



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 331 162**

51 Int. Cl.:  
**C07D 495/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07728156 .6**

96 Fecha de presentación : **16.04.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2010544**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.01.2009**

54 Título: **Proceso para la preparación de dorzolamida.**

30 Prioridad: **21.04.2006 EP 06112883**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**22.12.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**22.12.2009**

73 Titular/es: **ZaCh System S.p.A.**  
**Via Lillo del Duca, 10**  
**20091 Bresso, Milano, IT**

72 Inventor/es: **Maragni, Paolo;**  
**Michieletto, Ivan y**  
**Cotarca, Livius**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 331 162 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).

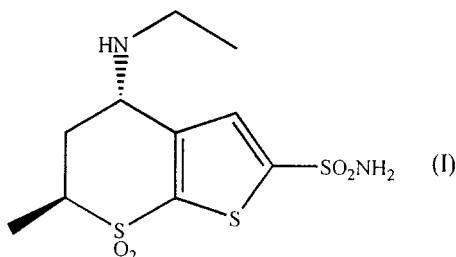
## DESCRIPCIÓN

Proceso para la preparación de dorzolamida.

5 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de (4S, 6S)-4-(etilamino)-5,6-dihidro-6-metil-4H-tieno[2,3-b]tiopiran-2-sulfonamida-7,7-dióxido (en adelante se denominará dorzolamida) de fórmula (I)

10

15



20

El monoclóhidrato de dorzolamida es un producto farmacéutico comercial, útil para el tratamiento de la presión intraocular elevada en pacientes con hipertensión ocular o glaucoma de ángulo abierto.

El clorhidrato de dorzolamida se dio a conocer por primera vez en la patente europea EP 296879.

25

30

De acuerdo con esta patente, la dorzolamida se puede preparar siguiendo un proceso multietapa, que comprende la separación cromatográfica del *trans*-diastereómero racémico (4S,6S; 4R,6R)-4-(etilamino)-5,6-dihidro-6-metil-4H-tieno[2,3-b]tiopiran-2-sulfonamida-7,7-dióxido (*trans* racemato de dorzolamida) del *cis*-diastereómero racémico (*cis* racemato de dorzolamida) no deseado, la resolución del *trans* racemato de dorzolamida por formación de sales diastereoméricas con ácido (-) di-p-toluil-L-tartárico ópticamente activo, el aislamiento de la sal di-p-toluil-L-tartrato de dorzolamida (tartrato de dorzolamida), la posterior fase de purificación de la sal mediante recristalizaciones, la liberación de la dorzolamida con NaHCO<sub>3</sub> acuoso y la extracción final de dorzolamida con acetato de etilo.

35

40

Es bien sabido que la resolución de mezclas racémicas vía formación de la sal diastereomérica es una de las técnicas industriales usadas más habitualmente. También es sabido que además del ácido tartárico y sus derivados, como p. ej. el ácido di-toluil-tartárico, se pueden usar alternativamente otros ácidos ópticamente activos, como ácido málico, ácido mandélico y sus derivados, ácido  $\alpha$ -metoxifenilacético, ácido  $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -trifluorometil-fenilacético, ácido 1-canfor-10-sulfónico y sus derivados, para resolver compuestos racémicos que contienen un grupo amino en su estructura. Por consiguiente, un experto en la materia podría seleccionar uno de los agentes de resolución listados antes, esperando obtener resultados similares a los obtenidos con el ácido di-p-toluil-L-tartárico.

45

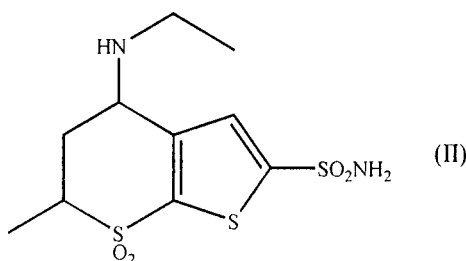
Ahora se ha encontrado inesperadamente que el uso del ácido (1S)-(+)-10canforsulfónico en lugar del ácido di-p-toluil-L-tartárico como agente de resolución del *trans* racemato de dorzolamida, no sólo permite obtener mejores resultados en términos de pureza enantiomérica de la sal correspondiente, sino que permite reducir también considerablemente la cantidad de *cis* racemato de dorzolamida no deseado, que está presente como impureza en el *trans* racemato de dorzolamida.

50

Por consiguiente, un primer objeto de la presente invención es un proceso para la resolución del racémico *trans* ( $\pm$ ) (4S,6S;4R,6R)-4-(etilamino)-5,6-dihidro-6-metil-4H-tieno-[2,3-b]tiopiran-2-sulfon-amida-7,7-dióxido (*trans* racemato de dorzolamida), de fórmula (II)

55

60

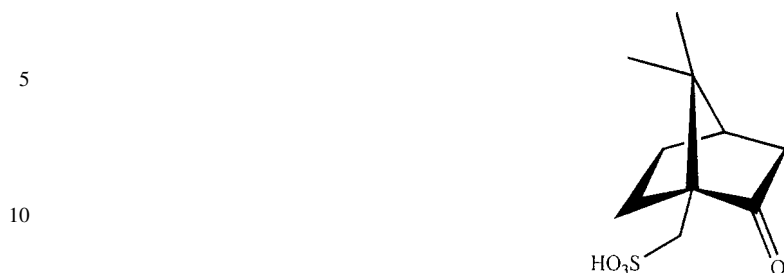


65

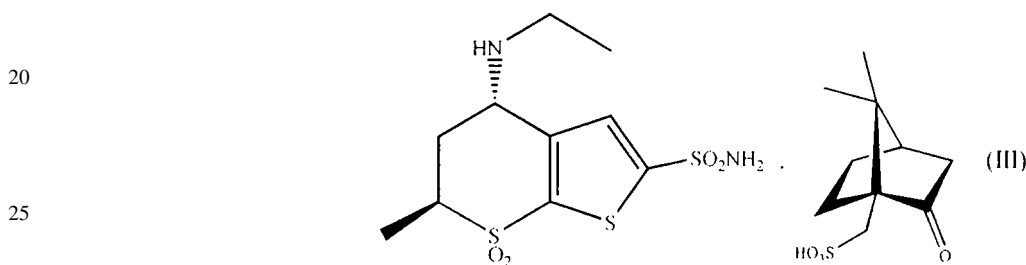
caracterizado por:

## ES 2 331 162 T3

a) la reacción de dicho racemato con el ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico de fórmula



b) la obtención del enantiómero (4S,6S) por precipitación selectiva y recuperación de la sal del ácido canforsulfónico de este compuesto (canforsulfonato de dorzolamida) de fórmula (III)



y

c) neutralización del canforsulfonato de dorzolamida de fórmula (III) para obtener el compuesto de fórmula (I).

35 El agente de resolución ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico está disponible comercialmente o se puede preparar por métodos conocidos en la técnica.

40 La etapa de resolución se puede realizar por reacción del *trans* racemato de dorzolamida con ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico en un solvente capaz de disolver los dos reactivos anteriores y precipitación selectiva de la sal de ácido canforsulfónico del enantiómero (4S, 6S) correspondiente (canforsulfonato de dorzolamida). Los ejemplos de solventes apropiados incluyen alcoholes inferiores como metanol, etanol y 2-propanol, y mezclas de uno de estos alcoholes con agua. Los solventes preferidos son 2-propanol y mezclas 2-propanol/agua.

45 La temperatura de reacción se puede encontrar entre aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 82°C.

Después, el canforsulfonato de dorzolamida se puede recoger en estado sólido como sustancia cristalina usando técnicas convencionales como, por ejemplo, filtración al vacío.

50 Si se desea, el canforsulfonato de dorzolamida se puede someter a una nueva purificación para favorecer el enriquecimiento enantiomérico del enantiómero obtenido y para mejorar su perfil de pureza global. En un ejemplo, el canforsulfonato de dorzolamida se puede recrystallizar a partir de solventes orgánicos apropiados, que incluyen solventes alcohólicos como metanol, etanol, 2-propanol y mezclas de estos alcoholes con agua. Los solventes preferidos son 2-propanol y mezclas 2-propanol/agua.

55 El canforsulfonato de dorzolamida se neutraliza para recuperar la base libre del enantiómero (4S, 6S), es decir, la dorzolamida. Dicha neutralización se puede llevar a cabo por reacción de la sal con un agente alcalino apropiado, usando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el canforsulfonato de dorzolamida se puede tratar con una base acuosa como hidróxido sódico o potásico o carbonato potásico. La dorzolamina se puede obtener directamente a través de la extracción del medio alcalino que contiene dorzolamida con solventes orgánicos apropiados no miscibles en agua, como por ejemplo, acetato de etilo.

Si se desea, la dorzolamida se puede seguir transformando hasta la correspondiente sal clorhidrato siguiendo técnicas convencionales, por ejemplo siguiendo el procedimiento descrito en la EP 296879.

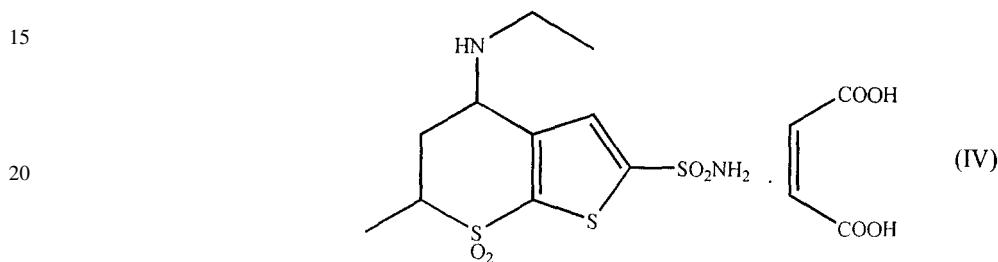
65 El *trans* racemato de dorzolamida de fórmula (II) se puede obtener a partir de la mezcla diastereomérica cruda de los *trans*- y *cis*-racematos de dorzolamida por separación cromatográfica según procedimientos bien conocidos en la técnica o por cristalización selectiva. La separación por cristalización selectiva se puede realizar, por ejemplo, por

## ES 2 331 162 T3

reacción de la mezcla diastereomérica cruda de los *trans* y *cis* racematos de dorzolamida con ácido maleico de la fórmula



obteniendo así el *trans* racemato por aislamiento de la sal maleato del *trans* racemato de dorzolamida de fórmula (IV)



25 y neutralizando dicha sal de fórmula (IV) para obtener el *trans* racemato de dorzolamida de fórmula (II).

La etapa de separación se puede llevar a cabo mezclando la mezcla diastereomérica cruda de los *trans* y *cis* racematos de dorzolamida anteriores con ácido maleico en un solvente orgánico apropiado, como por ejemplo acetona o una mezcla acetona/acetato de etilo. Se prefiere la acetona. La sal de maleato se puede aislar luego mediante filtración.

La preparación de la mezcla diastereomérica cruda de los *trans* y *cis* racematos de dorzolamida anteriores se puede realizar, por ejemplo, siguiendo el procedimiento descrito en la EP 296879.

El ácido maleico está disponible comercialmente o se puede preparar por métodos bien conocidos en la técnica.

Otro aspecto de la invención se refiere a la sal del ácido canforsulfónico de (4*S*,6*S*)-4-(etilamino)-5,6-dihidro-6-metil-4*H*-tieno[2,3-*b*]tiopiran-2-sulfonamida-7,7-dióxido (canforsulfonato de dorzolamida) de fórmula (III) y su uso en la preparación de monohidrato de dorzolamida.

Según la presente invención, la denotación (R) y (S) indica la estereoconfiguración y la denotación (+) y (-) indica la actividad óptica de los compuestos de la presente invención.

Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención, sin limitarla.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

Preparación de ( $\pm$ )-*trans*-(4*S*,6*S*;4*R*,6*R*)-4-(etilamino)-5,6-dihidro-6-metil-4*H*-tieno[2,3-*b*]tiopiran-2-sulfonamida-7,7-dióxido, maleato de fórmula (IV) (*trans* racemato de dorzolamida, sal maleato)

El racémico crudo 4-(etilamino)-5,6-dihidro-6-metil-4*H*-tieno[2,3-*b*]tiopiran-2-sulfonamida-7,7-dióxido (18,9 g; correspondiente a 34,37 mmol de una mezcla de diastereómeros 80/20 *trans/cis*) se disolvió en acetona (70 mL) a 50°C. Después se añadió una solución de ácido maleico (4,03 g) en acetona (18 mL) a lo largo de 20 minutos. La suspensión así obtenida se agitó a 50°C durante 1 hora y después se enfrió a 20°C durante 3 horas. El sólido resultante se aisló por filtración al vacío lavando con acetona (20 mL) y después se secó en horno de vacío a 50°C obteniéndose el compuesto del título (12,4 g; relación *trans/cis*  $\geq$  95/5) como un sólido blanco.

#### Ejemplo 2

Preparación de (4*S*,6*S*)-4-(etilamino)-5,6-dihidro-6-metil-4*H*-tieno[2,3-*b*]tio-piran-2-sulfonamida-7,7-dióxido, (1*S*)-(+)-10-canforsulfonato de fórmula (III) (canforsulfonato de dorzolamida)

Se disolvió *trans* racemato de dorzolamidada de fórmula (II) (9,2 g) y ácido (1*S*)-(+)-10-canforsulfónico (2,9 g) en una mezcla de 2-propanol/agua (aproximadamente 88/12 p/p) (711 g). La solución así obtenida se destiló a presión normal hasta un volumen final de 550 mL y se enfrió a 20°C. La suspensión resultante se agitó a 20°C a lo largo de 7 horas. El sólido se aisló por filtración al vacío lavando con 2-propanol (2 x 10 mL) y después se secó en horno de

## ES 2 331 162 T3

vacío a 50°C para obtener canforsulfonato de dorzolamida (1ª cosecha) (5 g). Este compuesto (5 g) se disolvió en una mezcla de 2-propanol (247 g) y agua (75 g) calentando a reflujo. La solución así obtenida se destiló a presión normal, recogiendo aproximadamente 225 g de mezcla azeotrópica 2-propanol/agua. Una cantidad adicional de 2-propanol (210 g) se cargó en el reactor y la solución se destiló a presión normal hasta un volumen final de 110-120 mL. La suspensión resultante se agitó a reflujo durante 2 horas adicionales y después se enfrió a 20°C durante 7 horas. El sólido resultante se aisló por filtración al vacío lavando con 2-propanol (2 x 20 mL) y después se secó en horno de vacío a 50°C obteniéndose el compuesto del título (4,9 g; >99% e.e.) como un sólido blanco.

### Ejemplo 3

*Preparación de (4S,6S)-4-(etilamino)-5,6-dihidro-6-metil-4H-tieno[2,3-b]tio-piran-2-sulfonamida-7,7-dióxido, (-)-di-p-toluil-L-tartrato (tartrato de dorzolamida)*

Se disolvió *trans* racemato de dorzolamida de fórmula (II) (0,8 g) y ácido (-)-di-p-toluil-L-tartárico (0,22 g) en 2-propanol a reflujo (45 mL). La solución así obtenida se destiló a presión normal hasta un volumen final de 20 mL. La suspensión resultante se agitó a temperatura de reflujo durante otras 2 horas y después se enfrió a 20°C durante 7 horas. El sólido se aisló por filtración al vacío lavando con 2-propanol (4 mL) y después secando en horno de vacío a 40°C obteniéndose tartrato de dorzolamida (1ª cosecha) (0,626 g). Este compuesto (0,601 g) se disolvió en 2-propanol a reflujo y la solución se destiló a presión normal hasta un volumen final de 18 mL. La suspensión resultante se enfrió a 20°C durante 7 horas. El sólido se aisló por filtración al vacío lavando con 2-propanol (4 mL) y después se secó en horno de vacío a 40°C obteniéndose tartrato de dorzolamida (2ª cosecha) (0,49 g). Este compuesto se sometió a una nueva recristalización siguiendo el último procedimiento (la solución se destiló a presión normal hasta un volumen final de 15 mL). El sólido resultante se aisló por filtración al vacío, después se secó en horno de vacío a 50°C obteniéndose el compuesto del título (0,379 g; 85-87% e.e.) como un sólido blanco.

### Ejemplo 4

Se ha realizado un ensayo experimental para comparar la pureza enantiomérica medida como exceso enantiomérico (% e.e.) de tartrato de dorzolamida y canforsulfonato de dorzolamida obtenidos por reacción del *trans* racemato de dorzolamida con ácido (-) di-p-toluil-L-tartárico y ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico respectivamente.

Todo el experimento de cristalización se ha realizado usando 2-propanol o una mezcla de 2-propanol/agua como solvente, siguiendo el procedimiento descrito en los Ejemplos 2 y 3. Los resultados obtenidos se presentan abajo en la Tabla 1.

TABLA 1

Compuesto	% e.e. (*)
<i>trans</i> racemato de dorzolamida	0
Tartrato de dorzolamida	56,7 (1ª cristalización)
	72,2 (2ª cristalización)
	85,7-87,4 (3ª cristalización)
Canforsulfonato de dorzolamida	99,2 (1ª cristalización)
	>99,9 (2ª cristalización)

$$(*) : \% \text{ e.e.} = \frac{(A_{S,S} - A_{R,R})}{(A_{S,S} + A_{R,R})} \cdot 100 \quad (A = \text{Área determinada por análisis HPLC})$$

## ES 2 331 162 T3

Los datos tabulados arriba muestran claramente que sorprendentemente se obtiene una pureza enantiomérica superior cuando se usa ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico en lugar de ácido (-) di-p-toluil-L-tartárico como agente de resolución.

### 5 Ejemplo 5

Se ha realizado un ensayo experimental para determinar la cantidad de *cis*-diastereómero, expresado como % relación de áreas de HPLC, aún presente como impureza residual en *trans* racemato de dorzolamida, tartrato de dorzolamida y canforsulfonato de dorzolamida obtenido por reacción de *trans* racemato de dorzolamida con ácido (-)-di-p-toluil-L-tartárico y ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico respectivamente.

Todo el experimento de cristalización se ha realizado usando 2-propanol o una mezcla de 2-propanol/agua como solvente, siguiendo el procedimiento descrito en los Ejemplos 2 y 3. Los resultados obtenidos se presentan abajo en la Tabla 2.

TABLA 2

Compuesto	% impureza <i>cis</i> -diastereómero (**)
<i>trans</i> racemato de dorzolamida	4,6-4,9
Tartrato de dorzolamida	4,3 (1 <sup>a</sup> cristalización) n.a. (2 <sup>a</sup> cristalización) 3,0 (3 <sup>a</sup> cristalización)
Canforsulfonato de dorzolamida	1,03 (1 <sup>a</sup> cristalización) 0,26 (2 <sup>a</sup> cristalización)

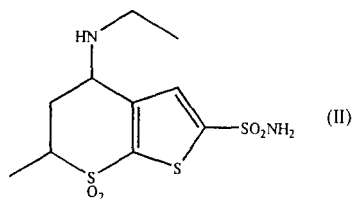
(\*\*): 
$$\% \text{ cis} = \frac{A_{cis}}{(A_{cis} + A_{trans})} \cdot 100 \text{ (A= Área determinada por análisis HPLC)}$$

Los datos tabulados arriba muestran claramente que se obtiene una reducción inesperada en la presencia de impureza *cis* cuando se usa ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico en lugar de ácido (-) di-p-toluil-L-tartárico como agente de resolución.

# ES 2 331 162 T3

## REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la resolución del racémico trans ( $\pm$ ) (4S,6S;4R,6R)-4-(etilamino)-5,6-dihidro-6-metil-4H-tieno [2,3-b]tiopiran-2-sulfonamida-7,7-dióxido trans racémico (trans racemato de dorzolamida), de fórmula (II)

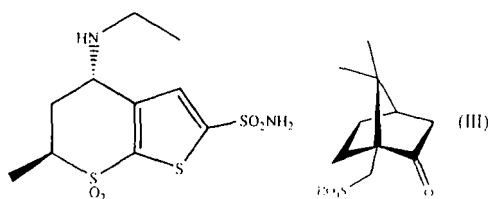


caracterizado por:

a) la reacción de dicho racemato con ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico de fórmula

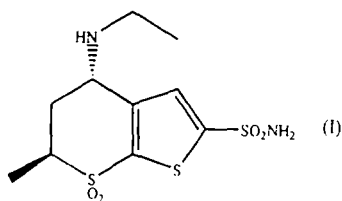


b) la obtención del enantiómero (4S,6S) por precipitación selectiva y recuperación de la sal del ácido canforsulfónico de este producto (canforsulfonato de dorzolamida) de fórmula (III)



y

c) la neutralización del canforsulfonato de dorzolamida de fórmula (III) para obtener dorzolamida de fórmula (I)



2. Un proceso según la reivindicación 1, en el que la reacción del racemato con el ácido canforsulfónico se lleva a cabo en un solvente capaz de disolver dichos reactivos del proceso que comprenden el racemato y el ácido canforsulfónico, y la precipitación selectiva de la sal del ácido canforsulfónico del enantiómero (4S,6S) correspondiente (canforsulfonato de dorzolamida).

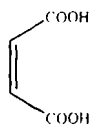
3. Un proceso según la reivindicación 2, en el que dicho solvente es una mezcla 2-propanol/agua.

4. Un proceso según la reivindicación 1, en el que después de dicho aislamiento por precipitación, el canforsulfonato de dorzolamida se somete a una nueva purificación mediante recristalización para favorecer el enriquecimiento enantiomérico del enantiómero obtenido y mejorar su perfil de pureza global.

## ES 2 331 162 T3

5. Un proceso según la reivindicación 1, en el que el *trans* racemato de dorzolamida se obtiene por reacción de la mezcla diastereomérica de los *trans* y *cis* racematos de dorzolamina con ácido maleico de fórmula

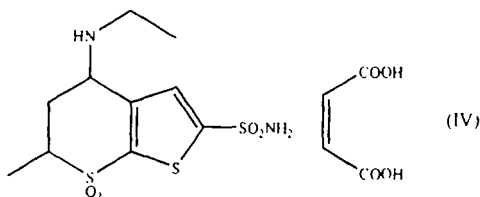
5



10

obteniendo así *trans* racemato por aislamiento de la sal maleato del *trans* racemato de dorzolamida de fórmula (IV)

15



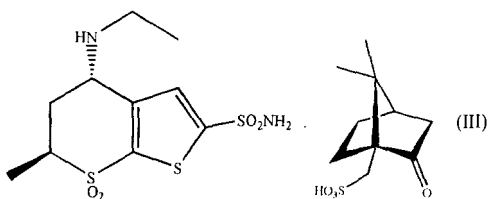
20

y neutralizando dicha sal.

25

6. La sal del ácido canforsulfónico de (4*S*,6*S*) 4-(etilamino)-5,6-dihidro-6-metil-4*H*-tieno[2,3-*b*]tiopiran-2-sulfonamida-7,7-dióxido (canforsulfonato de dorzolamida) de fórmula (III)

30



35

7. Uso de un compuesto de fórmula (III) como se define en la reivindicación 6, en la preparación de dorzolamida de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1.

40

45

50

55

60

65