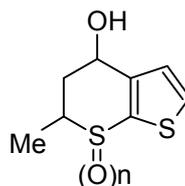
- 5 donde:

n es 0, 1 o 2,

R₁ es un grupo alquilo lineal o ramificado,

R₂ se selecciona entre un grupo alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterocicliilalquilo sustituido o no sustituido,

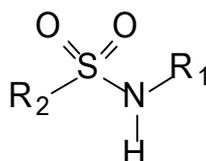
- 10 sus estereoisómeros y/o las mezclas de los mismos, que comprenden la reacción, con la inversión resultante de la configuración en el átomo de carbono en posición 4, de un compuesto de fórmula (III)



(III)

en donde n es 0, 1 o 2,

- 15 con un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

en la que R₁ y R₂ son aquellas que se definen anteriormente,

en presencia de una fosfina y de un azadicarboxilato de dialquilo.

- 20 2. Procedimiento según la reivindicación 1, donde n es 0 o 2.
3. Procedimiento según la reivindicación 1, donde R₁ es un grupo alquilo con 1-4 átomos de carbono, preferentemente etilo.
4. Procedimiento según la reivindicación 1, donde R₂ es un grupo arilo sustituido o no sustituido.
5. Procedimiento según la reivindicación 4, donde R₂ es 2-nitrobenceno o 4-nitrobenceno.
- 25 6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, con la configuración *trans* incluidos los correspondientes enantiómeros.
7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el compuesto de fórmula (I) se selecciona de:

- 4-[N-etil-N-(2-nitrobenzenosulfonil)amino]-5,6-dihidro-6-metil-4-*H*-tieno-[2,3-*b*]-tiopiran-7,7-dióxido,
 - 4-[N-etil-N-(4-nitrobenzenosulfonil)amino]-5,6-dihidro-6-metil-4-*H*-tieno-[2,3-*b*]-tiopiran-7,7-dióxido,
 - 4-[N-etil-N-(2-nitrobenzenosulfonil)amino]-5,6-dihidro-6-metil-4-*H*-tieno-[2,3-*b*]-tiopirano,
- sus estereoisómeros o las mezclas de los mismos.

5 8. Procedimiento según la reivindicación 7, donde el compuesto de fórmula (I) se selecciona de:

- *trans*-4-[N-etil-N-(2-nitrobenzenosulfonil)amino]-5,6-dihidro-6-metil-4-*H*-tieno-[2,3-*b*]-tiopiran-7,7-dióxido,
- *trans*-4-[N-etil-N-(4-nitrobenzenosulfonil)amino]-5,6-dihidro-6-metil-4-*H*-tieno-[2,3-*b*]-tiopiran-7,7-dióxido,

10 - *trans*-4-[N-etil-N-(2-nitrobenzenosulfonil)amino]-5,6-dihidro-6-metil-4-*H*-tieno-[2,3-*b*]-tiopirano,

sus enantiómeros o mezclas de los mismos.

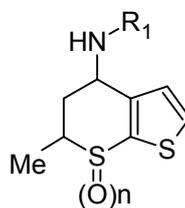
9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde la fosfina es trifenilfosfina.

10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde el azadicarboxilato de dialquilo es azadicarboxilato de dietilo o azadicarboxilato de diisopropilo, preferentemente azadicarboxilato de diisopropilo.

15 11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque se realiza en un disolvente aprótico, preferentemente tolueno.

12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde el compuesto (III) tiene la configuración *cis*.

13. Un procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula (II)



20

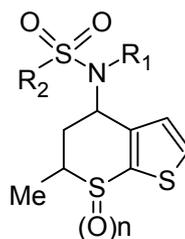
donde n y R₁ son los definidos en la reivindicación 1,

sus estereoisómeros o las mezclas de los mismos,

25 que comprende desproteger el grupo amino de un compuesto de fórmula (I) obtenido por un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

14. Un procedimiento para la síntesis de (4*S*,6*S*)-4-(*N*-etilamino)-5,6-dihidro-6-metil-4*H*-tieno-[2,3-*b*]-tiopiran-2-sulfonamida-7,7-dióxido (Dorzolamida) que comprende un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 9-13.

15. Un compuesto de fórmula (I):



30

donde:

n es 0, 1 o 2,

R₁ es un grupo alquilo lineal o ramificado,

R₂ es 2-nitrobenceno o 4-nitrobenceno,

5 sus estereoisómeros y/o mezclas de los mismos.

16. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 15 seleccionado de entre:

- 4-[N-etil-N-(2-nitrobenzenosulfonyl)amino]-5,6-dihidro-6-metil-4-*H*-tieno-[2,3-*b*]-tiopiran-7,7-dióxido,
- 4-[N-etil-N-(4-nitrobenzenosulfonyl)amino]-5,6-dihidro-6-metil-4-*H*-tieno-[2,3-*b*]-tiopiran-7,7-dióxido,
- 4-[N-etil-N-(2-nitrobenzenosulfonyl)amino]-5,6-dihidro-6-metil-4-*H*-tieno-[2,3-*b*]-tiopirano,

10 sus estereoisómeros o las mezclas de los mismos.

17. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, seleccionado de entre:

- *trans*-4-[N-etil-N-(2-nitrobenzenosulfonyl)amino]-5,6-dihidro-6-metil-4-*H*-tieno-[2,3-*b*]-tiopiran-7,7-dióxido,
- *trans*-4-[N-etil-N-(4-nitrobenzenosulfonyl)amino]-5,6-dihidro-6-metil-4-*H*-tieno-[2,3-*b*]-tiopiran-7,7-dióxido,
- *trans*-4-[N-etil-N-(2-nitrobenzenosulfonyl)amino]-5,6-dihidro-6-metil-4-*H*-tieno-[2,3-*b*]-tiopirano,

15 sus enantiómeros o las mezclas de los mismos.