

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 643**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.03.2012 E 12709828 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2015 EP 2683724**

54 Título: **Proceso de reducción asimétrica**

30 Prioridad:

10.03.2011 IT MI20110365
08.06.2011 IT MI20111028

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.08.2015

73 Titular/es:

ZACH SYSTEM S.P.A. (100.0%)
Via Lillo del Duca, 10
20091 Bresso (Milano), IT

72 Inventor/es:

VOLPICELLI, RAFFAELLA;
ANDRETTO, MAURO;
COTARCA, LIVIUS;
NARDI, ANTONIO y
VERZINI, MASSIMO

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

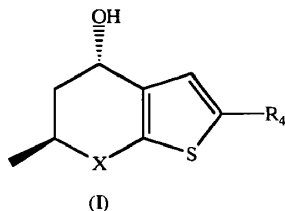
ES 2 543 643 T3

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 de reducción asimétrica

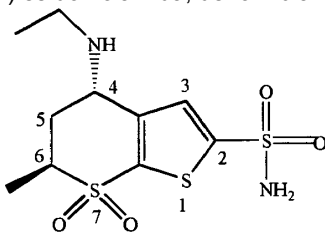
- 5 La presente invención se refiere a un proceso de reducción asimétrica para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



- 10 en la cual X es S o SO₂ y R₄ es hidrógeno o SO₂NH₂, siendo dicho compuesto útil como compuesto intermedio en la preparación de dorzolamida, cuya sal hidrocloreto es el ingrediente activo contenido, por ejemplo, en el fármaco Trusopt™, que es adecuado para el tratamiento de la hipertensión ocular, causante del glaucoma.

La invención se refiere también a la preparación de dorzolamida y de la sal hidrocloreto de la misma mediante este compuesto intermedio.

- 15 La Patente Europea EP 296.879 describe compuestos que son activos como inhibidores de la anhidrasa carbónica, que incluyen el compuesto (4S,6S)-4-(N-etilamino)-5,6-dihidro-6-metil-4H-tieno[2,3-b]tiopiran-2-sulfonamida-7,7-dióxido, cuyo nombre internacional no patentado (INN) es dorzolamida, de fórmula:

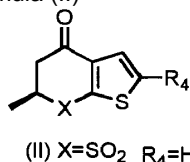


- 20 En la patente EP 296.879, se obtiene dorzolamida enantioméricamente pura por medio de compuestos intermedios que son mezclas de enantiómeros, y uso de una columna de cromatografía y agente de resolución quiral en las fases finales de la síntesis, con una reducción importante consiguiente en los rendimientos de reacción.

- 25 Otros procesos conocidos para obtención de dorzolamida usan métodos enantioselectivos más convenientes, que utilizan compuestos intermedios que tienen ya una estructura quiral, permitiendo así obtener el producto final en la forma deseada de manera más ventajosa.

- 30 Entre estos compuestos intermedios quirales, el compuesto de fórmula (I), en la cual X es SO₂ y R₄ es hidrógeno, es decir el compuesto (4S, 6S)-4-hidroxi-6-metil-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-b]tiopiran-7,7-dióxido (al que se hace referencia también en lo sucesivo como *trans*-hidroxi-sulfona), se utiliza comúnmente como compuesto intermedio clave en muchos Esquemas de síntesis conocidos en la técnica.

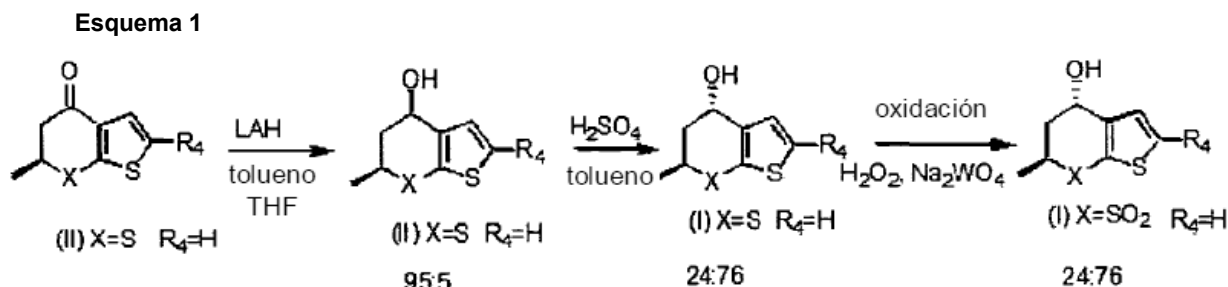
- 35 La preparación de *trans*-hidroxisulfona o del compuesto de fórmula (I), en la cual X es S y R₄ es hidrógeno (al que se hace referencia también en lo sucesivo como *trans*-hidroxi-sulfuro), que contiene también dos centros quirales de configuración S,S en posiciones C₄ y C₆ de la estructura, ha demostrado ser particularmente desafiante para una persona experta en la técnica. Por ejemplo, el uso de agentes reductores comunes no quirales, tales como NaBH₄, LiAlH₄ y ZnBH₄, sobre el precursor cetónico de fórmula (II)



- 40 que tiene un grupo metilo en posición C₆ con configuración S, conduce a la obtención de *cis*-hidroxisulfona, en la cual los dos centros quirales en posiciones C₄ y C₆ de la estructura tienen configuración R, S respectivamente, con gran exceso de diastereoisómero (de >90).

- 45 Se han realizado muchos intentos para preparar *trans*-hidroxisulfona, en la cual los dos centros quirales en posiciones C₄ y C₆ de la estructura tienen configuración S,S respectivamente, con un grado de pureza adecuado.

Un ejemplo adicional, a saber el proceso sugerido por Blacklock et al., J. Org. Chem., 1993, 58 1672-1679, que comprende la reducción del precursor cetónico de fórmula (II) del compuesto de fórmula (I), en la cual X es S y R₄ es hidrógeno, no proporciona el compuesto correspondiente de fórmula (I) con el hidroxilo en C₄ en la configuración S deseada, sino que en lugar de ello da predominantemente el diastereoisómero que tiene el hidroxilo en configuración R, y son necesarios pasos adicionales para obtener el *trans*-hidroxisulfuro deseado, conforme al Esquema 1:



10

Está claro por el Esquema 1 que, una vez que el centro quiral S se ha instalado en la posición C₆ del precursor cetónico, la reducción de la cetona para dar el *trans*-hidroxisulfuro es inhibida por el impedimento estérico del grupo metilo, de tal modo que se obtiene predominantemente el hidroxisulfuro en el cual el hidroxilo tiene la configuración R, siendo necesario un paso adicional para obtener la inversión deseada de configuración en posición C₄ y obtener el *trans*-hidroxisulfuro, es decir el compuesto de fórmula (I) en la cual X es S y R₄ es hidrógeno, que se oxida luego para obtener la *trans*-hidroxisulfona, es decir el compuesto de fórmula (I) en la cual X es SO₂ y R₄ es hidrógeno.

15

También en US 5.157.129, la reducción enantioselectiva del precursor cetónico a partir de un derivado de borano como agente reductor y oxazaborolidina como catalizador da predominantemente como resultado una hidroxisulfona quiral de configuración *cis*, con un grado de pureza elevado. El grupo *cis* hidroxilo se convierte en el grupo *trans*-etilamino deseado correspondiente por conversión del hidroxilo en el tosilato correspondiente y la sustitución nucleófila subsiguiente con el grupo etilamino.

20

US 5.319.772 presenta otro método para convertir el grupo hidroxilo presente en la *cis*-hidroxisulfona en el grupo etilamino correspondiente de una manera diastereoselectiva completa, por ejemplo por medio de introducción de una azida en la posición C₄, utilizando fosforil-azida para obtener la inversión de configuración deseada.

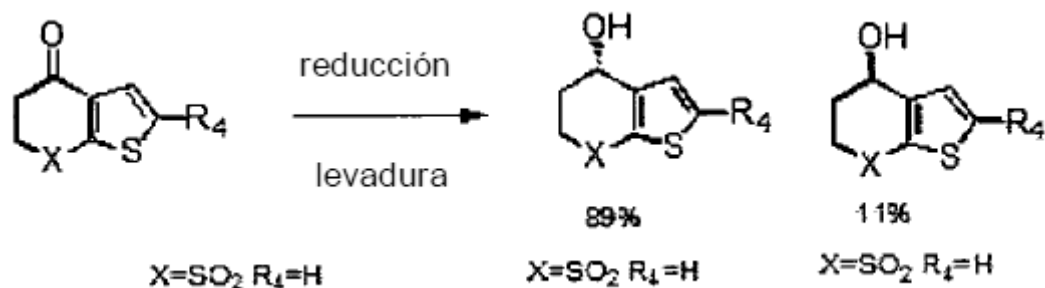
25

EP.1.813.618 describe otro método para obtener la inversión de configuración de la *cis*-hidroxisulfona en la etilamina correspondiente que tiene configuración opuesta, por reacción del grupo hidroxilo en la posición C₄ de la *cis*-hidroxisulfona con un grupo sulfamida, en presencia de una fosfina y de un compuesto alquil-azodicarboxilato y por tanto desprotección del derivado sulfamida correspondiente, dando lugar al derivado *trans* amina.

30

Jones et al., J.Org. Chem. 1991, 56, 763-769 descubrieron una vía para conseguir la reducción enantioselectiva de un análogo des-metilado del precursor cetónico de fórmula (II), en la cual X es SO₂ y R₄ es hidrógeno, para dar la hidroxisulfona correspondiente, utilizando levaduras (*Saccharomyces cerevisiae*) con rendimientos de reacción de 89:11 a favor del hidroxilo con configuración S en posición C₄, como se describe en el Esquema 2:

35

Esquema 2

40

Conforme a EP 658.211, cuando se testaron una serie de levaduras de pan y cerveza para reducir el precursor cetónico de fórmula (II) en la cual X es SO₂, se obtuvo en su lugar predominantemente la *cis*-hidroxisulfona indeseada.

Adicionalmente, EP658.211 describe la conversión asimétrica selectiva del precursor cetónico de fórmula (II), en la cual X es SO₂ y R₄ es hidrógeno en *trans*-hidroxisulfona utilizando un sistema de reducción de tipo enzimático proporcionado

45

por células enteras o fragmentadas de microorganismos adecuados. El éxito de la conversión estereoselectiva inducida por microorganismos o enzimas se describe también en US 5.474. 919, USD 5.760.249 y en CN102154231A.

5 Por consiguiente, en la técnica anterior, la reducción selectiva a *trans*-hidroxisulfona se ha realizado exclusivamente con la ayuda de métodos de bioconversión reductora, en los cuales la reducción selectiva conduce a un proceso que permite obtener un producto con gran exceso de diastereoisómero.

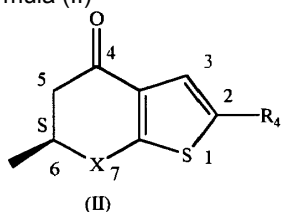
10 Los procesos de bioconversión inducidos por microorganismos arriba descritos se llevan a cabo en soluciones fuertemente diluidas (por ejemplo de 1 a 3%) y requieren tratamiento largo y laborioso, particularmente para la separación de las biomásas. Estos factores contribuyen a una reducción en la productividad y eficiencia del proceso, aumentando por tanto los costes.

15 Otra desventaja asociada con los procesos de bioconversión está ligada al hecho de que las células en los biorreactores están sometidas a estrés producida por la propia reacción, por las materias primas introducidas y por las impurezas presentes, lo que, en combinación con los cambios bruscos de pH y temperatura que tienen lugar en los biorreactores, contribuye a una reducción en la eficiencia y el valor económico de esta tecnología.

20 Por último, pero no por ello menos importante, debe indicarse que las bioconversiones realizadas con ayuda de enzimas requieren la presencia de "cofactores", que son generalmente muy caros, requiriendo así la implementación de flujos de reciclo para hacer competitivos los procesos.

25 Los varios efectos indeseados arriba descritos asociados con el sistema de bioconversión con ayuda de microorganismos han sido resueltos por los autores de la presente invención, que han encontrado una vía de preparación de *trans*-hidroxisulfona o *trans*-hidroxisulfuro de una manera más eficiente y económicamente ventajosa, evitando el paso de biorreducción del precursor cetónico y utilizando la tecnología descrita por Noyori et al. en J. Am. Chem. Soc., 1996, 118, 2521-2522; J. Am. Chem. Soc., 1995, 117, 7562-7563; Org. Biomol. Chem., 2006, 4, 393-406; J. Am. Chem. Soc., 1997, 119, 8738-8739; J. Org. Chem., 1999, 64, 2186-2187; Wills et al., J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 7318; y Wills et al., J. Org. Chem., 2005, 70, 3188 para la reducción de los compuestos cetosulfona y cetosulfuro.

30 Sin embargo, una persona experta en la técnica debería esperar que se obtuviera, predominantemente, el *cis*-diastereoisómero de un compuesto de fórmula (I) en la cual el hidroxilo tiene una configuración R en posición C₄, sometiendo un compuesto de fórmula (II)

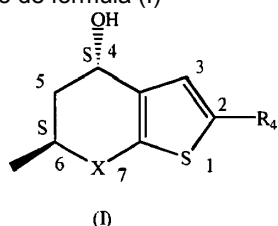


35 en la cual X es S o SO₂ y R₄ es hidrógeno o es SO₂NH₂, a la reducción catalítica asimétrica dada a conocer por Noyori, teniendo en cuenta el hecho de que, como ya se ha mencionado arriba, la reducción del grupo cetónico en posición C₄ para dar un derivado *trans* es inhibida por el impedimento estérico del grupo metilo en posición C₆.

40 Los presentes inventores han encontrado sorprendentemente que, por aplicación de la técnica de reducción catalítica asimétrica mencionada anteriormente a un compuesto de fórmula (II), no sólo cuando R₄ es hidrógeno, sino también cuando R₄ es SO₂NH₂ se obtiene el compuesto correspondiente de fórmula (I), como se ha definido arriba, en la que el hidroxilo en posición C₄ tiene configuración S, y por tanto no es necesario realizar pasos adicionales para obtener la inversión de configuración en dicha posición, o utilizar técnicas biocatalíticas, cuyas desventajas han sido expuestas ya ampliamente con anterioridad.

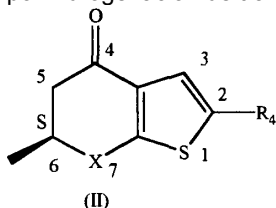
45 Además, el método objeto de la presente invención es ventajoso para el aumento a escala práctica y para la producción industrial, y no requiere el uso de equipo especial diseñado específicamente, tal como un hidrogenador para hidrogenación catalítica a presión, o biorreactores específicos.

50 Por consiguiente, es el primer objeto de la presente invención un proceso de reducción para obtener, de manera estereoselectiva, un compuesto de fórmula (I)



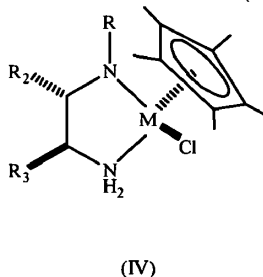
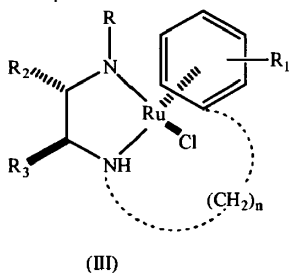
en la cual X es S o SO₂ y R₄ es hidrógeno o SO₂MH₂;

caracterizándose dicho proceso por hidrogenación de transferencia catalítica asimétrica de un compuesto de fórmula (II)



5

en la cual X y R₄ son como se define arriba, utilizando ácido fórmico, una sal del mismo, tal como formiato de sodio, amonio o trietilamonio (al que se hace referencia también en lo sucesivo como TEAF), o un alcohol C₁-C₃ como fuente de hidrógeno, trabajando en presencia de una base y de un catalizador de fórmula (III) o (IV)



10

en las cuales la línea curva de trazos representa un enlace simple opcional que existe cuando n no es cero; R es SO₂C₆H₄-*p*-CH₃ (al que se hace referencia también en lo sucesivo como Ts), SO₂CH₃ (al que se hace referencia también en lo sucesivo como Ms) o SO₂C₆F₅ (al que se hace referencia también en lo sucesivo como Fs); R₁ está ausente, o es 1-CH₃-4-CH(CH₃)₂ (al que se hace referencia también lo sucesivo como *p*-cimeno), 1, 3,5-(CH₃)₃ (al que se hace referencia también en lo sucesivo como mesitileno) o 1,3,4,5,6-(CH₃)₆ (al que se hace referencia también en lo sucesivo como hexametilbenceno); R₂ y R₃ son ambos un grupo fenilo insustituido o R₂ y R₃, considerados juntos, son un grupo -(CH₂)₄; n es un número de cero a 3; y M es rodio (Rh) o iridio (Ir).

15

Conforme a la presente invención, en un compuesto de fórmula (I), X es preferiblemente SO₂. Conforme a la presente invención, la fuente de hidrógeno es preferiblemente ácido fórmico o una sal del mismo, tal como formiato de sodio, amonio o trietilamonio; en particular, la fuente de hidrógeno es ácido fórmico.

20

Conforme a la presente invención, con un alcohol C₁-C₃ se entiende metanol, etanol, n-propanol e isopropanol, preferiblemente isopropanol.

25

Conforme a la presente invención, la reducción tiene lugar en presencia de una base, tal como trietilamina; amoniaco, un alcóxido alcalino tal como NaOH, KOH o LiOH; un hidróxido alcalinotérreo tal como CaOH, MgOH o SrOH; metilato de sodio, metilato de potasio, ter-butóxido de sodio o ter-butóxido de potasio; la base es preferiblemente trietilamina (a la que se hace referencia también en lo sucesivo como TEA).

30

Conforme a la presente invención, cuando en un compuesto de fórmula (II) R₄ es hidrógeno, la reducción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un catalizador de fórmula (III) en la cual n es cero, R es preferiblemente Ts o Ms, en particular Ts; R₁ es preferiblemente *p*-cimeno o mesitileno; en particular *p*-cimeno; R₂ y R₃ son ambos un grupo fenilo insustituido. Un catalizador de fórmula (III) en la cual n es cero, R es Ts, R₁ es *p*-cimeno, y R₂ y R₃ son ambos un grupo fenilo insustituido, es particularmente preferido y se conoce también como RuCl(*p*-cimeno)[(S,S)-Ts-DPEN].

35

Conforme a la presente invención, cuando en un catalizador de fórmula (III) n es 3, R es preferiblemente Ts o Ms, en particular Ts; R₁ está ausente; y R₂ y R₃ son ambos un grupo fenilo insustituido. Un catalizador de fórmula (III) en la cual n es 3, R es Ts, R₁ está ausente, y R₂ y R₃ son ambos un grupo fenilo insustituido es particularmente preferido y se conoce también como [(S,S)-teth-TsDpen-RuCl].

40

Conforme a la presente invención, un catalizador de fórmula (IV) en la cual M es rodio (Rh), R es Ts, y R₂ y R₃, considerados juntos, son un grupo -(CH₂)₄-, es particularmente preferido y se conoce también como Cp^{*}RhCl[(S,S)-Tscyd].

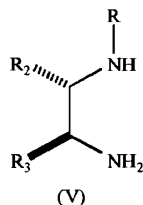
45

Conforme a la presente invención, cuando en un compuesto de fórmula (II) R₄ es SO₂NH₂, la reducción se efectúa preferiblemente en presencia de un catalizador de fórmula (III) en la cual n es cero, R es Ts o Fs; R₁ es *p*-cimeno; y R₂ y R₃ son ambos un grupo fenilo insustituido. Conforme a la presente invención, el prefijo *trans* indica la posición relativa de los sustituyentes en la estructura bicíclica del compuesto de fórmula (I), e indica en particular que el hidroxilo en posición C₄ y el metilo en posición C₆ están en 2 lados diferentes del mismo plano de referencia formado por dicha estructura bicíclica.

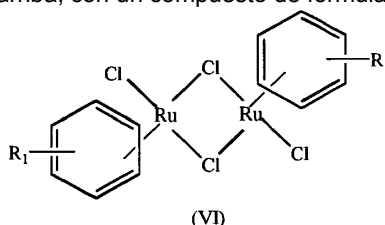
Considerando que un compuesto de fórmula (I) tiene también dos centros quirales (uno en posición C₄ y el otro en posición C₆), la configuración de dichos centros quirales es tal que la estereoquímica de los sustituyentes del compuesto de fórmula (I) obtenido por medio del proceso de la presente invención es 4S, 6S.

Conforme a la presente invención, el término "estereoselectivamente" se refiere al hecho de que el compuesto de fórmula (I), es decir el compuesto *trans*-(4S, 6S), se obtiene con rendimientos predominantes comparado con el diastereoisómero no deseado *cis*-(4R, 6S); preferiblemente al menos 90%, más preferiblemente al menos 95%, y aún más preferiblemente al menos 99% del producto obtenido es el diastereoisómero *trans*-(4S, 6S).

Un catalizador de fórmula (III), como se define arriba y en la cual n es igual a cero, se puede preparar *in situ* por reacción de un compuesto de fórmula (V)



en la cual R, R₂ y R₃ son como se define arriba, con un compuesto de fórmula (VI)

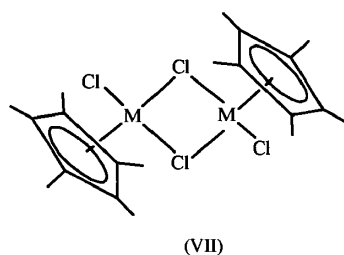


en la cual R₁ es como se define arriba.

En un aspecto preferido, en un compuesto de fórmula (V), R es preferiblemente SO₂C₆H₄-*p*-CH₃; y R₂ y R₃ son ambos un grupo fenilo insustituido.

En otro aspecto preferido de la presente invención, un compuesto de fórmula (V), en la cual R es Ts o Fs, y R₂ y R₃ son ambos un grupo fenilo insustituido, denominado también (S,S)-TsDPEN o (S,S)-FsDPEN respectivamente, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (VI), en la cual R₁ es *p*-cimeno, denominado también dímero de (*p*-cimeno)-rutenio-dicloruro.

Un catalizador de fórmula (IV), como se define arriba, se puede preparar también *in situ* por reacción de un compuesto de fórmula (V), como se define arriba, con un compuesto de fórmula (VII)



en la cual M es rodio (Rh) o iridio (Ir), preferiblemente rodio (Rh).

En un aspecto preferido de la presente invención, un catalizador de fórmula (III) o (IV) está preformado antes del contacto con la mezcla de reacción; en particular, el catalizador RuCl(*p*-cimeno)[(S,S)-Ts-DPEN] o el catalizador RuCl(*p*-cimeno)[(S,S)-Fs-DPEN] está preformado antes del contacto con la mezcla de reacción.

En otro aspecto preferido de la presente invención, se añade a la mezcla de reacción un codisolvente seleccionado de un disolvente aprótico polar o apolar, con inclusión de tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo (MeCN), acetato de etilo (EtOAc), acetato de isopropilo (IPAC), dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), diclorometano (DCM), N-metilpirrolidona (NMP), metil-ter-butíler (MTBE), o de alcoholes; muy preferiblemente, el codisolvente es MeCN. Conforme a la presente invención, el catalizador RuCl(*p*-cimeno)[(S,S)-Ts-DPEN], que se forma antes del contacto con la mezcla de reacción, es particularmente preferido para obtener un compuesto de fórmula (I).

Conforme a la presente invención, la reducción asimétrica que permite obtener estereoselectivamente un compuesto de fórmula (I) se lleva a cabo, por ejemplo, por agitación de la cetona de fórmula (II) en una mezcla de ácido fórmico y TEA en presencia de los catalizadores de fórmula (III) o (IV), y posiblemente en presencia de un codisolvente seleccionado de THF, MeCN y EtOAc, preferiblemente MeCN, a temperaturas que pueden oscilar desde 0°C a 100 °C, preferiblemente desde 25 °C a 50 °C, durante periodos de tiempo seleccionados adecuadamente por una persona experta en la técnica, basados en la cantidad y tipología del catalizador seleccionado, basada en la concentración del sustrato, y basado en las cantidades relativas de ácido fórmico y base, por ejemplo TEA.

En un aspecto de la presente invención, la reducción asimétrica que permite obtener estereoselectivamente un compuesto de fórmula (I) se lleva a cabo, por ejemplo, por mezclado de un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI) o (VII) en presencia de ácido fórmico y TEA, a una temperatura comprendida entre 25 °C y 30 °C, o como se describe en J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 7562-7563 o en J. Org. Chem., 1999, 64, 2186-2187, para dar un catalizador de fórmula (III) o (IV) respectivamente. Una cetona de fórmula (II) y posiblemente un codisolvente seleccionado de THF, MeCN y EtOAc, preferiblemente MeCN, se añade a la solución del catalizador de fórmula (III) o (IV) preparado como se ha indicado arriba, y la mezcla se agita a una temperatura comprendida entre 28 °C y 30 °C, durante periodos de tiempo que pueden ser establecidos fácilmente por una persona experta en la técnica dependiendo de la cantidad y tipología del catalizador, de la concentración del sustrato, y de las cantidades relativas de ácido fórmico y TEA, para obtener el compuesto de fórmula (I).

Conforme al proceso de la presente invención, la reducción asimétrica que permite obtener, estereoselectivamente, un compuesto de fórmula (I) se lleva a cabo también por reacción del compuesto de fórmula (II) con una fuente de hidrógeno, tal como formiato de sodio, ácido fórmico o TEAF, en presencia de los catalizadores de fórmula (III) o (IV), en un sistema bifásico líquido/líquido (tal como diclorometano/agua) o sólido/líquido (tal como un catalizador heterogéneo en agua), opcionalmente en presencia de un agente de transferencia de fase, y por reacción de la mezcla a una temperatura comprendida entre 0°C y 100 °C, durante periodos de tiempo que pueden ser establecidos fácilmente por una persona experta en la técnica dependiendo de la cantidad y tipología del catalizador, y del medio de reacción.

Un objeto adicional de la presente invención es preparar un compuesto de fórmula (I) en la cual X es SO₂ y R₄ es hidrógeno por oxidación de un compuesto de fórmula (I) en la cual X es S y R₄ es hidrógeno, como se ha obtenido arriba. La oxidación de un compuesto de fórmula (I) en la cual X es S y R₄ es hidrógeno para dar otro compuesto de fórmula (I) en la cual X es SO₂ y R₄ es hidrógeno se lleva a cabo por procedimientos conocidos para una persona experta en dicha técnica; por ejemplo, como se describe en Blacklock et al., J. Org. Chem., 1993, 58 1672-1679 o en EP 2128161.

En un aspecto adicional, la presente invención incluye un proceso para la preparación de dorzolamida, que incluye preparar un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito arriba, y convertir el mismo en dorzolamida y opcionalmente en la sala hidroclicuro de la misma. Un compuesto de fórmula (I) se puede convertir en dorzolamida por métodos conocidos en la técnica como se describen, por ejemplo, en Blacklock et al., J. Org. Chem., 1993, 58, 1672-1679 o en EP617037.

Los compuestos de partida de fórmulas (II), (III), (IV), (V), (VI) y (VII) están disponibles comercialmente y se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica.

La presente invención puede explicarse adicionalmente por medio de los ejemplos que siguen.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Síntesis de 4H-tieno[2,3-b]tiopiran-4-ol, 5,6-dihidro-6-metil-7,7-dióxido, (4S-trans); compuesto de fórmula (I) donde R₄ = H y X = SO₂

Se agitaron dímero de (*p*-cimeno)-rutenio-cloruro (17,8 mg, 0,03 mmol) y (S,S)-TsDPEN (25,4 mg, 0,07 mmol) en una mezcla ácido fórmico: trietilamina (3,69 g, ratio molar 5:2) bajo nitrógeno a 28 °C durante 20 min. Se añadió luego la cetona (6S)-5,6-dihidro-6-metil-4H-tieno[2,3-b]tiopiran-4-ona-7,7-dióxido (1,0 g, 4,6 mmol, ee 92) en forma sólida, y a mezcla se dejó en agitación durante 14 horas a 28 °C. La mezcla de reacción se filtró luego sobre sílice y el panel se lavó con acetato de etilo (50 mL). La fase orgánica se lavó con más agua desmineralizada (24,6 mL) y se separó la fase acuosa. Las bases orgánicas reunidas se concentraron luego a vacío y se secaron por destilación azeotrópica con tolueno para producir 4H-tieno[2,3-b]tiopiran-4-ol, 5,6-dihidro-6-metil-7,7-dióxido, (4S-trans) como una mezcla de diastereoisómeros *trans*: *cis* igual a 92,6:7,4 (0,8 g, pureza 93,1%, rendimiento 74%, ee 99,8).
 δ H(400 MHz; CDCl₃) 7,6 (1H, d, Ar), 7,1 (1H, d, Ar), 4,9 (1H, m, C₄-H), 3,8 (1H, m, C₆-H), 2,6 (1H, m, C₅-H), 2,4 (1H, m, C₅-H), 2,1-1,9 (1H, b, OH), 1,5 (3H, d, C₆-CH₃).

Ejemplo 2: Síntesis de 4H-tieno[2,3-b]tiopiran-4-ol, 5,6-dihidro-6-metil-7,7-dióxido, 4S-trans); compuesto de fórmula (I) donde R₄ = H y X = SO₂

El complejo RuCl(*p*-cimeno) [(S,S)-Ts-DPEN] (5,9 mg, 0,009 mmol) se agitó en una mezcla ácido fórmico: trietilamina (2,33 g, ratio molar 5:2) bajo nitrógeno a 28 °C. Se añadió luego la cetona (6S) 5,6-dihidro-6-metil-4H-tieno[2,3-

b]tiopiran-4-ona-7,7-dióxido (1,0 g, 4,6 mmol, ee 98,7) como un sólido, y la mezcla se dejó en agitación durante 2 días a 28 °C. Se añadió a la mezcla agua desmineralizada (7,4 mL) y se dejó que la temperatura descendiera a 20 °C. Después de 1,5 horas a 20 °C, la mezcla heterogénea se filtró y el precipitado se lavó con agua desmineralizada (1,8 g)

para obtener 4H-tieno[2,3-b]tiopiran-4-ol-5,6-dihidro-6-metil-7,7-dióxido (4*S-trans*)-(9Cl) como una mezcla de diastereoisómeros *trans*: *cis* igual a 99:1 (0,5 g, pureza 96,4%, ee 99,9).

δ H(400 MHz; CDCl₃) 7,6 (1H, d, Ar), 7,1 (1H, d, Ar), 4,9 (1H, m, C₄-H), 3,8 (1H, m, C₆-H), 2,6 (1H, m, C₅-H), 2,4 (1H, m, C₅-H), 2,1-1,9 (1H, b, OH), 1,5 (3H, d, C₆-CH₃).

Ejemplo 3: Síntesis de 4H-tieno[2,3-b]tiopiran-4-ol, 5,6-dihidro-6-metil-7,7-dióxido, 4*S-trans*); compuesto de fórmula (I) donde R₄ = H y X = SO₂

El catalizador RuCl(*p*-cimeno) [(S,S)-Ts-DPEN] (0,49 g, 0,78 mmol) y acetonitrilo (100,0 g) se añadieron a una mezcla de (6*S*)-5,6-dihidro-6-metil-4H-tieno[2,3-b]tiopiran-4-ona-7,7-dióxido (100,0 g, 96,5%, 146 mmol, 90,6 e e) en ácido fórmico: trietilamina (100,0 g, ratio molar 5:2) bajo nitrógeno a 28 °C. Después de 18 horas de agitación y adición de carbono decolorante (4,0 g), la mezcla se agitó durante una hora y se filtró luego. La solución filtrada se añadió a agua desmineralizada (600 mL) a 20 °C. La mezcla se concentró luego a vacío, se enfrió a 10 °C y el precipitado se filtró luego y se lavó con agua desmineralizada (2 × 80 mL) para dar 4H-tieno[2,3-b]tiopiran-4-ol-5,6-dihidro-6-metil-7,7-dióxido (4*S-trans*) como una mezcla de diastereoisómeros *trans*: *cis* igual a 99:1 (86,9 g, pureza 96,9%, rendimiento 86%, ee 99,9).

δ H(400 MHz; CDCl₃) 7,6 (1H, d, Ar), 7,1 (1H, d, Ar), 4,9 (1H, m, C₄-H), 3,8 (1H, m, C₆-H), 2,6 (1H, m, C₅-H), 2,4 (1H, m, C₅-H), 2,1-1,9 (1H, b, OH), 1,5 (3H, d, C₆-CH₃).

Ejemplo 4: Síntesis de 4H-tieno[2,3-b]tiopiran-4-ol, 5,6-dihidro-6-metil-, (4*S*,6*S*); compuesto de fórmula (I) donde R₄ = H y X = SO₂

Se agitaron dímero de (*p*-cimeno)-rutenio-cloruro (16,6 mg, 0,03 mmol) y (S,S)-TsDPEN (19,9 mg, 0,05 mmol) en una mezcla ácido fórmico/trietilamina (4,7 g, ratio molar 5:2) bajo nitrógeno a 28 °C durante 20 min. Se añadió luego la cetona (6*S*)-5,6-dihidro-6-metil-4H-tieno[2,3-b]tiopiran-4-ona (1,0 g, 5,4 mmol, ee 97) como un sólido, y la mezcla se dejó en agitación durante 4 días a 28 °C y durante 7 horas a 50 °C. Se añadieron luego agua desmineralizada e IPAC y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo 2 veces con IPAC, y las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua desmineralizada. La fase orgánica (47,8 g) se concentró a vacío en un evaporador rotativo, para obtener 4H-tieno[2,3-b]tiopiran-4-ol, 5,6-dihidro-6-metil-, (6*S*) como una mezcla de diastereoisómeros *trans*: *cis* igual a 57,6:42,4 (0,98 g, pureza GC 74,3%, rendimiento 72%).

Ejemplo 5: Síntesis de (4*S*, 6*S*)-4-hidroxi-6-metil-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-b]tiopiran-2-sulfonamida; compuesto de fórmula (I) donde R₄ = SO₂NH₂ y X = S

Una solución de catalizador RuCl(*p*-cimeno)[(S,S)-Fs-DPEN] (27,4 mg, 0,0385 mmol) en TEAF (1,5 g, ratio molar 5:2) se añadió a una mezcla de (6*S*)-5,6-dihidro-6-metil-4H-tieno[2,3-b]tiopiran-4-ona-2-sulfonamida (1,0 g, 3,80 mmol) en ácido fórmico: trietilamina (2,16 g, ratio molar 5:) bajo nitrógeno a 28 °C. Después de 16 horas, se añadió a la mezcla una solución compuesta de RuCl(*p*-cimeno)[(S,S)-Fs-DPEN] (27,5 mg, 0,0386 mmol) en acetonitrilo (1,2 g). Después de 5 días de agitación a 28 °C, se añadió agua desmineralizada (10,7 g) a la mezcla de reactivos y la temperatura se redujo a 10 °C. Se filtró al sólido para obtener (6*S*)-4-hidroxi-6-metil-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-b]tiopiran-2-sulfonamida como una mezcla de diastereoisómeros *trans*: *cis* igual a 61,7:38,3 (0,32 g, rendimiento 32 %).

Ejemplo 6: Síntesis de 4H-tieno[2,3-b]tiopiran-2-sulfonamida, 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-metil-, 7,7-dióxido, 4*S-trans*); compuesto de fórmula (I) donde R₄ = SO₂NH₂ y X = SO₂

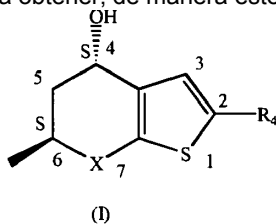
El catalizador RuCl(*p*-cimeno) [(S,S)-Ts-DPEN] (22 mg, 0,0346 mmol) y acetonitrilo (0,7 g) se añadieron a una mezcla de (6*S*)-4H-tieno[2,3-b]tiopiran-2-sulfonamida, 5,6-dihidro-6-metil-4-oxo, 7,7-dióxido (0,5 g, 1,69 mmol) en ácido fórmico: trietilamina (1,6 g, ratio molar 5:2) bajo nitrógeno a 28 °C. La conversión completa en el producto de reducción se consiguió después de 4,5 horas. Se añadieron luego a la mezcla agua desmineralizada (2,67 g) y acetato de isopropilo (8,7 g) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo ulteriormente con diclorometano (10,7 g) y se separaron las fases. Las fases orgánicas reunidas se concentraron en un evaporador rotativo a vacío y se secaron por destilación azeotrópica con tolueno para proporcionar 4H-tieno[2,3-b]tiopiran-2-sulfonamida, 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-metil-7,7-dióxido, (4*S-trans*)-(9Cl) como una mezcla de diastereoisómeros *trans*: *cis* igual a 93:7 (0,41 g, rendimiento 81%, ee 100).

ee 100).

4*S-trans*: δ H (ppm) (400 MHz; DMSO) 8,0 (2H, bs, SO₂NH₂), 7,5 (1H, s, CH), 4,8 (1H, m, CH), 3,8 (1H, m, CH), 2,4 (1H, m, CH₂), 2,3 (1H, m, CH₂), 1,35 (3H, d, J = 7 Hz, CH₃), 4*S-cis*: δ H (ppm) (400 MHz, DMSO) 8,0 (2H, bs, SO₂NH₂), 7,5 (1H, s, CH), 6,1 (1H, bs, OH), 4,8 (1H, m, CH), 3,8 (1H, m, CH), 2,4 (1H, m, CH₂) 2,1 (1H, m, CH₂), 1,3 (3H, d, J = 7 Hz, CH₃).

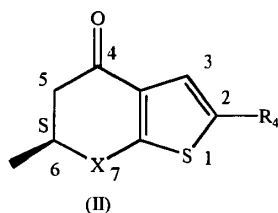
REIVINDICACIONES

1. Un proceso de reducción para obtener, de manera estereoselectiva, un compuesto de fórmula (I)



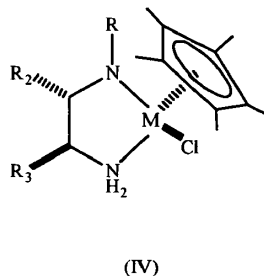
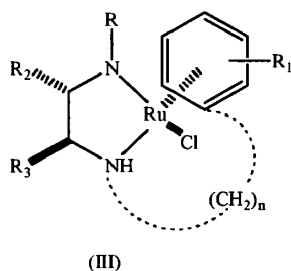
5

en la cual X es S o SO₂ y R₄ es hidrógeno o SO₂MH₂; **caracterizándose** dicho proceso **por** hidrogenación de transferencia catalítica asimétrica de un compuesto de fórmula (II)



10

en la cual X y R₄ son como se define arriba, utilizando ácido fórmico, una sal del mismo, tal como formiato de sodio, amonio o trietilamonio, o un alcohol C₁-C₃ como fuente de hidrógeno, trabajando en presencia de una base y de un catalizador de fórmula (III) o (IV)



15

en las cuales la línea curva de trazos representa un enlace simple opcional que existe cuando n no es cero; R es SO₂C₆H₄-p-CH₃, SO₂CH₃ o SO₂C₆F₅; R₁ está ausente, o es 1-CH₃-4-CH(CH₃)₂, 1,3,5-(CH₃)₃ o 1,3,4,5,6-(CH₃)₆; R₂ y R₃ son ambos un grupo fenilo insustituido o R₂ y R₃, considerados juntos, son un grupo -(CH₂)₄; n es un número de cero a 3; y M es rodio (Rh) o iridio (Ir).

20

2. Un proceso conforme a la reivindicación 1, en el cual X es SO₂.

3. Un proceso conforme a reivindicación 1 ó 2, en el cual la fuente de hidrógeno es ácido fórmico o una sal del mismo, tal como formiato de sodio, amonio o trietilamonio.

25

4. Un proceso conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el cual la reducción tiene lugar en presencia de una base seleccionada de trietilamina, amoniaco, un hidróxido alcalino, un hidróxido alcalinotérreo, metilato de sodio, metilato de potasio, ter-butóxido de sodio y ter-butóxido de potasio.

30

5. Un proceso conforme a la reivindicación 4, en el cual la base es trietilamina.

6. Un proceso conforme a la reivindicación 5, en el cual el codisolvente es acetonitrilo.

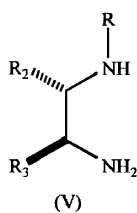
7. Un proceso conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el cual la reducción tiene lugar en presencia de un catalizador de fórmula (III) como se define en la reivindicación 1.

35

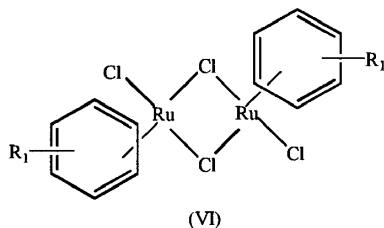
8. Un proceso conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el cual la reducción tiene lugar en presencia de un catalizador de fórmula (IV) como se define en la reivindicación 1.

40

9. Un proceso conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el cual un catalizador de fórmula (III), como se define en la reivindicación 1 y en el cual n es igual a cero, se prepara *in situ* por reacción de un compuesto de fórmula (V)



en la cual R, R₂ y R₃ son como se define en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (VI)

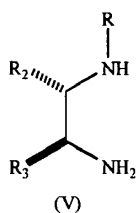


5 en la cual R₁ es como se define en la reivindicación 1.

10. Un proceso conforme a la invención 9, en el cual, en un compuesto de fórmula (V), R es SO₂C₆H₄-p-CH₃, y R₂ y R₃ son ambos un grupo fenilo insustituido.

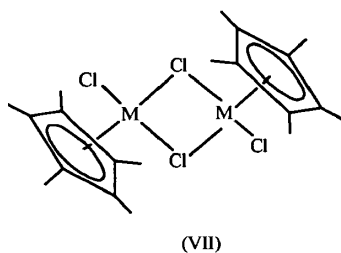
10 11. Un proceso conforme a la reivindicación 10, en el cual, en un compuesto de fórmula (VI), R₁ es 1-CH₃-4-CH(CH₃)₂.

12. Un proceso conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el cual un catalizador de fórmula (IV), como se define en la reivindicación 1, se prepara *in situ* por reacción de un compuesto de fórmula (V)



15

en la cual R, R₂ y R₃ son como se define en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (VII)



20

en la cual M es rodio (Rh) o iridio (Ir).

13. Un proceso conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el cual el catalizador de fórmula (III) o (IV), como se define en la reivindicación 1, se forma antes del contacto con la mezcla de reacción.

25

14. Un proceso conforme a la reivindicación 13, en el cual el catalizador es RuCl(p-cimeno)[(S,S)-Ts-DPEN].

15. Un proceso conforme a la reivindicación 1, que comprende adicionalmente la transformación del compuesto de fórmula (I), como se define en la reivindicación 1, en dorzolamida o en la sal hidrocloreto de la misma.

30

16. Un proceso conforme a reivindicación 1, en el cual el compuesto de fórmula (I), como se define en la reivindicación 1, se obtiene con un rendimiento de al menos 90% comparado con el diastereoisómero *cis*-(4R,6S).