

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 575 544**

51 Int. Cl.:

C07D 491/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2011 E 11195387 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016 EP 2468751**

54 Título: **Procedimientos para la preparación de 5-cloro-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol**

30 Prioridad:

24.12.2010 EP 10382354

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

29.06.2016

73 Titular/es:

**MEDICHEM, S.A. (100.0%)
Fructuós Gelabert 6-8
08970 Sant Joan Despi, Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**BOCH I LLADÓ, JORDI y
DURÁN LÓPEZ, ERNESTO**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 575 544 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

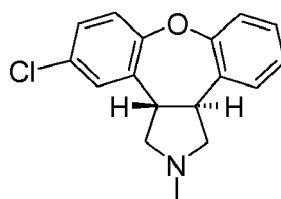
Procedimientos para la preparación de 5-cloro-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahidro-1*H*-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-*c*]pirrol

Campo técnico

Esta invención se refiere a procedimientos mejorados para la preparación de 5-cloro-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahidro-1*H*-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-*c*]pirrol.

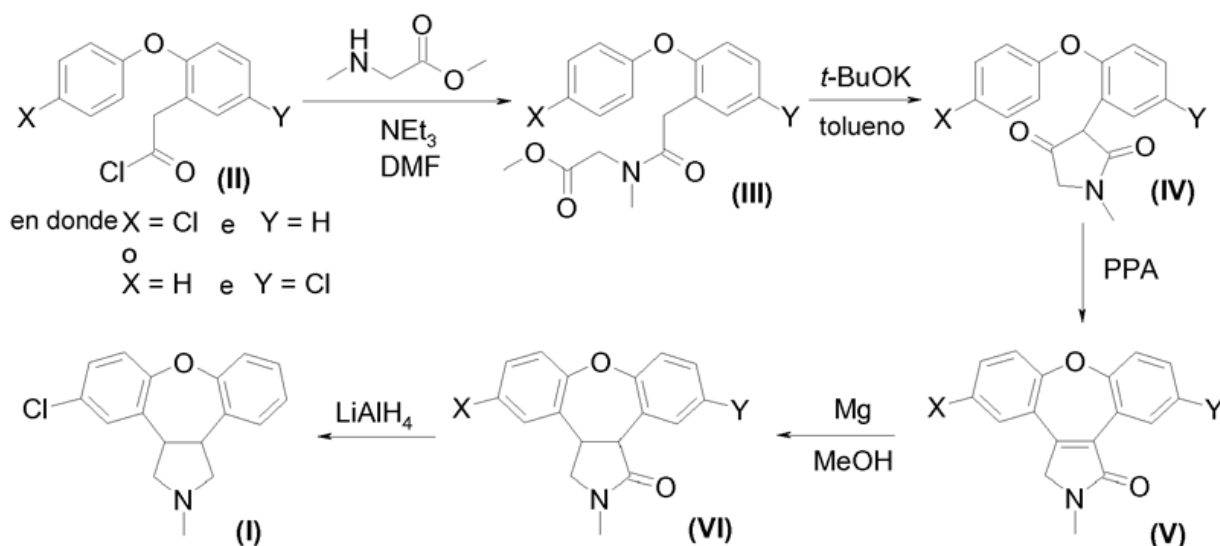
Técnica anterior

Asenapina (compuesto *trans*-(I)) es la denominación común internacional aceptada normalmente para *trans*-5-cloro-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahidro-1*H*-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-*c*]pirrol, y tiene una fórmula empírica de C₁₇H₁₆NOCl y un peso molecular de 285,77. La molécula tiene dos centros quirales pero se ha desarrollado como la mezcla racémica del isómero *trans*.

*trans*-(I)

Se sabe que la sal de ácido maleico (1:1) de asenapina es terapéuticamente útil y se comercializa para el tratamiento de esquizofrenia y episodios mixtos o maníacos agudos asociados con trastorno bipolar 1. El maleato de asenapina presenta alta afinidad y potencia para bloquear receptores de dopamina, de serotonina, α -adrenérgicos y de histamina, y no tiene actividad apreciable en receptores muscarínicos y colinérgicos. El orden de clasificación de la afinidad de receptores por maleato de asenapina revela una firma de unión a receptor humano única, caracterizada por fuertes propiedades serotoninérgicas, en comparación con otros fármacos antipsicóticos. En los Estados Unidos, el maleato de asenapina se comercializa con el nombre Saphris™. En Europa, el maleato de asenapina se comercializa con el nombre Sycrest™.

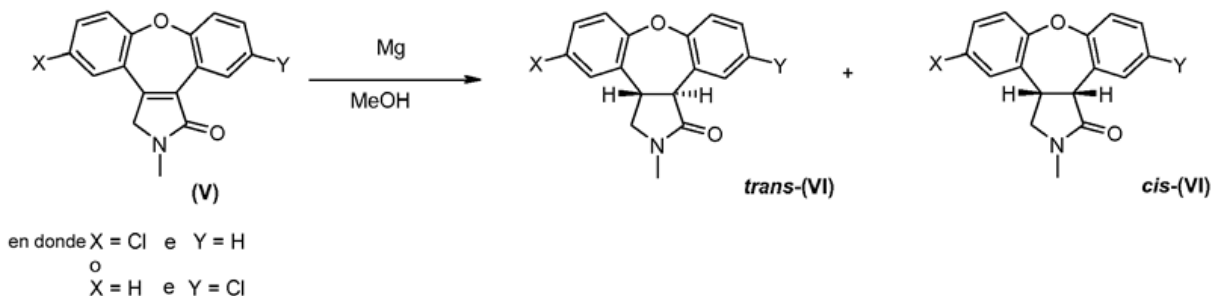
La asenapina se describió por primera vez en el ejemplo IV de la patente estadounidense n.º 4.145.434 ("la patente '434"). El procedimiento de síntesis se resumió en un diagrama de flujo en la patente '434 (véase el esquema 1), mientras que las etapas experimentales se describieron por primera vez en J. Labelled Compd. Radiopharm. 1994, 34, 845-869.



Esquema 1

Se describe que la reducción de la enamida (V) tal como se da a conocer en la patente '434 es un cuello de botella importante para el aumento de escala del procedimiento a la producción comercial (véase Org. Process Res. Dev. 2008, 12, 196-201). Esta etapa se lleva a cabo mediante una reducción con magnesio/metanol del doble enlace carbono-carbono, lo que da lugar a la formación de la *trans*-lactama *trans*-(VI) deseada y su isómero *cis*-(VI) no

5 deseado en una razón desfavorable de aproximadamente 1:4, junto con una cantidad significativa de productos secundarios (véase el esquema 2). Durante este procedimiento, se forman grandes cantidades de gas hidrógeno extremadamente inflamable debido a la reacción secundaria altamente exotérmica inevitable de magnesio con metanol. Adicionalmente, no hay control sobre la velocidad a la que tiene lugar la reacción heterogénea entre magnesio y metanol. Debido al peligro potencial del calor acumulado, un estudio calorimétrico del procedimiento original determinó que la escala de reacción máxima era de sólo aproximadamente 10 - 15 kg (véase Org. Process Res. Dev. 2008, 12, 196-201).

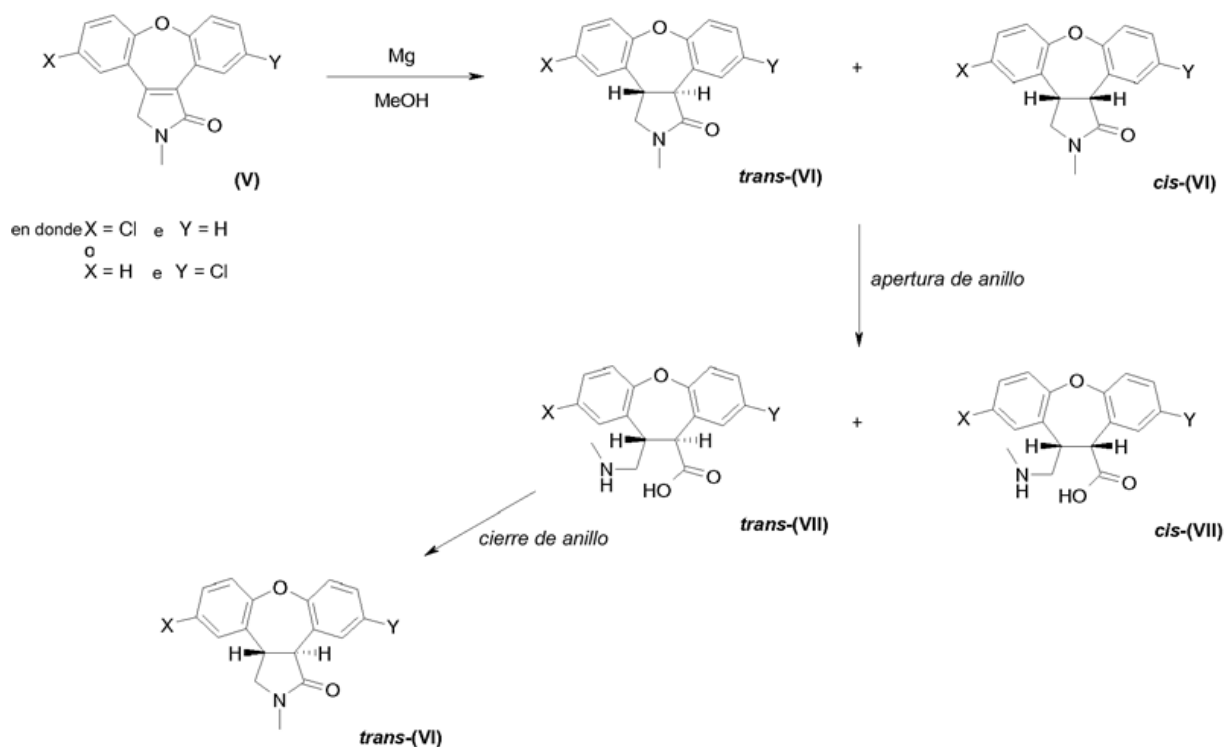


Esquema 2

10 A pesar de las desventajas del procedimiento original, Org. Process Res. Dev. 2008, 12, 196-201 describe que todos los intentos de desarrollar un procedimiento alternativo para la reducción con magnesio/metanol no fueron satisfactorios (por ejemplo, hidrogenación catalítica en presencia de una variedad de catalizadores de paladio, platino, rodio, rutenio e iridio, diferentes ligandos y disolventes a presiones que varían entre 1 y 5 bar; uso de polvo de zinc; reducción de Birch usando litio en amoníaco; uso de magnesio en combinación con alcoholes menos ácidos como etanol o propanol). Org. Process Res. Dev. 2008, 12, 196-201 da a conocer la dosificación de magnesio en porciones sobre una disolución de enamida (V) como forma para transformar el procedimiento original en un procedimiento más seguro y más eficaz, puesto que se encontró que sólo el magnesio en combinación con metanol podía reducir el doble enlace de la enamida (V). Sin embargo, este procedimiento requiere el uso de algunos equipos que no son convencionales a escala industrial, como embudos de adición de sólidos. Otra desventaja es que, a pesar de llevar a cabo la adición de magnesio en porciones, se libera una cantidad muy alta de calor tras cada adición debido a la reacción exotérmica entre magnesio y metanol (véase la figura 2 en Org. Process Res. Dev. 2008, 12, 196-201). Además, a pesar de la adición en porciones de magnesio, todavía se liberan aproximadamente dos equivalentes molares de hidrógeno de una manera no controlada debido a la reacción secundaria entre magnesio y metanol. Estas desventajas hacen que este procedimiento de reducción no sea viable para una producción industrial de asenapina debido a motivos de seguridad.

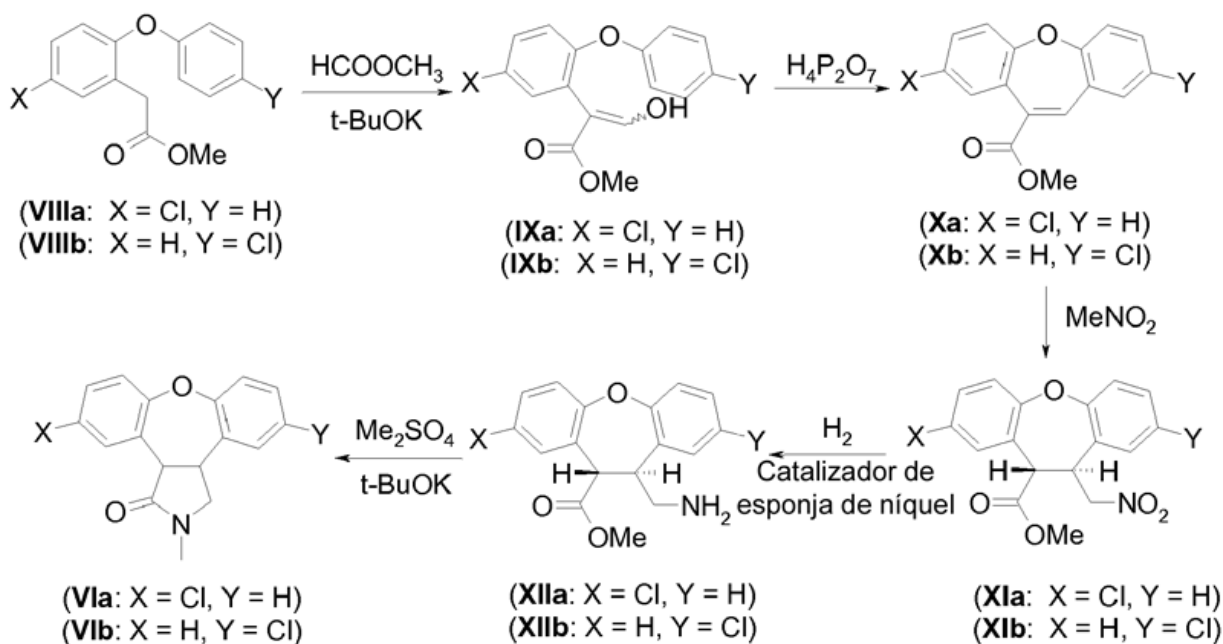
25 La patente europea EP 1710241 B1 describe que algunas de las desventajas del procedimiento descrito en la patente '434, especialmente la razón de producto *trans*-(VI)/*cis*-(VI) desfavorable, puede mejorarse mediante la isomerización parcial posterior del isómero *cis cis*-(VI) no deseado para dar el isómero *trans trans*-(VI) usando 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), conduciendo a una razón de equilibrio termodinámico de isómero *trans trans*-(VI) con respecto a isómero *cis cis*-(VI) de 1:2. Los isómeros pueden separarse mediante cromatografía sobre gel de sílice, y el isómero *cis cis*-(VI) puede isomerizarse de nuevo usando DBN dando como resultado una mezcla 1:2 de *trans*-(VI) y *cis*-(VI), de la cual puede separarse de nuevo el *trans*-(VI) mediante cromatografía. Sin embargo, tras la repetición adicional de este ciclo a escala de kg, la recrystalización de las tres fracciones combinadas del isómero *trans trans*-(VI) produjo *trans*-(VI) con un rendimiento global de sólo el 38% partiendo de la enamida (V). Además este procedimiento implica cromatografía, que normalmente no se implementa fácilmente a escala industrial.

35 El documento EP 1710241 B1 también describe un procedimiento, basado de nuevo en la reducción del compuesto (V) con Mg/MeOH, en el que la mezcla de *cis*- y *trans*-lactamas *cis*-(VI) y *trans*-(VI) puede tratarse en una disolución alcohólica que comprende un exceso de base alcalina fuerte produciendo de ese modo una mezcla de aminoácidos *trans*-(VII) y *cis*-(VII). Se describe que la reacción de apertura de anillo es estereoselectiva, dando como resultado una razón 10:1 del isómero *trans trans*-(VII) con respecto al isómero *cis cis*-(VII). El derivado de *trans*-aminoácido *trans*-(VII) puede aislarse y ciclarse para dar *trans*-(VI), con conservación de la estereoquímica *trans*, pero con un rendimiento global de sólo el 62% a partir de la enamida (V) (véase el esquema 3).



Esquema 3

El ejemplo 8 de la patente europea EP 1710241 B1 también describe un procedimiento alternativo para la síntesis de la lactama (VI), véase el esquema 4. En este ejemplo, el éster metílico del ácido (5-cloro-2-fenoxifenil)acético (compuesto VIIIa) se hace reaccionar con formiato de metilo en presencia de *tert*-butóxido de potasio para dar éster metílico del ácido 2-(5-cloro-2-fenoxifenil)-3-hidroxiacrílico (compuesto IXa, mezcla E/Z 9:1), que se cicla directamente con ácido pirofosfórico para obtener 2-clorodibenzo[b,f]oxepin-11-carboxilato de metilo (compuesto Xa), denominado éster metílico del ácido 8-clorodibenzo[b,f]oxepin-10-carboxílico en el documento EP 1710241 B1, con un rendimiento del 85%. Este compuesto se hace reaccionar entonces con nitrometano en presencia de *tert*-butil-tetrametilguanidina para dar 2-cloro-10-nitrometil-10,11-dihidrodibenzo[b,f]oxepin-11-carboxilato de metilo (compuesto XIa), denominado éster metílico del ácido 8-cloro-11-nitrometil-10,11-dihidrodibenzo[b,f]oxepin-10-carboxílico en el documento EP 1710241 B1, con una razón *trans* con respecto a *cis* de 8:1, que se hidrogena directamente en presencia de un catalizador de esponja de níquel para dar 10-aminometil-2-cloro-10,11-dihidrodibenzo[b,f]oxepin-11-carboxilato de metilo (compuesto XIIa), denominado éster metílico del ácido 11-aminometil-8-cloro-10,11-dihidrodibenzo[b,f]oxepin-10-carboxílico en el documento EP 1710241 B1, que tras el tratamiento con *tert*-butóxido de potasio y sulfato de dimetilo, se convierte en la lactama (VIa) con un rendimiento global del 81% a partir del compuesto (Xa), pero que corresponde predominantemente al isómero *cis* no deseado (razón de aproximadamente 85:15 con respecto al isómero *trans*), siendo por tanto necesario llevar a cabo uno de los procedimientos de bajo rendimiento descritos anteriormente para la conversión de *cis*-(VI) no deseado en *trans*-(VI).



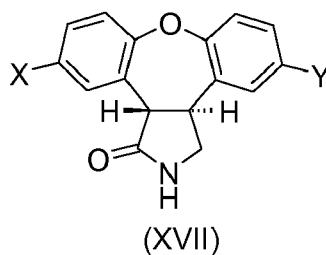
Esquema 4

Divulgación de la invención

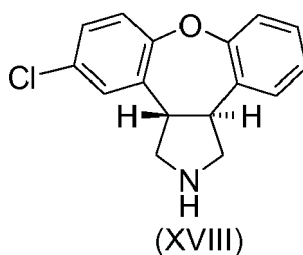
Un objeto de la presente invención es proporcionar procedimientos sencillos para preparar asenapina a escala industrial que superan las desventajas dadas a conocer en la técnica anterior. Las ventajas adicionales de los procedimientos dados a conocer en el presente documento es que la asenapina se obtiene con alto rendimiento y estereoselectividad.

En un primer aspecto de la presente invención, puede obtenerse compuesto *trans*-(I) o una sal del mismo con buenos rendimientos con formación reducida de isómeros *cis* no deseados mediante un procedimiento que comprende:

- 10 (a) reducir desmetil-lactama (XVII),



para dar la desmetilasenapina (XVIII),



(b) metilar la desmetilasenapina (XVIII) para dar el compuesto *trans*-(I); y

- 15 (c) convertir opcionalmente el compuesto *trans*-(I) en una sal del mismo, en la que X es H e Y es Cl o en la que X es Cl e Y es H.

Este procedimiento permite la conversión de desmetil-lactama (XVII) en asenapina *trans*-(I) evitando cualquier etapa, tal como la conversión de *trans*-(XII) en lactama *trans*-(VI) descrita en el documento EP 1710241 B1, lo que puede favorecer la isomerización de los compuestos *trans* en los compuestos *cis*.

5 La reducción de desmetil-lactama (XVII) para dar desmetilasenapina (XVIII) puede llevarse a cabo usando agentes reductores. Tal como se usa en el presente documento, el término "agente reductor" se refiere a reactivos usados para la reducción de una funcionalidad amida para dar la correspondiente amina. Los ejemplos de agentes reductores y métodos incluyen, pero no se limitan a: silanos tales como trietilsilano, difenilsilano o triclorosilano, opcionalmente en presencia de uno o más ácidos de Lewis, tales como trifluoroborano, cloruro de titanio, cloruro de aluminio, yoduro de zinc o ácido trifluoroacético, también en forma de complejos con éteres, tales como dietileterato de trifluoruro de boro; borohidruros tales como borohidruro de sodio, borohidruro de potasio, borohidruro de litio, cianoborohidruro de sodio, cianoborohidruro de potasio, cianoborohidruro de litio o mezclas de los mismos, también en presencia de aditivos adecuados tales como ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido acético, cloruro de titanio, cloruro de cobalto (II), cloruro de aluminio, cloruro de estaño, oxiclorigenato de fósforo, anhídrido metanosulfónico, anhídrido trifluorometanosulfónico, piridina, trifluoroetanol o 1,2-etanodiol; boranos tales como borano, diborano o catecolborano, también en forma de complejos con éteres, sulfuros o aminas tales como $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$, $\text{BH}_3\text{-Et}_2\text{O}$, $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ o $\text{BH}_3\cdot\text{dietilaminilina}$; hidruros de aluminio tales como hidruro de aluminio (alano), LiAlH_4 , $^i\text{Bu}_2\text{AlH}$, hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio (Red-Al) o $\text{LiAl}(\text{OCH}_3)_2$, opcionalmente en presencia de uno o más ácidos de Lewis, tales como trifluoroborano, cloruro de titanio, cloruro de aluminio, yoduro de zinc o ácido trifluoroacético. El agente reductor preferido es un silano, más preferiblemente trietilsilano o difenilsilano, opcionalmente en presencia de uno o más ácidos de Lewis, tales como trifluoroborano, también en forma de complejos con éteres, tales como dietileterato de trifluoruro de boro, cloruro de titanio, cloruro de aluminio, yoduro de zinc o ácido trifluoroacético. Más preferiblemente, la reducción de la desmetil-lactama (XVII) para dar desmetilasenapina (XVIII) se lleva a cabo usando trietilsilano en presencia de dietileterato de trifluoruro de boro.

25 La reducción de la desmetil-lactama (XVII) para dar desmetilasenapina (XVIII) tal como se da a conocer en el presente documento puede tener lugar en ausencia de cualquier disolvente o en presencia de un disolvente orgánico. Ejemplos no limitativos de disolventes orgánicos adecuados que pueden usarse son: éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, diisopropil éter, dietil éter, 2-metil-tetrahidrofurano, ciclopentil metil éter o metil *terc*-butil éter; disolventes halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; disolventes alifáticos hidrocarbonados tales como metilciclohexano, ciclohexano, heptano o hexano; disolventes aromáticos hidrocarbonados tales como tolueno, benceno, *o*-xileno, *m*-xileno o *p*-xileno, o mezclas de dos o más de los disolventes enumerados. Preferiblemente, la reducción de la desmetil-lactama (XVII) para dar desmetilasenapina (XVIII) tal como se da a conocer en el presente documento tiene lugar en ausencia de cualquier disolvente.

35 La razón molar del agente reductor con respecto a la desmetil-lactama (XVII) en la reducción de la desmetil-lactama (XVII) para dar desmetilasenapina (XVIII) tal como se da a conocer en el presente documento es de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10, preferiblemente desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 6, más preferiblemente de aproximadamente 5.

40 La reducción de la desmetil-lactama (XVII) para dar desmetilasenapina (XVIII) tal como se da a conocer en el presente documento puede tener lugar a una temperatura de desde aproximadamente -20°C hasta aproximadamente 250°C , preferiblemente desde aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 200°C , más preferiblemente desde aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 150°C , e incluso más preferiblemente desde aproximadamente 100°C hasta aproximadamente 110°C .

45 En una realización preferida de la presente invención la reducción de la desmetil-lactama (XVII) para dar desmetilasenapina (XVIII) se lleva a cabo usando trietilsilano en presencia de dietileterato de trifluoruro de boro, con una razón molar de trietilsilano con respecto a desmetil-lactama (XVII) de aproximadamente 5, en ausencia de cualquier disolvente a aproximadamente 105°C .

50 Alternativamente, la reducción de desmetil-lactama (XVII) para dar desmetilasenapina (XVIII) también puede llevarse a cabo transformando la desmetil-lactama (XVII) en desmetil-tiolactama y reduciéndola para dar desmetilasenapina (XVIII). La desmetil-tiolactama puede obtenerse, por ejemplo, directamente mediante reacción de la desmetil-lactama (XVII) con reactivos que contienen azufre tales como reactivo de Lawesson, es decir 2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano, sulfuro de bis(triciclohexilestaño), sulfuro de hidrógeno o pentasulfuro de fósforo (P_4S_{10}). La reducción de la desmetil-tiolactama puede realizarse de manera similar a la reducción dada a conocer anteriormente de la desmetil-lactama (XVII) o en presencia de níquel Raney.

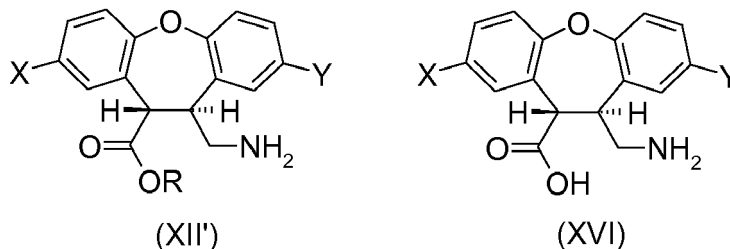
55 La desmetilasenapina (XVIII) obtenida tras la reducción de la desmetil-lactama (XVII) tal como se da a conocer en el presente documento puede aislarse como una base o como una sal, que incluye sales con ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, nitrato, fosfato y sulfato, y sales con ácidos orgánicos tales como acetato, fumarato, oxalato, maleato, citrato, malato, metanosulfonato, bencenosulfonato, tosilato, tartrato, lactato, benzoato, succinato, malonato, adipato, ascorbato o propionato. Alternativamente, la desmetilasenapina (XVIII) obtenida tras la reducción de la desmetil-lactama (XVII) tal como se da a conocer en el presente documento puede usarse además en la siguiente etapa de metilación sin aislamiento.

La transformación de desmetilasenapina (XVIII) en compuesto *trans*-(I) tal como se da a conocer en el presente documento puede llevarse a cabo usando un agente de metilación. Tal como se usa en el presente documento, el término “agente de metilación” se refiere a un reactivo o mezclas de reactivos que pueden usarse para la unión covalente de un grupo metilo a un átomo de nitrógeno. Los ejemplos de reactivos de metilación incluyen pero no se limitan a: sulfato de dimetilo, yoduro de metilo, cloruro de metilo, bromuro de metilo, mezclas de formaldehído y ácido fórmico y mezclas de formaldehído y triacetoxiborohidruro de sodio.

La transformación de desmetilasenapina (XVIII) en compuesto *trans*-(I) con retención de la configuración *trans* tal como se usa en el presente documento se lleva a cabo preferiblemente usando una mezcla de formaldehído y ácido fórmico tal como se describe en la bibliografía (documento EP 2166012 A1, cuyo contenido se incluye en el presente documento como referencia). Esta transformación también puede llevarse a cabo preferiblemente usando una mezcla de formaldehído y triacetoxiborohidruro de sodio, tal como se describe en el documento WO 2009/087058, cuyo contenido se incluye en el presente documento como referencia.

La transformación de desmetilasenapina (XVIII) en compuesto *trans*-(I) tal como se da a conocer en el presente documento puede tener lugar en ausencia de cualquier disolvente o en presencia de un disolvente orgánico. Ejemplos no limitativos de disolventes orgánicos adecuados que pueden usarse son: éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, diisopropil éter, dietil éter, 2-metiltetrahidrofurano, ciclopentil metil éter o metil *terc*-butil éter; disolventes halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; disolventes alifáticos hidrocarbonados tales como metilciclohexano, ciclohexano, heptano o hexano; disolventes aromáticos hidrocarbonados tales como tolueno, benceno, *o*-xileno, *m*-xileno o *p*-xileno, o mezclas de dos o más de los disolventes enumerados. Preferiblemente, la transformación de desmetilasenapina (XVIII) en compuesto *trans*-(I) tal como se da a conocer en el presente documento tiene lugar en un disolvente aromático hidrocarbonado tal como tolueno, benceno, *o*-xileno, *m*-xileno o *p*-xileno, más preferiblemente en tolueno. En una realización preferida de la presente invención la transformación de desmetilasenapina (XVIII) en compuesto *trans*-(I) se lleva a cabo usando una mezcla de ácido fórmico y formaldehído, preferiblemente una disolución acuosa de formaldehído, como agente de metilación en tolueno como disolvente orgánico a una temperatura de aproximadamente 60°C.

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar la desmetil-lactama (XVII) que comprende el cierre de anillo del amino-éster (XII') o el amino-ácido (XVI),



en el que el cierre de anillo se lleva a cabo en presencia de cualquier catalizador ácido o cualquier catalizador básico suave,

en las que X es H e Y es Cl o en las que X es Cl e Y es H y R es cualquier alquilo, opcionalmente sustituido; bencilo, opcionalmente sustituido o fenilo, opcionalmente sustituido. Preferiblemente, R es un alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido. Más preferiblemente R es metilo.

El cierre de anillo del amino-éster (XII') o el amino-ácido (XVI) en estas condiciones reduce la isomerización de *trans*-(XVII) para dar *cis*-(XVII) no deseado.

Por el término “catalizador ácido” tal como se usa en el presente documento quiere decirse una sustancia que es un donador de protones o una sustancia que en su entorno formará o se convertirá en un donador de protones. Todos los ácidos pueden funcionar como catalizador ácido en esta invención, por ejemplo, ácidos de Brønsted tales como ácidos minerales y carboxílicos, o ácidos de Lewis. Ejemplos no limitativos de un ácido de Lewis son cloruro de zinc, cloruro ferroso, cloruro de estaño, cloruro de aluminio, fluoruro de bario y trióxido de azufre. Otro ejemplo de catalizadores ácidos son sales de amonio cuaternario que tienen al menos un sustituyente de protón. El grupo ácido carboxílico del amino-ácido (XVI) sin reaccionar durante la reacción de ciclación también puede actuar como catalizador ácido según la presente invención. El catalizador ácido tal como se usa en el presente documento comprende cualquier compuesto ácido que tenga una pK_a igual a o menor de 7.

La expresión “en presencia de cualquier catalizador básico suave” tal como se usa en el presente documento se refiere a que la base más fuerte con afinidad por hidrógeno presente en la mezcla de reacción de ciclación tiene un valor de pK_a inferior a 16. Catalizadores básicos suaves preferidos son hidróxidos tales como hidróxido de litio, sodio o potasio; carbonatos tales como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio; hidrogenocarbonatos tales como hidrogenocarbonato de sodio; aminas primarias, secundarias o terciarias o anilinas.

El grupo amino del amino-éster (XII') o amino-ácido (XVI) sin reaccionar durante la reacción de ciclación también puede actuar como catalizador básico suave según la presente invención. Preferiblemente el catalizador básico suave usado en la reacción de cierre de anillo es el amino-éster (XII') sin reaccionar, el amino-ácido (XVI) sin reaccionar o hidróxido de sodio o potasio.

5 El pKa es una medición de la fuerza de un ácido. Cuando menor es el pKa, más fuerte es la acidez. Cuanto mayor es el pKa, más débil es el ácido. La pK_b es una medición relacionada y es una medición de la fuerza de una base; cuanto menor es la pK_b, más fuerte es la base y cuanto mayor es la pK_b, más débil es la base. Aunque no es estrictamente exacto, a menudo el pKa de un ácido conjugado de una base se proporciona como el pKa de la base. En esta solicitud el término pK_a de una base se usa para designar el pKa del ácido conjugado de una base. En esta
10 solicitud los valores de pK_a se refieren al pKa en agua tal como se determina a temperatura ambiente y presión atmosférica.

El término "alquilo, opcionalmente sustituido" tal como se usa en el presente documento se refiere a grupo alquilo de cadena lineal o ramificada. Un grupo alquilo de este tipo puede estar opcionalmente sustituido, de modo que uno o más de sus átomos de hidrógeno se sustituyen por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, tiol, ciano, fenilo, OR₁ y NR₂R₃, en los que R₁, R₂ y R₃ se representan cada uno independientemente por
15 hidrógeno o alquilo.

El término "alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de desde 1 hasta 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, pentilo, etc. Un grupo alquilo de este tipo puede estar opcionalmente sustituido, de modo que uno o más de sus átomos de hidrógeno se sustituyen por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, tiol, ciano, fenilo, OR₁ y NR₂R₃, en los que R₁, R₂ y R₃ se representan cada uno independientemente por hidrógeno o alquilo.
20

El término "bencilo, opcionalmente sustituido" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo bencilo que puede estar opcionalmente sustituido, de modo que uno o más de sus átomos de hidrógeno se sustituyen por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, tiol, ciano, fenilo, OR₁ y NR₂R₃, en los que R₁, R₂ y R₃ se representan cada uno independientemente por hidrógeno o alquilo.
25

El término "fenilo, opcionalmente sustituido" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido, de modo que uno o más de sus átomos de hidrógeno se sustituyen por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, tiol, ciano, fenilo, OR₁ y NR₂R₃, en los que R₁, R₂ y R₃ se representan cada uno independientemente por hidrógeno o alquilo.
30

En una realización preferida de la presente invención, la desmetil-lactama (XVII) se obtiene mediante un procedimiento que comprende el cierre de anillo del amino-éster (XII') en el que el cierre de anillo del amino-éster (XII') se cataliza mediante el amino-éster (XII') sin reaccionar que actúa como catalizador básico suave para la reacción de ciclación.

35 En otra realización preferida de la presente invención, la desmetil-lactama (XVII) se obtiene mediante un procedimiento que comprende el cierre de anillo del amino-ácido (XVI) en el que el cierre de anillo del amino-ácido (XVI) se cataliza mediante el amino-ácido (XVI) sin reaccionar que actúa como catalizador básico suave (el grupo amino) o como catalizador ácido (el grupo ácido carboxílico) para la reacción de ciclación.

40 En otra realización preferida de la presente invención, la desmetil-lactama (XVII) se obtiene mediante un procedimiento que comprende el cierre de anillo del amino-éster (XII') o el cierre de anillo del amino-ácido (XVI) en el que el cierre de anillo del amino-éster (XII') o el amino-ácido (XVI) se cataliza mediante hidróxido de sodio o potasio.

El cierre de anillo del amino-éster (XII') o el amino-ácido (XVI) para dar la desmetil-lactama (XVII) tal como se da a conocer en el presente documento tiene lugar preferiblemente en presencia de un disolvente orgánico o mezclas de un disolvente orgánico y agua. Ejemplos no limitativos de disolventes orgánicos adecuados que pueden usarse son:
45 alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol, isobutanol, sec-butanol o *terc*-butanol; cetonas tales como acetona, metil etil cetona o metil isobutil cetona; éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, diisopropil éter, dietil éter, 2-metiltetrahidrofurano, ciclopentil metil éter o metil *terc*-butil éter; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo, acetato de n-propilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, acetato de sec-butilo o acetato de *terc*-butilo; disolventes halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; disolventes apróticos polares tales como N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona o dimetilsulfóxido; disolventes alifáticos hidrocarbonados tales como metilciclohexano, ciclohexano, heptano o hexano; disolventes aromáticos hidrocarbonados tales como tolueno, benceno, *o*-xileno, *m*-xileno o *p*-xileno; o mezclas de dos o más de los disolventes enumerados. Disolventes orgánicos preferidos usados para el cierre de anillo del amino-éster (XII') o el
50 amino-ácido (XVI) para dar la desmetil-lactama (XVII) tal como se da a conocer en el presente documento son ésteres, más preferiblemente acetato de etilo, en el que el amino-éster (XII') sin reaccionar o el amino-ácido (XVI) actúa como catalizador para la reacción de ciclación; o alcoholes, más preferiblemente metanol, cuando se usa hidróxido de sodio o potasio como catalizador básico suave.
55

La razón molar del catalizador básico suave, preferiblemente hidróxido de sodio o potasio, con respecto al amino-éster (XII') o el amino-ácido (XVI) en el cierre de anillo del amino-éster (XII') o el amino-ácido (XVI) para dar la desmetil-lactama (XVII) tal como se da a conocer en el presente documento es de desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 2, preferiblemente desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 1, más preferiblemente de aproximadamente 0,6.

El cierre de anillo del amino-éster (XII') o el amino-ácido (XVI) para dar la desmetil-lactama (XVII) tal como se da a conocer en el presente documento tiene lugar a una temperatura de desde aproximadamente -10°C hasta aproximadamente 200°, más preferiblemente desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 100°C, más preferiblemente desde aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 30°C.

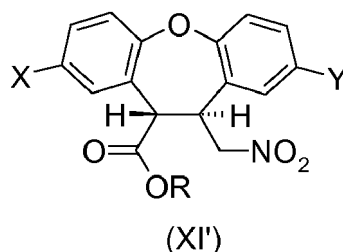
El amino-ácido (XVI) puede obtenerse mediante hidrólisis del amino-éster (XII') usando métodos conocidos en la técnica, tales como hidrólisis en condiciones ácidas o básicas. La hidrólisis en condiciones básicas se prefiere particularmente puesto que puede ayudar a isomerizar *cis*-(XVI) no deseado para dar *trans*-(XVI). El amino-ácido (XVI) se cicla entonces para dar desmetil-lactama (XVII).

Alternativamente, la desmetil-lactama (XVII) también puede obtenerse mediante el cierre de anillo del amino-ácido (XVI) por medio de la activación del ácido carboxílico seguido por la formación intramolecular del enlace amida.

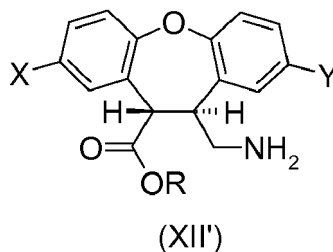
La activación del ácido carboxílico tal como se usa en el presente documento implica el uso de agentes adecuados para la activación de ácidos carboxílicos en la formación de amidas tales como cloruro de tionilo, N,N'-carbonildiimidazol (CDI), dicitohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC), 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC o WSC), anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (T3P), hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU), hexafluorofosfato de 2-(6-cloro-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio (HCTU), tetrafluorofosfato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitrispirrolidinofosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenamino)dimetilaminomorfolinocarbenio (COMU), o mezclas de los mismos. Los agentes preferidos para la activación de ácidos carboxílicos en la formación de amidas es cloruro de tionilo.

El amino-éster (XII') tal como se da a conocer en el presente documento se obtiene preferiblemente mediante un procedimiento que comprende:

(a) reducir el nitro-éster (XI'),

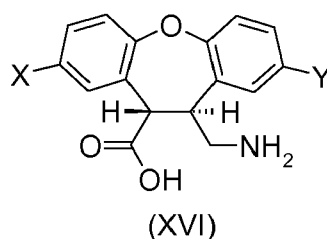


para dar el amino-éster (XII'),



en las que X es H e Y es Cl o en las que X es Cl e Y es H y R es cualquier alquilo, opcionalmente sustituido; bencilo, opcionalmente sustituido o fenilo, opcionalmente sustituido. Preferiblemente, R es un alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido. Más preferiblemente R es metilo.

Opcionalmente el amino-éster (XII') puede hidrolizarse para dar el amino-ácido (XVI),



5 La reducción del nitro-éster (XI') para dar el amino-éster (XII') puede llevarse a cabo por medio de cualquiera de los métodos conocidos en la técnica, tales como hidrogenación catalítica, reacción de transferencia de hidrógeno catalizada, condiciones de hidrógeno nascente (reducción de metales en presencia de reactivos ácidos), y uso reactivos de reducción de borohidruro o de hidruro de aluminio (tras la protección del resto éster).

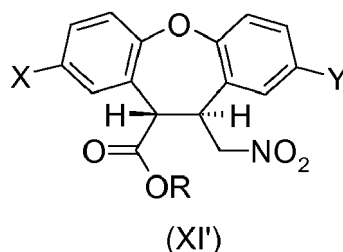
10 El amino-éster (XII') así como el amino-ácido (XVI) tal como se dan a conocer en el presente documento pueden estar en forma de base o sales de los mismos. Las sales adecuadas del amino-éster (XII') comprenden sales con ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, nitrato, fosfato y sulfato; o sales con ácidos orgánicos tales como acetato, fumarato, oxalato, maleato, citrato, malato, metanosulfonato, bencenosulfonato, tosilato, tartrato, lactato, benzoato, succinato, malonato, adipato, ascorbato o propionato. Las sales adecuadas del amino-ácido (XVI) comprenden sales con ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, nitrato, fosfato y sulfato; sales con ácidos orgánicos tales como acetato, fumarato, oxalato, maleato, citrato, malato, metanosulfonato, bencenosulfonato, tosilato, tartrato, lactato, benzoato, succinato, malonato, adipato, ascorbato o propionato; sales con metales tales como sodio, potasio, calcio y aluminio; o sales con aminas tales como *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), trimetilamina, tripropilamina, trietilamina, *N*-metilpiperidina, *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP), *N*-metilpirrolidina y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO).

15

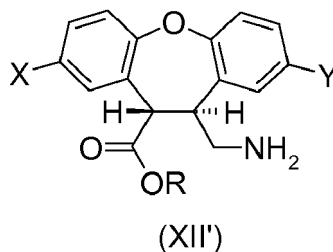
En otro aspecto de la presente invención, el compuesto *trans*-(I) o una sal del mismo puede obtenerse mediante un procedimiento que comprende cualquiera de los procedimientos para preparar la desmetil-lactama (XVII) dada a conocer anteriormente.

20 En otro aspecto de la presente invención, el compuesto *trans*-(I) o una sal del mismo puede obtenerse mediante un procedimiento que comprende:

(a) reducir el nitro-éster (XI'),

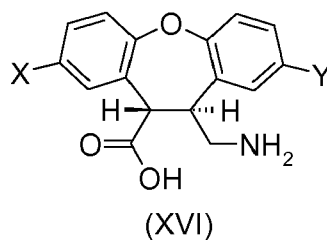


para dar el amino-éster (XII'),

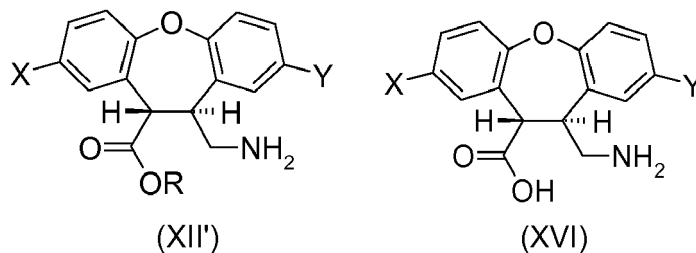


25

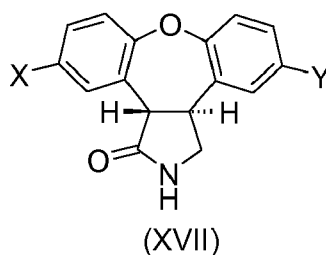
(b) opcionalmente hidrolizar el amino-éster (XII') para dar el amino-ácido (XVI),



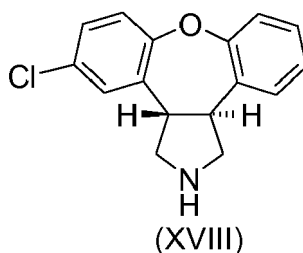
(c) realizar el cierre de anillo del amino-éster (XII') o el amino-ácido (XVI),



para dar la desmetil-lactama (XVII)



5 (d) reducir la desmetil-lactama (XVII) para dar la desmetilasenapina (XVIII)



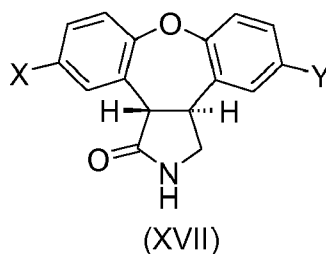
(e) metilar la desmetilasenapina (XVIII) para dar el compuesto *trans*-(I); y

(f) opcionalmente convertir el compuesto *trans*-(I) en una sal del mismo,

10 en las que X es H e Y es Cl o en las que X es Cl e Y es H y R es cualquier alquilo, opcionalmente sustituido; bencilo, opcionalmente sustituido o fenilo, opcionalmente sustituido. Preferiblemente, R es un alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido. Más preferiblemente R es metilo.

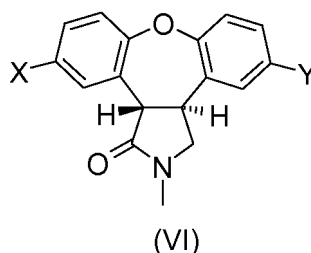
En otro aspecto no abarcado por la presente invención, el compuesto *trans*-(I) o una sal del mismo puede obtenerse con formación reducida de isómeros *cis* no deseados mediante un procedimiento que comprende:

(a) metilar la desmetil-lactama (XVII),



15

para dar la lactama (VI),



en el que la metilación se realiza usando bases suaves, formaldehído en presencia de ácido trifluoroacético y/o trietilsilano,

(b) reducir la lactama (VI) para dar el compuesto *trans*-(I); y

5 (c) opcionalmente convertir el compuesto *trans*-(I) en una sal del mismo,

en las que X es H e Y es Cl o en las que X es Cl e Y es H.

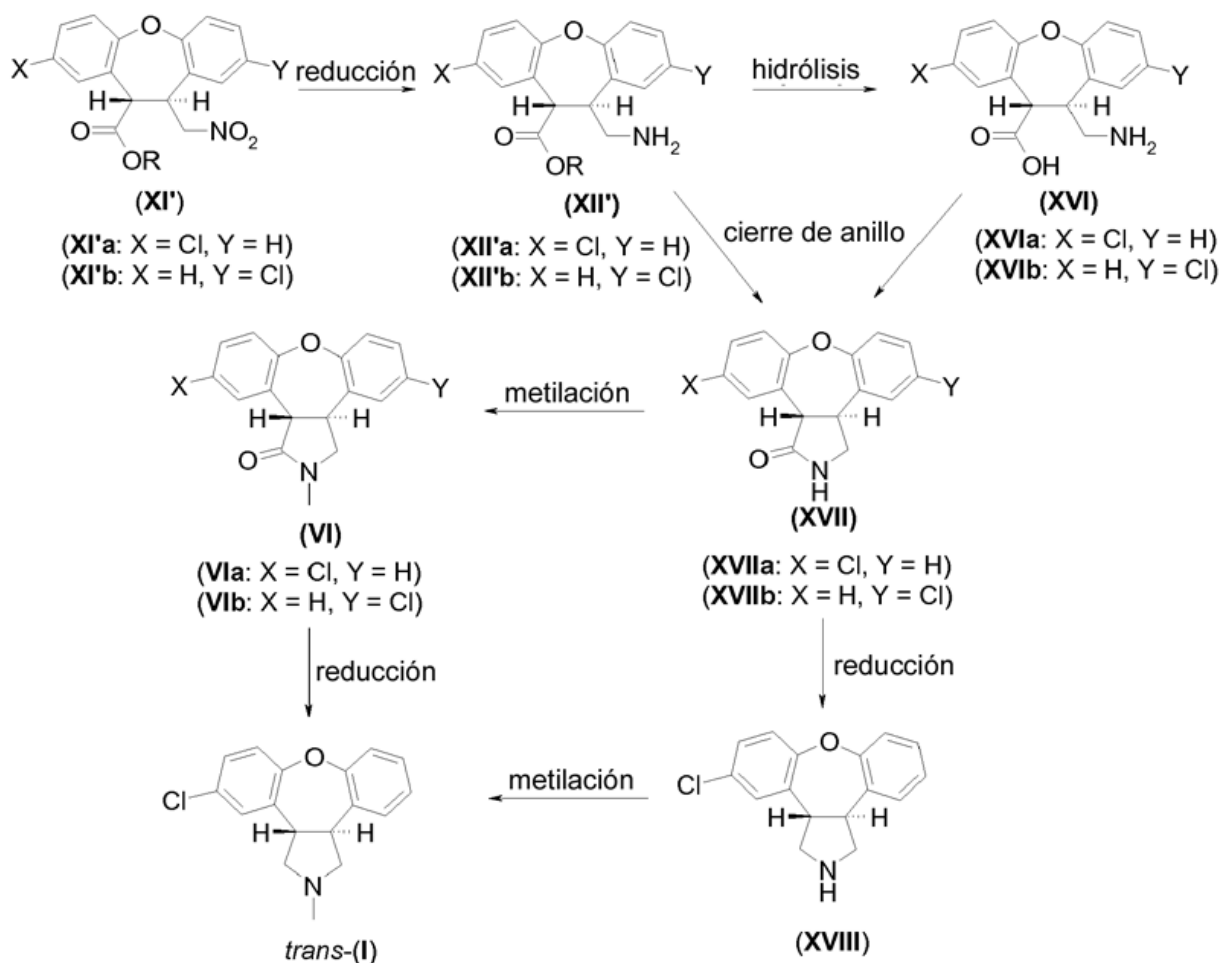
Tal como se usa en el presente documento, el término "base suave" se refiere a una base que tiene una pK_a de aproximadamente 16 o menos, preferiblemente de aproximadamente 12 a aproximadamente 7, más preferiblemente de aproximadamente 12 a aproximadamente 9. Se seleccionan bases preferidas del grupo que consiste en amoniaco, mono-, di- o tri-alquilaminas (preferiblemente en las que cada grupo alquilo contiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono y más preferiblemente desde 1 hasta 3 átomos de carbono, y más preferiblemente es metilo o etilo), carbonatos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinotérreos, bicarbonatos de metales alcalinos y bicarbonatos de metales alcalinotérreos, y combinaciones de los mismos. Se prefieren más carbonatos de metales alcalinos y bicarbonatos de metales alcalinos, lo más preferiblemente carbonato de sodio y potasio y bicarbonato de sodio y potasio.

Los autores de la presente invención han encontrado que el compuesto *trans*-(I) puede obtenerse principalmente con la configuración *trans* deseada sin la necesidad de llevar a cabo ninguno de los procedimientos de bajo rendimiento para la conversión de *cis*-(VI) no deseado en *trans*-(VI) descritos en el documento EP 1710241 B1.

Se ha encontrado que el uso de bases fuertes para la conversión de *trans*-(XII) en *trans*-(VI), tal como el uso descrito de *tert*-butóxido de potasio en el documento EP 1710241 B1, es particularmente perjudicial puesto que ayuda a la isomerización de los compuestos *trans* para dar los isómeros *cis* no deseados y termodinámicamente más estables. Los autores de la presente invención han encontrado que el uso de bases suaves (es decir un compuesto básico que tiene un valor de pK_a por debajo de 16) se prefiere por tanto para esta transformación. Métodos alternativos conocidos que evitan el uso de reactivos básicos, tales como el uso de formaldehído en presencia de ácido trifluoroacético y/o trietilsilano, también se prefieren para esta transformación.

La transformación de la lactama (VI) en el compuesto *trans*-(I) se describe en la bibliografía, por ejemplo en el ejemplo 6 del documento EP 1710241 B1 usando hidruro de aluminio y litio en presencia de cloruro de aluminio. Métodos alternativos son el uso de reactivos de borano, hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio (Red-Al), trietilsilano en presencia de catalizador metálico, y/o borohidruro de sodio en presencia de trifluoroborano, también se prefieren particularmente para esta transformación.

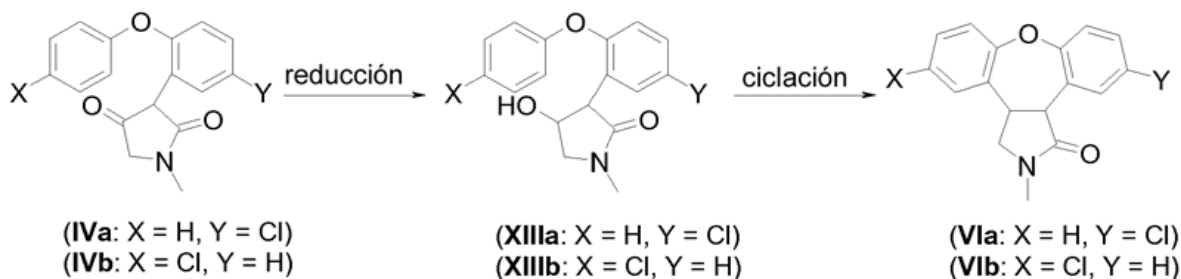
Los procedimientos de la presente invención, resumidos en el esquema 5, permitan la conversión del nitro-éster *trans*-(XI') en el compuesto *trans*-(I) con una formación mínima de *cis*-(I) no deseado.



Esquema 5

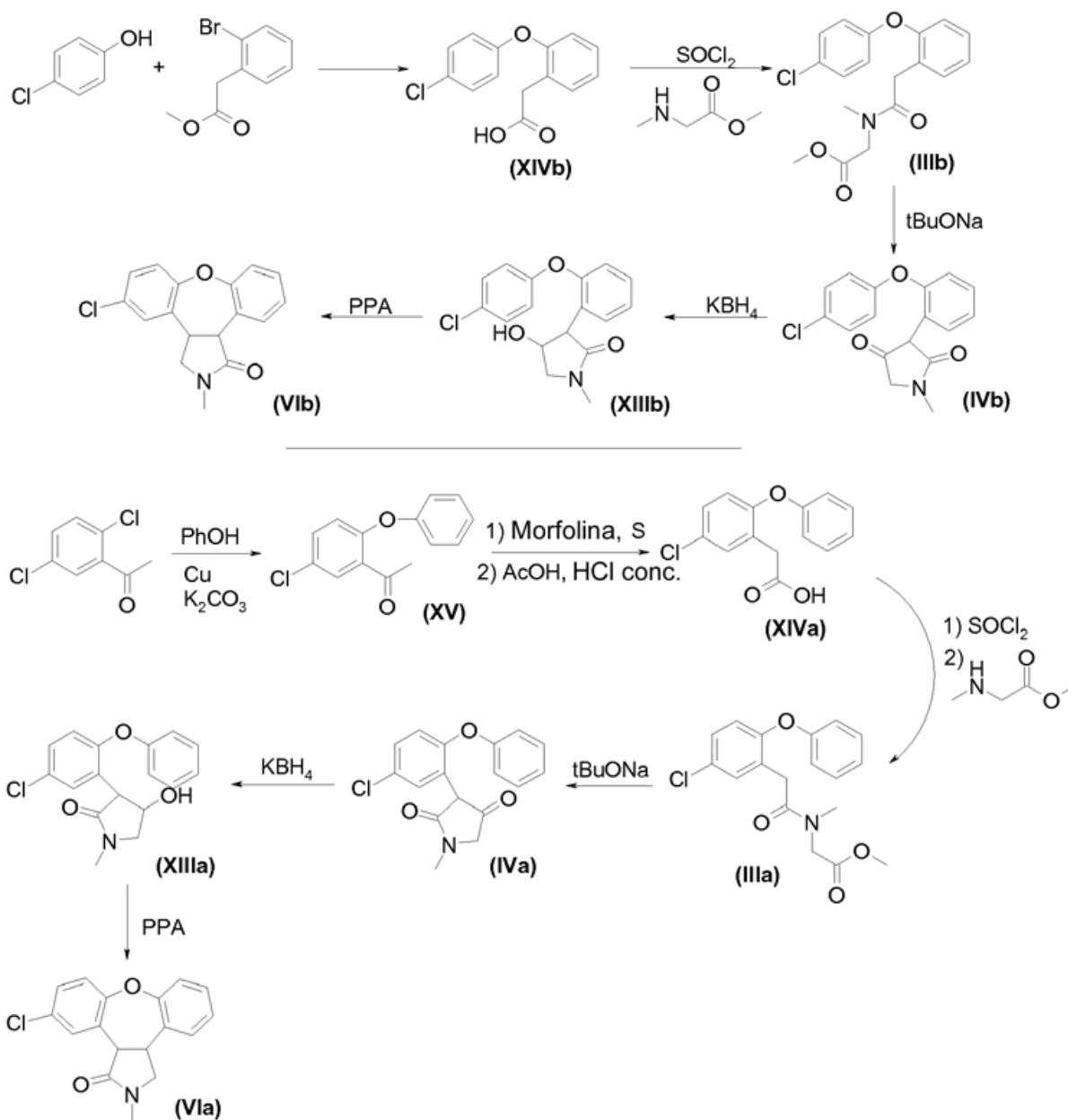
en las que R es cualquier alquilo, opcionalmente sustituido; bencilo, opcionalmente sustituido o fenilo, opcionalmente sustituido. Preferiblemente, R es un alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido. Más preferiblemente R es metilo.

5 En otro aspecto no abarcado por la presente invención se proporciona un procedimiento para preparar el compuesto *trans*-(I) o una sal del mismo que comprende un procedimiento alternativo para la síntesis de la lactama (VI), que evita los problemas relacionados con la reducción con magnesio/metanol de la enamida (V) dada a conocer en la técnica anterior. El procedimiento para la síntesis de la lactama (VI) se resume en el esquema 6 a continuación.



Esquema 6

10 Los procedimientos resumidos en el esquema 7 para la síntesis de la lactama (VI) no están abarcados por la presente invención.



La reducción de los compuestos (IVa) o (IVb) puede llevarse a cabo mediante cualquier método conocido en la técnica para la reducción de cetonas para dar alcoholes, tales como hidrogenación catalítica, reducción mediante metales (por ejemplo, litio, sodio, potasio, magnesio, aluminio, zinc, hierro), reducción con hidruro de metal (por ejemplo, hidruro de litio o sodio), reducción con borohidruro (por ejemplo, borohidruro de litio, sodio, potasio, calcio o zinc), reducción con cianoborohidruro (por ejemplo, cianoborohidruro de litio, sodio o potasio), reducción con triacetoxiborohidruro (por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio o potasio), reducción con trialcóxiborohidruro (por ejemplo, trimetoxiborohidruro, triisopropoxiborohidruro o tri-*tert*-butoxiborohidruro de sodio o potasio), reducción con trialkilborohidruro (por ejemplo, trietilborohidruro o tri-*sec*-butilborohidruro de litio o potasio), reducción con triarilborohidruro (por ejemplo, trifenilborohidruro de potasio), reducción con hidruro de aluminio (por ejemplo, hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de litio o sodio y aluminio, hidruro de litio y trimetoxialuminio, hidruro de litio y tri-*tert*-butoxialuminio), reducción con silano (por ejemplo, trietilsilano, dimetilfenilsilano, trifenilsilano), reducción con borano (BH₃), reducción con alquilborano (por ejemplo, dicitlohexilborano, diisopinocampfenilborano, 9-borabicyclo(3.3.1)nonano), reducción de Meerwein-Ponndorf-Verley (por ejemplo, triisopropoxialuminio e isopropanol), reducción con hidrosulfito, reducción electrolítica y reducción enzimática. Se prefiere el uso de reactivos de borohidruro, y se prefiere particularmente borohidruro de potasio.

La ciclación de los compuestos (XIIIa) o (XIIIb) puede llevarse a cabo usando cualquier reactivo de deshidratación conocido en la técnica, tal como agitación en presencia de ácido sulfúrico, ácido pirofosfórico o ácido polifosfórico concentrados.

Tal como se usa en el presente documento, el término “agente de deshidratación” significa un compuesto químico suave que elimina el agua liberada durante la ciclación del compuesto (XIIIa) o (XIIIb). Son adecuados agentes de deshidratación conocidos tales como ácido sulfúrico, ácido pirofosfórico, ácido polifosfórico y pentóxido de fósforo.

- 5 Los compuestos (VIa) o (VIb) pueden obtenerse teniendo una razón *cis/trans* favorable. Puede aislarse *trans*-(VI) deseado mediante cualquier método conocido en la técnica, tal como cristalización selectiva o purificación cromatográfica. *Cis*-(VI) no deseado puede convertirse en *trans*-(VI) deseado mediante cualquier método conocido en la técnica, tal como isomerización en condiciones básicas (por ejemplo, usando 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), tal como se describe en la patente europea EP 1710241 B1) o una etapa de apertura de anillo seguido por isomerización y cierre de anillo tal como se describe en la patente europea EP 1710241 B1.
- 10 La transformación de lactamas *trans*-(VIa) o *trans*-(VIb) en asenapina *trans*-(I) se describe en la bibliografía, por ejemplo en el ejemplo 6 del documento EP 1710241 B1 usando hidruro de aluminio y litio en presencia de cloruro de aluminio. Se prefieren también particularmente para esta transformación métodos alternativos conocidos en la técnica tales como el uso de reactivos de borano, hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio (Red-Al), trietilsilano en presencia de un catalizador metálico, y/o borohidruro de sodio en presencia de trifluoroborano.
- 15 En una realización no abarcada por la presente invención los procedimientos para preparar el compuesto *trans*-(I) comprenden además la conversión del compuesto *cis*-(VI) no deseado en el compuesto *trans*-(VI) deseado.

20 El compuesto *trans*-(I) obtenido mediante los procedimientos dados a conocer en el presente documento puede convertirse opcionalmente en una sal del mismo. Pueden obtenerse sales adecuadas del compuesto *trans*-(I) a partir del tratamiento con un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y ácido sulfúrico, o con un ácido orgánico tal como por ejemplo ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido propiónico, ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico y ácido metanosulfónico. La sal de adición de ácido preferida del compuesto *trans*-(I) es la sal de maleato.

25 El término “aproximadamente” cuando se usa en la presente invención precediendo a un número y refiriéndose al mismo, pretende designar cualquier valor que se encuentre dentro del intervalo definido por el número $\pm 10\%$ de su valor, preferiblemente un intervalo definido por el número $\pm 5\%$, más preferiblemente un intervalo definido por el número $\pm 2\%$, todavía más preferiblemente un intervalo definido por el número $\pm 1\%$. Por ejemplo, “aproximadamente 10” debe interpretarse que significa dentro del intervalo de 9 a 11, preferiblemente dentro del intervalo de 9,5 a 10,5, más preferiblemente dentro del intervalo de 9,8 a 10,2 y todavía más preferiblemente dentro del intervalo de 9,9 a 10,1.

30

Ejemplos experimentales

Método de HPLC 1:

La separación cromatográfica se llevó a cabo en una columna Kromasil 100-5 C18, 5 μm , 4,6 x 250 mm a 25°C.

35 La fase móvil era una mezcla de acetonitrilo/tampón (60:40) v/v filtrada y desgasificada. El tampón era una mezcla de agua/trietilamina/ácido acético (265:5:4) v/v/v.

40 El cromatógrafo fue equipado con un detector a 254 nm y la velocidad de flujo era de 1,0 mL por minuto. Se inyectaron 20 μL de las muestras de prueba. Se prepararon las muestras de prueba disolviendo la cantidad apropiada de muestra en fase móvil, para obtener una concentración de aproximadamente 1,0 mg por mL. Se ejecutó el cromatograma durante al menos 20 min. Se encontró que el tiempo de retención aproximado para la asenapina era de 4 min.

Método de HPLC 2:

Se llevó a cabo la separación cromatográfica en una columna Kromasil 100 C18, 5 μm , 4,6 x 250 mm a 30°C.

La fase móvil A era agua que contenía el 0,1% (p/p) de ácido metanosulfónico. Se ajustó el pH a 2,5 con dietilamina.

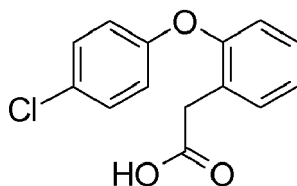
La fase móvil B era acetonitrilo.

45 Se programó el cromatógrafo tal como sigue: Inicial 0-3 min. El 75% de fase móvil A, 3-50 min. Gradiente lineal hasta el 35% de fase móvil A, 50-55 min. Isocrático, el 35% de fase móvil A, 55-70 min. Gradiente lineal hasta el 10% de fase móvil A, 70-100 min. Isocrático, el 10% de fase móvil A, 100-105 min. Gradiente lineal hasta el 75% de fase móvil A, 105-110 min. Isocrático, el 75% de fase móvil A.

50 El cromatógrafo estaba equipado con un detector a 210 nm y la velocidad de flujo era de 1,0 mL por minuto. Se inyectaron 10 μL de las muestras de prueba. Se prepararon las muestras de prueba disolviendo la cantidad apropiada de muestra en metanol, para obtener una concentración de aproximadamente 0,5 mg por mL. Se ejecutó el cromatograma durante al menos 100 min. Se encontró que el tiempo de retención aproximado para *trans*-5-cloro-

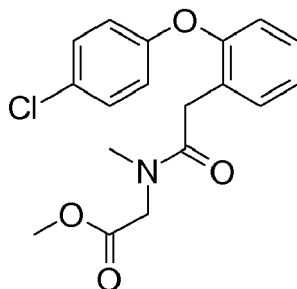
2,3,3a,12b-tetrahidro-1*H*-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-*c*]pirrol (compuesto *trans*-XVIII) era de 16,7 min.

Ejemplo 1. Síntesis de ácido 2-(4-clorofenoxi)fenilacético (compuesto XIVb)



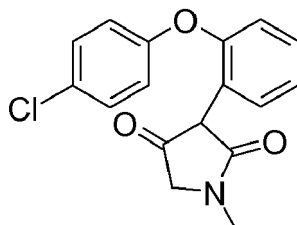
5 Se suspendieron 27,8 g (216 mmol) de 4-clorofenol y 47 g (205 mmol) de 2-bromofenilacetato de metilo en 790 mL de dioxano. Se calentó la mezcla hasta 48°C y se añadieron 141 g de carbonato de cesio, 4,5 g de glicina y 8,6 g de cloruro cuproso. Se calentó la suspensión resultante a reflujo y se agitó a esta temperatura durante 5 días. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se retiró el sólido mediante filtración, se lavó con 100 mL de dioxano, y se desechó. Se combinaron las aguas madre y se concentraron a vacío. Se añadieron 100 mL de acetato de etilo al residuo, y se ajustó el pH a 1 con HCl 2 M. Se extrajo la fase orgánica, se lavó con salmuera y se secó. Se eliminó el disolvente a vacío. Se añadieron 100 mL de agua al residuo, y se ajustó el pH a 1 con HCl 2 M. Se agitó la suspensión resultante y se filtró, para obtener 41 g de ácido 2-(4-clorofenoxi)fenilacético (compuesto XIVb) como un sólido marrón. Rendimiento: 76,1%.

Ejemplo 2 (no abarcado por la presente invención). Síntesis de *N*-{2-[2-(4-clorofenoxi)fenil]-1-oxoetil}-*N*-metilglicinato de metilo (compuesto IIIb)



15 Se disolvieron 20 g (76,1 mmol) de ácido 2-(4-clorofenoxi)fenilacético (compuesto XIVb) en 200 mL de tolueno a temperatura de reflujo. Tras enfriar hasta 50°C, se añadieron gota a gota 8,4 mL de cloruro de tionilo y se agitó la mezcla resultante a 50°C durante 1 hora. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se eliminó el disolvente a vacío. Se añadieron 50 mL de tolueno nuevo al residuo, y se destiló a vacío. Se disolvió el residuo en 20 mL de tolueno nuevo, y se añadió gota a gota la disolución resultante sobre un segundo matraz que contenía una mezcla de 12,8 g de clorhidrato de sarcosina, 150 mL de *N,N*-dimetilformamida, 50 mL de tolueno y 26 mL de trietilamina, previamente enfriada hasta 5°C. Se agitó la mezcla resultante a 5°C durante 10 minutos, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. Se añadieron 300 mL de agua. Se extrajo la fase acuosa y se lavó dos veces con 300 mL de acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron a vacío, para obtener 27,8 g de *N*-{2-[2-(4-clorofenoxi)fenil]-1-oxoetil}-*N*-metilglicinato de metilo (compuesto IIIb) como un aceite.

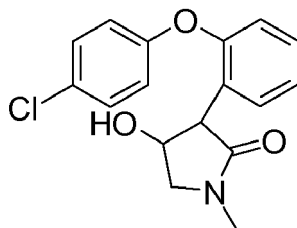
Ejemplo 3 (no abarcado por la presente invención). Síntesis de 3-[2-(4-clorofenoxi)fenil]-1-metilpirrolidin-2,4-diona (compuesto IVb)



30 Se disolvieron 27,8 g (79,9 mmol) de *N*-{2-[2-(4-clorofenoxi)fenil]-1-oxoetil}-*N*-metilglicinato de metilo (compuesto IIIb) en 150 mL de tolueno. Se añadieron 11,5 g de *tert*-butóxido de sodio, y se agitó la mezcla resultante durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron 350 mL de agua, y se extrajo la mezcla resultante tres veces con 150 mL de acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con 200 mL de agua. Se combinaron las fases acuosas y se ajustó el pH a 1 con HCl 2 M. Se eliminó el disolvente mediante filtración, y se recristalizó el sólido dos veces con metanol, para obtener 5,4 g de 3-[2-(4-clorofenoxi)fenil]-1-metilpirrolidin-2,4-diona (compuesto IVb) como un sólido. Rendimiento: 21,4%.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 25°C) δ (ppm): 11,06 (s ancho), 7,36 (m, 4 H), 7,15 (dd, 1 H, J = 7,2 Hz, J = 7,2 Hz), 6,94 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 6,88 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 3,81 (s, 2 H), 2,80 (s, 3 H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100,6 MHz, DMSO- d_6 , 25°C) δ (ppm): 170,8, 166,4, 156,1, 154,4, 132,2, 129,4, 128,4, 126,4, 123,5, 123,3, 119,9, 118,8, 102,3, 51,2, 28,3.

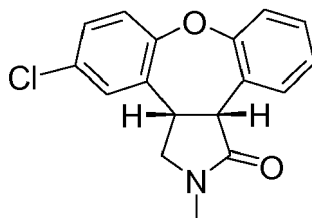
5 Ejemplo 4 (no abarcado por la presente invención). Síntesis de 3-[2-(4-clorofenoxi)fenil]-4-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (compuesto XIIIb)



10 Se disolvieron 5 g (15,8 mmol) de 3-[2-(4-clorofenoxi)fenil]-1-metilpirrolidin-2,4-diona (compuesto IVb) en una mezcla de 150 mL de tetrahidrofurano y 15 mL de agua. Se enfrió la disolución hasta 0°C, y se añadieron lentamente 4,3 g de borohidruro de potasio, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Se agitó la disolución resultante a 0°C durante 6 horas. Entonces, se añadió una disolución saturada de cloruro de amonio, y se ajustó el pH a 3 con HCl 2 M. Se añadieron 100 mL de acetato de etilo. Se extrajo la fase orgánica, se lavó con bicarbonato de sodio saturado y con agua, se secó y se concentró a vacío, para obtener 4,5 g de 3-[2-(4-clorofenoxi)fenil]-4-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (compuesto XIIIb) como un sólido pegajoso. Rendimiento: 89,6%.

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 25°C) δ (ppm): 7,39 (dm, 2 H, J = 10,0 Hz), 7,28 (m, 2 H), 7,14 (ddd, 1 H, J = 7,6 Hz, J = 7,6 Hz, J = 1,2 Hz), 6,98 (dm, 2 H, J = 8,8 Hz), 6,88 (dd, 1 H, J = 8,0 Hz, J = 1,2 Hz), 5,05 (d, 1 H, J = 4,8 Hz), 4,26 (dm, 1 H, J = 4,8 Hz), 3,94 (d, 1 H, J = 6,0 Hz), 3,61 (dd, 1 H, J = 10,4 Hz, J = 4,8 Hz), 3,17 (dd, 1 H, J = 10,4 Hz, J = 0,8 Hz), 2,78 (s, 3 H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100,6 MHz, DMSO- d_6 , 25°C) δ (ppm): 172,2, 156,6, 154,5, 133,3, 129,6, 128,2, 127,4, 126,5, 123,5, 119,3, 118,8, 65,7, 56,5, 47,8, 29,4.

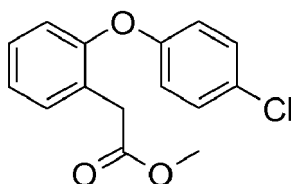
20 Ejemplo 5 (no abarcado por la presente invención). Síntesis de *cis*-5-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-2-metil-1*H*-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-*c*]pirrol-1-ona (compuesto *cis*-VIb)



25 Se agitó una mezcla de 3 g (9,4 mmol) de 3-[2-(4-clorofenoxi)fenil]-4-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (compuesto XIIIb) y 40 g de ácido polifosfórico durante la noche a 110°C. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se vertió la mezcla resultante en 150 mL de una mezcla de hielo-agua. Se añadieron 100 mL de diclorometano, y se extrajo la fase orgánica. Se lavó la fase acuosa con 50 mL de diclorometano. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera y se evaporaron a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna para obtener 0,5 g de *cis*-5-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-2-metil-1*H*-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-*c*]pirrol-1-ona (compuesto *cis*-VIb). Rendimiento: 17,7%.

30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 25°C) δ (ppm): 7,65 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,57 (dd, 1 H, J = 7,6 Hz, J = 0,8 Hz), 7,47 (d, 1 H, J = 2,8 Hz), 7,41 (dd, 1 H, J = 8,6 Hz, J = 2,6 Hz), 7,29 (m, 2 H), 7,16 (ddd, 1 H, J = 8,4 Hz, J = 8,4 Hz, J = 1,2 Hz), 4,75 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 3,70 (d, 1 H, J = 10,0 Hz), 2,96 (m, 1 H), 2,66 (s, 3 H), 1,60 (d, 1 H, J = 13,6 Hz). $^{13}\text{C-RMN}$ (100,6 MHz, DMSO- d_6 , 25°C) δ (ppm): 174,3, 159,9, 156,8, 136,02, 136,00, 131,2, 130,0, 129,4, 129,3, 128,7, 125,9, 125,7, 123,3, 62,6, 45,5, 36,5, 28,1. EM (electropulverización +): 300,1 (100%), 302,1 (50%).

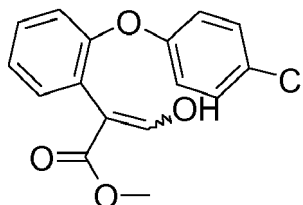
Ejemplo 6. Síntesis de 2-(4-clorofenoxi)fenilacetato de metilo (compuesto VIIIb)



35 Se disolvieron 70 g (0,27 mol) de ácido 2-(4-clorofenoxi)fenilacético (compuesto XVIb), tal como se obtiene en el ejemplo 1, en 600 mL de metanol. Se calentó la disolución hasta 50-55°C y se agitó a esta temperatura durante 1

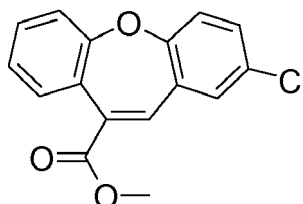
hora. Entonces, se añadieron 10 g (0,10 mol) de ácido sulfúrico, y se agitó la mezcla resultante a 50-55°C durante la noche. Se eliminó el disolvente mediante destilación, y se disolvió el residuo en 600 mL de acetato de etilo. Se lavó la disolución con 500 mL de una disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida, para obtener 45 g de 2-(4-clorofenoxi)fenilacetato de metilo (compuesto VIIIb) tras la purificación cromatográfica. Rendimiento: 61,0%.

Ejemplo 7. Síntesis de 2-[2-(4-clorofenoxi)fenil]-3-hidroxiacrilato de metilo (compuesto IXb)



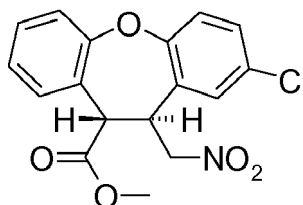
Se suspendieron 12,92 g (0,32 mol) de una dispersión de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral en 400 mL de tetrahidrofurano. Tras enfriar hasta 0-5°C, se añadió gota a gota una disolución que contenía 45 g (0,16 mol) de 2-(4-clorofenoxi)fenilacetato de metilo (compuesto VIIIb), tal como se obtuvo en el ejemplo 6, en 300 mL de tetrahidrofurano, mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10°C. Tras la adición, se agitó la mezcla de reacción a 0-5°C durante 30 minutos. Entonces, se añadieron gota a gota 36,3 g (0,60 mol) de formiato de metilo, mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10°C. Tras la adición, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron 50 mL de ácido clorhídrico acuoso 2 M. Entonces, se añadieron 200 mL de acetato de etilo y se decantaron las fases. Se extrajo la fase orgánica y se lavó con 200 mL de agua y 200 mL de cloruro de sodio saturado. Se concentró la fase orgánica hasta sequedad a presión reducida, para obtener 40 g de 2-[2-(4-clorofenoxi)fenil]-3-hidroxiacrilato de metilo (compuesto IXb) tras la purificación cromatográfica. Rendimiento: 80,7%.

Ejemplo 8. Síntesis de 2-clorodibenzo[b,f]oxepin-10-carboxilato de metilo (compuesto Xb)

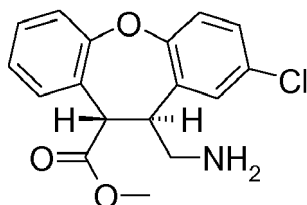


Se disolvieron 40 g (0,13 mol) de 2-[2-(4-clorofenoxi)fenil]-3-hidroxiacrilato de metilo (compuesto IXb), tal como se obtuvo en el ejemplo 7, en 130 g de ácido pirofosfórico. Se agitó la disolución a 80°C durante 2 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron hexano (250 mL), tolueno (500 mL) y agua (500 mL) a la mezcla de reacción. Se decantaron las fases. Se extrajo la fase orgánica, se lavó con 500 mL de bicarbonato de sodio acuoso saturado y con 500 mL de cloruro de sodio saturado, y se evaporó a presión reducida. Se cristalizó el aceite resultante en n-butanol (50 mL) para obtener 16,9 g de 2-clorodibenzo[b,f]oxepin-10-carboxilato de metilo (compuesto Xb). Rendimiento: 44,9%.

Ejemplo 9. Síntesis de 2-cloro-11-nitrometil-10,11-dihidrodibenzo[b,f]oxepin-10-carboxilato de metilo (compuesto XIb)

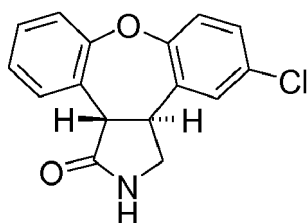


Se disolvieron 10 g (35 mmol) de 2-clorodibenzo[b,f]oxepin-10-carboxilato de metilo (compuesto Xb), tal como se obtuvo en el ejemplo 8, y 2,9 g (17 mmol) de 2-*tert*-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidina, en 120 mL de tetrahidrofurano. Se agitó la disolución a 30°C durante 30 minutos. Entonces, se añadieron gota a gota 18,7 g (0,31 mol) de nitrometano, mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 30°C. Tras la adición, se agitó la mezcla de reacción a 30°C durante la noche. Se ajustó la mezcla a pH 7 con ácido clorhídrico acuoso 1 M y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se cristalizó el aceite resultante en éter de petróleo (50 mL) para obtener 6,6 g de 2-cloro-11-nitrometil-10,11-dihidrodibenzo[b,f]oxepin-10-carboxilato de metilo (compuesto XIb). Rendimiento: 54,4%.

Ejemplo 10. Síntesis de 11-aminometil-2-cloro-10,11-dihidrodibenzo[b,f]oxepin-10-carboxilato de metilo (compuesto XI**lb**)

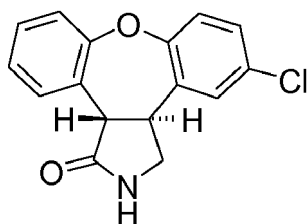
5 Se disolvieron 6 g (17 mmol) de 2-cloro-11-nitrometil-10,11-dihidrodibenzo[b,f]oxepin-10-carboxilato de metilo (compuesto XI**b**), tal como se obtuvo en el ejemplo 9, en 50 mL de tetrahidrofurano. Se añadió 1 g de catalizador Ni-Raney, y se agitó la mezcla a 50 psi (3447 hPa) de hidrógeno a 30°C durante 48 horas. Se retiró el catalizador mediante filtración, y se concentró la disolución resultante a presión reducida para obtener 3,7 g de 11-aminometil-2-cloro-10,11-dihidrodibenzo[b,f]oxepin-10-carboxilato de metilo (compuesto XI**lb**). Rendimiento: 67,5%.

10 Ejemplo 11. Síntesis de *trans*-5-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-1*H*-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-*c*]pirrol-1-ona (compuesto *trans*-XVII**b**)



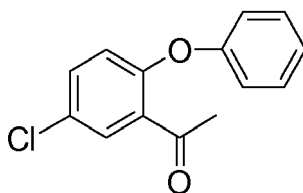
15 Se suspendieron 2,3 g (7,2 mmol) de 11-aminometil-2-cloro-10,11-dihidrodibenzo[b,f]oxepin-10-carboxilato de metilo (compuesto XI**lb**), tal como se obtuvo en el ejemplo 10, en una mezcla de 20 mL de metanol y 2 mL de hidróxido de sodio acuoso 2 M. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró el sólido resultante y se lavó con metanol, para obtener 1,5 g de *trans*-5-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-1*H*-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-*c*]pirrol-1-ona (compuesto *trans*-XVII**b**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 72,5%.

Ejemplo 12. Síntesis de *trans*-5-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-1*H*-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-*c*]pirrol-1-ona (compuesto *trans*-XVII**b**)



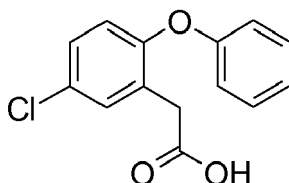
20 Se disolvieron 180 g (0,52 mol) de 2-cloro-11-nitrometil-10,11-dihidrodibenzo[b,f]oxepin-10-carboxilato de metilo (compuesto XI**b**), obtenido de manera similar tal como se describió en el ejemplo 9, en 3 l de tetrahidrofurano. Se añadieron a la disolución 20 g de catalizador Ni-Raney, lavado previamente con 500 mL de tetrahidrofurano, y se agitó la mezcla a 50 psi (3447 hPa) de hidrógeno a temperatura ambiente durante 48 horas. Se retiró el catalizador mediante filtración y se lavó con 200 mL de tetrahidrofurano. Se evaporó el filtrado hasta sequedad a presión reducida, y se disolvió el residuo en 100 mL de acetato de etilo. Se agitó la mezcla a 25°C durante 4 días. Se enfrió la suspensión resultante hasta 0°C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Se retiró el sólido mediante filtración y se lavó con 2 x 50 mL de acetato de etilo frío, para obtener 63,0 g de *trans*-5-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-1*H*-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-*c*]pirrol-1-ona (compuesto *trans*-XVII**b**) como un sólido blanco. Se evaporó el filtrado hasta sequedad, y se disolvió el residuo en 50 mL de acetato de etilo. Se agitó la mezcla a 25°C durante 2 días. Se filtró el sólido obtenido y se secó para obtener una segunda muestra de 22,0 g de *trans*-5-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-1*H*-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-*c*]pirrol-1-ona (compuesto *trans*-XVII**b**) como un sólido blanco. Rendimiento: 57,5%.

Ejemplo 13. Síntesis de 5-cloro-2-fenoxiacetofenona (compuesto XV)



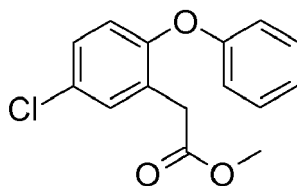
Se agitó una mezcla de 307 g (1,62 mol) de 2,5-dicloroacetofenona, 193 g (2,05 mol) de fenol, 302 g (2,19 mol) de carbonato de potasio y 15 g (0,24 mol) de polvo de cobre a 130°C durante 10 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con 500 mL de metil *tert*-butil éter y se filtró. Se lavó el sólido filtrado con metil *tert*-butil éter y se desechó. Se lavó el filtrado dos veces con 500 mL de hidróxido de sodio acuoso 1 M. Se extrajo la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida. Se mezcló el residuo con 350 mL de metanol y se agitó a 10°C durante 30 minutos. Se filtró la suspensión resultante, y se lavó el sólido con metanol frío, para obtener 236 g de 5-cloro-2-fenoxiacetofenona (compuesto XV) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 58,9%.

10 Ejemplo 14. Síntesis de ácido 5-cloro-2-fenoxifenilacético (compuesto XIVa)



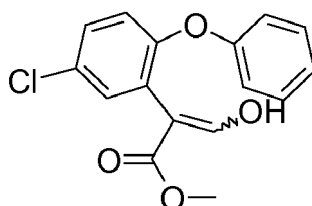
Se agitó una mezcla de 200 g (0,81 mol) de 5-cloro-2-fenoxiacetofenona (compuesto XV), tal como se obtuvo en el ejemplo 13, 112,3 g (1,29 mol) de morfolina y 40 g (1,25 mol) de azufre a 110°C durante 12 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron 1 l de ácido acético glacial y 1 l de ácido clorhídrico acuoso concentrado, y se agitó la mezcla resultante a temperatura de reflujo durante 8 horas. Se concentró la mezcla de reacción hasta aproximadamente 1/3 de su volumen inicial. Entonces, se añadieron 800 mL de agua y 800 mL de metil *tert*-butil éter. Se separó la fase acuosa, se lavó con 400 mL de metil *tert*-butil éter y se desechó. Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron posteriormente con 1 x 500 mL y 2 x 250 mL de una disolución acuosa al 8% de carbonato de sodio. Se combinaron las fases acuosas, se lavaron con 2 x 200 mL de metil *tert*-butil éter y se acidificaron hasta pH 1 con ácido clorhídrico concentrado. Se añadieron 400 mL de éter de petróleo, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se filtró la suspensión, y se secó el sólido hasta peso constante para obtener 143 g de ácido 5-cloro-2-fenoxifenilacético (compuesto XIVa). Rendimiento: 67,1%.

Ejemplo 15. Síntesis de 5-cloro-2-fenoxifenilacetato de metilo (compuesto VIIIa)



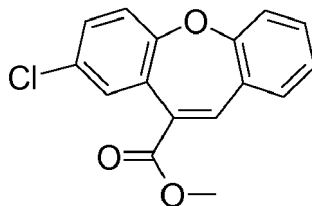
Se suspendieron 233 g (0,89 mol) de ácido 5-cloro-2-fenoxifenilacético (compuesto XIVa), tal como se obtuvo en el ejemplo 14, en 1,2 l de metanol. Entonces, se añadieron gota a gota 60,9 g (0,62 mol) de ácido sulfúrico concentrado. Se calentó la mezcla hasta 50°C y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. Se concentró la mezcla resultante a presión reducida, y se disolvió el residuo en 500 mL de metil *tert*-butil éter. Se ajustó el pH a 7 mediante la adición de una disolución saturada acuosa de carbonato de sodio, a una temperatura por debajo de 25°C. Se extrajo la fase acuosa y se lavó con 200 mL de metil *tert*-butil éter. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con 500 mL de cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron hasta sequedad a presión reducida para obtener 240,6 g de 5-cloro-2-fenoxifenilacetato de metilo (compuesto VIIIa) como un aceite. Rendimiento: 98,0%.

Ejemplo 16. Síntesis de 2-(5-cloro-2-fenoxifenil)-3-hidroxiacrilato de metilo (compuesto IXa)



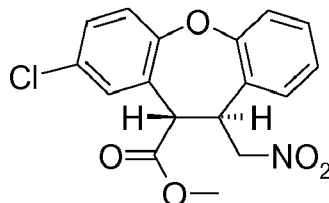
Se enfrió hasta 5°C una disolución de 200 g (0,72 mol) de 5-cloro-2-fenoxifenilacetato de metilo (compuesto VIIIa), tal como se obtuvo en el ejemplo 15, y 195,31 g (3,25 mol) de formiato de metilo en 1,2 l de metil *tert*-butil éter. Se añadieron en porciones 118,08 g (1,23 mol) de *tert*-butóxido de sodio, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 10°C. Tras la adición, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se ajustó el pH a 7 con ácido clorhídrico acuoso 4 M, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 25°C. Se extrajo la fase acuosa y se lavó con 300 mL de metil *tert*-butil éter. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con 600 mL de cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron hasta sequedad a presión reducida para obtener 2-(5-cloro-2-fenoxifenil)-3-hidroxiacrilato de metilo (compuesto IXa) como un aceite, que se usó en la siguiente etapa (véase el ejemplo 17) sin purificación adicional.

10 Ejemplo 17. Síntesis de 2-clorodibenzo[b,f]loxepin-11-carboxilato de metilo (compuesto Xa)



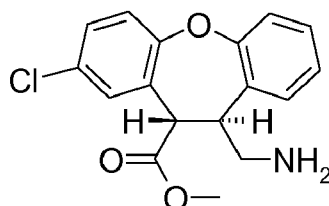
Se añadió una mezcla de 415,23 g (2,33 mol) de ácido pirofosfórico y 22,14 g de agua a 0°C sobre 2-(5-cloro-2-fenoxifenil)-3-hidroxiacrilato de metilo (compuesto IXa) tal como se obtuvo en el ejemplo 16. Se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante 2 horas. Tras enfriar hasta 20°C, se añadieron 500 mL de agua y 1,4 l de metil *tert*-butil éter. Se extrajo la fase acuosa y se lavó con 200 mL de metil *tert*-butil éter. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con 400 mL de una disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y 400 mL de cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. Se suspendió el residuo en 400 mL de n-butanol y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y a 0°C durante 2 horas. Se filtró la suspensión resultante, y se secó el sólido hasta peso constante para obtener 161 g de 2-clorodibenzo[b,f]loxepin-11-carboxilato de metilo (compuesto Xa) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 77,7%.

20 Ejemplo 18. Síntesis de 2-cloro-10-nitrometil-10,11-dihidrodibenzo[b,f]loxepin-11-carboxilato de metilo (compuesto XIa)



Se suspendieron 161 g (0,56 mol) de 2-clorodibenzo[b,f]loxepin-11-carboxilato de metilo (compuesto Xa), tal como se obtuvo en el ejemplo 17, en 342 g (5,60 mol) de nitrometano. Entonces, se añadieron en porciones 34,19 g (0,22 mol) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 35°C. Tras la adición, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Entonces, se añadieron 800 mL de metil *tert*-butil éter, 250 mL de ácido clorhídrico acuoso 1 M y 250 mL de agua se añadieron sobre la reacción, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se extrajo la fase acuosa y se lavó con 200 mL de metil *tert*-butil éter. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con 550 mL de cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron hasta sequedad. Se suspendió el residuo en 240 mL de n-butanol y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró la suspensión resultante, y se secó el sólido hasta peso constante para obtener 150 g de 2-cloro-10-nitrometil-10,11-dihidrodibenzo[b,f]loxepin-11-carboxilato de metilo (compuesto XIa) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 76,8%.

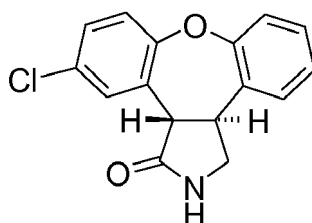
35 Ejemplo 19. Síntesis de 10-aminometil-2-cloro-10,11-dihidrodibenzo[b,f]loxepin-11-carboxilato de metilo (compuesto XIIa)



Se lavó una suspensión acuosa de Ni-Raney (que contenía 30 g de Ni en una base seca) con tetrahidrofurano, y se

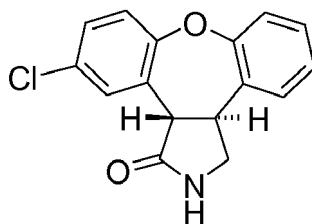
- añadió sobre una disolución de 270 g (0,78 mol) de 2-cloro-10-nitrometil-10,11-dihidrodibenzo[b,f]oxepin-11-carboxilato de metilo (compuesto XIa), tal como se obtuvo en el ejemplo 18, en 2,7 l de tetrahydrofurano. Se agitó la suspensión a 50-60 psi (3447-4136 hPa) de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 días. Se retiró el catalizador mediante filtración, y se concentró la disolución resultante a presión reducida para obtener 10-aminometil-2-cloro-10,11-dihidrodibenzo[b,f]oxepin-11-carboxilato de metilo (compuesto XIIa), que se usó en la siguiente etapa (véase el ejemplo 20) sin purificación adicional.

Ejemplo 20. Síntesis de *trans*-11-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-1*H*-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol-1-ona (compuesto *trans*-XVIIa)



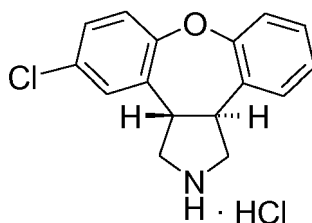
- Se mezcló el 10-aminometil-2-cloro-10,11-dihidrodibenzo[b,f]oxepin-11-carboxilato de metilo (compuesto XIIa) obtenido en el ejemplo 19 con 150 mL de acetato de etilo y se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Se filtró la suspensión resultante, y se lavó el sólido con acetato de etilo. Se purificó adicionalmente el sólido resultante por medio de etapas de digestión sucesivas en metanol (50 mL por g de producto en bruto), hasta que se logró una pureza apropiada. Tras 7 etapas de digestión, se obtuvieron 60 g de *trans*-11-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-1*H*-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol-1-ona (compuesto *trans*-XVIIa) como un polvo blanco. Rendimiento: 27,0%. Pureza (HPLC, método 1): 98,5%.

Ejemplo 21. Síntesis de *trans*-11-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-1*H*-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol-1-ona (compuesto *trans*-XVIIa)



- Se lavó una suspensión acuosa de Ni-Raney (que contenía 40 g de Ni en una base seca) con tetrahydrofurano, y se añadió sobre una disolución de 400 g (1,15 mol) de 2-cloro-10-nitrometil-10,11-dihidrodibenzo[b,f]oxepin-11-carboxilato de metilo (compuesto XIa), obtenido de una manera similar a la descrita en el ejemplo 18, en 2,5 l de tetrahydrofurano. Se agitó la suspensión a 50-60 psi (3447-4136 hPa) de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 días. Se retiró el catalizador mediante filtración, y se concentró la disolución resultante a presión reducida. Se mezcló el residuo con 300 mL de acetato de etilo, y se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida. Se repitió esta etapa. Se mezcló el residuo resultante con 300 mL de acetato de etilo y se agitó a 25°C durante 4 días. Se filtró la suspensión resultante, y se lavó el sólido con acetato de etilo. Se purificó adicionalmente el sólido resultante por medio de tres etapas de digestión sucesivas en metanol (5 mL por g de producto en bruto), para obtener 222 g de *trans*-11-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-1*H*-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol-1-ona (compuesto *trans*-XVIIa). Rendimiento: 67,6%.

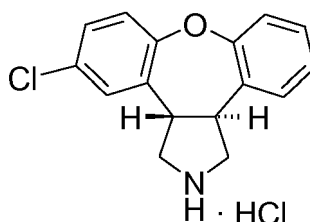
Ejemplo 22. Síntesis de clorhidrato de *trans*-5-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-1*H*-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol (clorhidrato de compuesto *trans*-XVIII)



- Se calentó hasta 105°C una mezcla de 95,0 g (0,33 mol) de *trans*-11-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-1*H*-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol-1-ona (compuesto *trans*-XVIIa), tal como se obtuvo en el ejemplo 20, 193,3 g (1,66 mol) de trietilsilano y 236,0 g (1,66 mol) de dietiliterato de trifluoruro de boro y se agitó a esta temperatura durante 24 horas. Se enfrió la suspensión resultante hasta 0°C, y se añadieron gota a gota 50 mL de agua. Se ajustó el pH a por encima de 10 mediante adición gota a gota de una disolución de hidróxido de sodio acuosa al 20%. Se

extrajo la mezcla con 2 x 1 l de diclorometano a 30°C. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con 500 mL de agua y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró la disolución hasta aproximadamente 200 mL. Entonces, se añadió gota a gota sobre la disolución concentrada una mezcla de 33 mL de una disolución 10 M de cloruro de hidrógeno en etanol y 50 mL de diclorometano. Se eliminaron los disolventes a presión reducida. Se añadieron 250 mL de etanol y posteriormente se eliminaron a presión reducida. Finalmente, se suspendió el sólido resultante en 500 mL de acetato de etilo. Se filtró la suspensión, y se lavó el sólido con 50 mL de acetato de etilo y se secó hasta peso constante para obtener 66,0 g de clorhidrato de *trans*-5-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-1*H*-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-*c*]pirrol (clorhidrato de compuesto *trans*-XVIII) como un sólido blanco. Rendimiento: 64,4%.

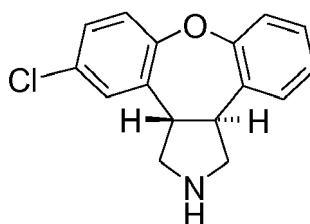
10 Ejemplo 23. Síntesis de clorhidrato de *trans*-5-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-1*H*-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-*c*]pirrol (clorhidrato de compuesto *trans*-XVIII)



Se cargaron 0,526 g (1,84 mmol) de *trans*-11-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-1*H*-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-*c*]pirrol-1-ona (compuesto *trans*-XVIIa) y 17,5 mL de tolueno en un matraz de fondo redondo de 50 mL equipado con un sistema de destilación Dean-Stark. Se calentó la mezcla a reflujo y se agitó durante aproximadamente 10 min antes de que se enfriara hasta 0°C. Entonces se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (0,32 ml, 1,9 mmol) y se agitó la mezcla durante aproximadamente 30 minutos. Entonces se añadió borohidruro de sodio (100 mg, 2,6 mmol) seguido por tetrahidrofurano anhidro (8,6 mL). Se permitió que la disolución obtenida se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó a lo largo de aproximadamente 20 h. Se añadieron agua (8,6 mL) y ácido clorhídrico 1 M (0,1 mL), y se calentó la mezcla a reflujo, se agitó durante 2 h y se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente. Se añadieron 6 mL de disolución de carbonato de sodio saturada, y se separaron las fases obtenidas. Se extrajo la fase acuosa con dietil éter (26 mL) tres veces, y se secaron las fases orgánicas obtenidas con sulfato de sodio, se filtraron, se sometieron a evaporación rotatoria y se secaron en el horno de vacío para producir 0,797 g de un aceite en bruto.

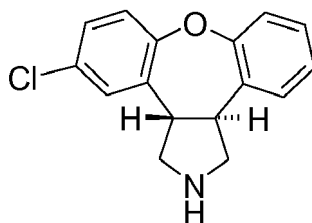
25 Se calentaron a reflujo 510 mg del producto en bruto obtenido y 10 mL de cloruro de hidrógeno 1,25 M en etanol y se agitaron durante 2 h. Entonces se sometió la mezcla a evaporación rotatoria y se añadieron 10 mL de acetato de etilo al residuo obtenido. Se formó una suspensión, que se agitó durante 27 min. Se filtró el sólido y se lavó con acetato de etilo (2 x 1 mL), entonces se secó a vacío para producir 152 mg. Rendimiento: 43%. Pureza (HPLC, método 2): 97,4%.

30 Ejemplo 24. Síntesis de *trans*-5-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-1*H*-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-*c*]pirrol (compuesto *trans*-XVIII)



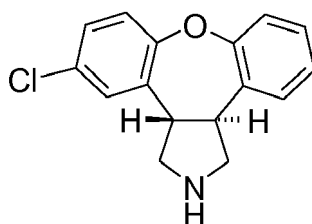
Se disolvieron 1,164 g (8,7 mmol) de cloruro de aluminio en tetrahidrofurano (15 mL) a 10°C. Entonces se enfrió la disolución hasta 3°C y se añadió una disolución de hidruro de aluminio y litio 2 M en tetrahidrofurano (7,4 ml, 14,8 mmol) a lo largo de aproximadamente 13 min. Se lavó el embudo de adición con tetrahidrofurano (2 mL) al final de la adición. Tras aproximadamente 10 min a 0°C, se añadió gota a gota una disolución de 1,52 g (5,2 mmol) de *trans*-11-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-1*H*-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-*c*]pirrol-1-ona (compuesto *trans*-XVIIa) en 25 mL de tetrahidrofurano. Se agitó la disolución obtenida durante 3 h antes de permitir que se calentara hasta temperatura ambiente y se dejó agitando durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 2°C y se añadieron cuidadosamente 16,5 mL de una disolución de hidróxido de sodio 0,6 M a lo largo de aproximadamente 20 min. Entonces se permitió que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente y se añadieron tolueno (22,5 mL) y agua (15 mL). Se filtró la mezcla a través de diatomeas y se lavó el filtro con tolueno (10 mL), dos veces. Se decantaron las aguas madres combinadas y se extrajo la fase acuosa con tolueno (15 mL), dos veces. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con una disolución saturada de cloruro de sodio (45 mL), dos veces, y se secó la fase orgánica obtenida con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se sometió a evaporación rotatoria. Tras secar a vacío, el aceite obtenido pesaba 1,36 g.

Ejemplo 25. Síntesis de *trans*-5-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-1*H*-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-*c*]pirrol (compuesto *trans*-XVIII)



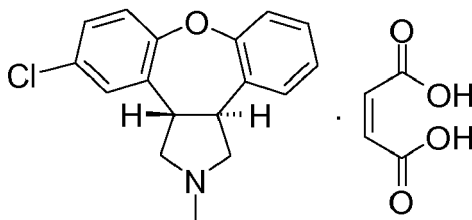
5 Se disolvieron 1,55 g (5,4 mmol) de *trans*-11-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-1*H*-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-*c*]pirrol-1-ona (compuesto *trans*-XVIIa) en 32,5 mL de tetrahidrofurano anhidro. Se añadieron gota a gota 2,1 mL de complejo de *N,N*-dietilanilina-borano (11,5 mmol) y se agitó la disolución obtenida a temperatura ambiente durante 30 min antes de calentar a reflujo. Se agitó la mezcla de reacción durante 8 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente durante la noche. Volvió a calentarse la mezcla a reflujo y se agitó durante 5 h antes de permitir que se enfriara hasta temperatura ambiente. Se añadieron 3 mL de un ácido clorhídrico 6 M y se sometió a reflujo la mezcla durante 1 h y durante la noche a temperatura ambiente. Entonces se basificó la mezcla con 95 mL de hidróxido de potasio 0,25 M y se extrajo con dietil éter (50 mL), tres veces. Se combinaron las fases orgánicas y se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se sometieron a evaporación rotatoria.

Ejemplo 26. Síntesis de *trans*-5-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-1*H*-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-*c*]pirrol (compuesto *trans*-XVIII)



15 Se suspendieron 0,53 g (1,9 mmol) de *trans*-11-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-1*H*-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-*c*]pirrol-1-ona (compuesto *trans*-XVIIa) en 5 mL de tetrahidrofurano anhidro y se enfrió hasta -2°C. Se añadieron gota a gota 8,8 mL de complejo de borano-tetrahidrofurano (8,7 mmol) y se permitió que la disolución obtenida se calentara hasta temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 20,5 h y se añadieron 5 mL de tetrahidrofurano anhidro. Tras 25 h adicionales a temperatura ambiente, se añadieron 8,8 mL de complejo de borano-tetrahidrofurano (8,7 mmol) y se agitó la mezcla durante 4 h antes de añadir cloruro de hidrógeno 1,25 M en etanol (25,2 mL, 31,5 mmol). Tras 3 días se sometió la mezcla de reacción a evaporación rotatoria y se añadieron tolueno (25 mL) e hidróxido de sodio 1 M (10,5 mL) al residuo. Se añadieron más tolueno (25 mL) y agua (10 mL) y se agitó la mezcla vigorosamente durante aproximadamente 2,5 h. Entonces se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con tolueno (25 mL), dos veces. Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con hidróxido de sodio 0,1 M (4 mL), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se sometieron a evaporación rotatoria.

Ejemplo 27. Síntesis de maleato de asenapina (maleato de compuesto *trans*-I)



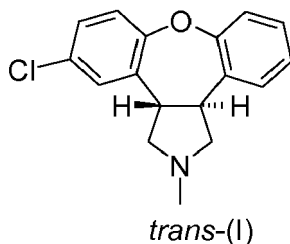
30 Se suspendieron 66,0 g (0,21 mol) de clorhidrato de *trans*-5-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-1*H*-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-*c*]pirrol (clorhidrato de compuesto *trans*-XVIII), tal como se obtuvo en el ejemplo 22, en 500 mL de diclorometano. Se añadió hidróxido de sodio acuoso 1 M hasta que se ajustó el pH a por encima de 10. Se extrajo la fase acuosa y se lavó con 500 mL de diclorometano. Se evaporaron las fases orgánicas combinadas hasta sequedad para obtener *trans*-5-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-1*H*-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-*c*]pirrol (compuesto *trans*-XIX) como una base libre, que se disolvió en una mezcla de 34,81 g (0,43 mol) de una disolución acuosa al 37% de formaldehído, 33,94 g (0,65 mol) de ácido fórmico al 88% y 500 mL de tolueno. Se calentó la mezcla resultante hasta 60°C y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se ajustó el pH a 10 mediante la adición de hidróxido de sodio acuoso 1 M. Se extrajo la fase acuosa y se lavó con 500 mL de tolueno. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con 500 mL de cloruro de sodio saturado, se

5 secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron hasta sequedad a presión reducida para dar asenapina (base libre) como un aceite, que se disolvió posteriormente en 500 mL de isopropanol a 50°C. Entonces, se añadieron 27,23 g (0,23 mol) de ácido maleico y 5,0 g de carbón activo, y se agitó la mezcla resultante a 65°C durante 1 hora. Se filtró la suspensión, y se lavó el sólido con 50 mL de isopropanol caliente. Se enfrió el filtrado lentamente hasta 10°C, y se sembró con maleato de asenapina a esta temperatura. Tras agitar durante 2 horas a 10°C, se filtró la suspensión resultante, y se lavó el sólido con 50 mL de isopropanol frío. Se recristalizó el sólido en 500 mL de isopropanol y se secó a 70°C a presión reducida, hasta peso constante, para obtener 45,0 g de maleato de asenapina (maleato de compuesto *trans*-I) como un polvo blanco. Rendimiento: 52,3%. Pureza (HPLC, método 1): 99,8%. Ensayo (valoración con NaOH): 100,2%.

10

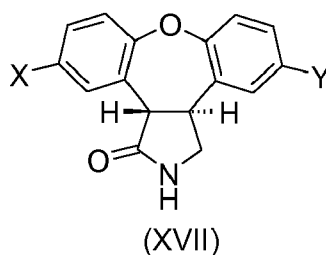
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación del compuesto *trans*-(I),

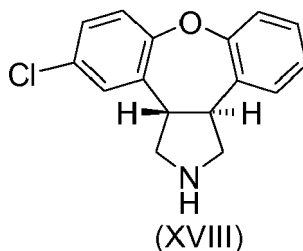


o una sal del mismo, comprendiendo el procedimiento:

- 5 (a) reducir la desmetil-lactama (XVII),



para dar la desmetilasenapina (XVIII),



(b) metilar la desmetilasenapina (XVIII) para dar el compuesto *trans*-(I); y

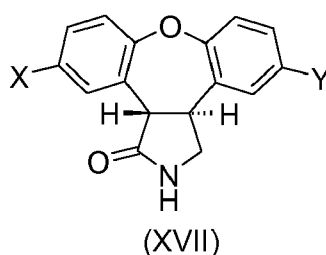
- 10 (c) convertir opcionalmente el compuesto *trans*-(I) en una sal del mismo, en la que X es H e Y es Cl o en la que X es Cl e Y es H.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la reducción de la desmetil-lactama (XVII) se lleva a cabo en presencia de al menos un agente reductor, preferiblemente el agente reductor es un silano, más preferiblemente trietilsilano, opcionalmente en presencia de uno o más ácidos de Lewis, preferiblemente el ácido de Lewis es dietileterato de trifluoruro de boro.

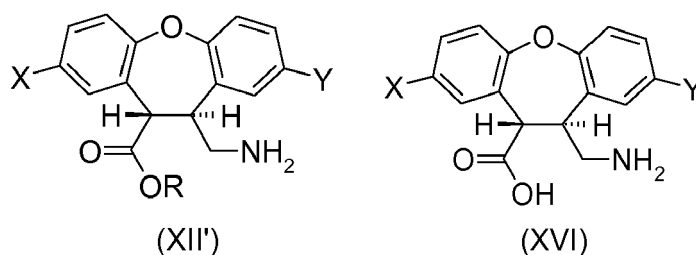
- 15 3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la reducción de la desmetil-lactama (XVII) se lleva a cabo en presencia de al menos un agente reductor, preferiblemente el agente reductor es ¹Bu₂AlH.

4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la desmetilasenapina (XVIII) se metila para dar el compuesto *trans*-(I) en presencia de un agente de metilación, preferiblemente una mezcla de formaldehído y ácido fórmico.

- 20 5. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la desmetil-lactama (XVII),



se prepara mediante un procedimiento que comprende realizar el cierre de anillo del amino-éster (XII') o del amino-ácido (XVI),



5 en el que el cierre de anillo se lleva a cabo en presencia de cualquier catalizador ácido o cualquier catalizador básico suave

en el que X es H e Y es Cl o en el que X es Cl e Y es H y R es cualquier alquilo, opcionalmente sustituido; bencilo, opcionalmente sustituido o fenilo, opcionalmente sustituido.

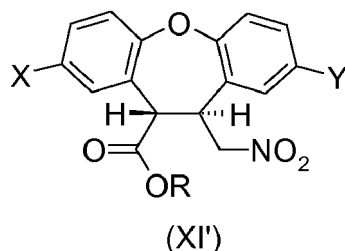
6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que R es un alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido, preferiblemente metilo.

10 7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 6, en el que el cierre de anillo del amino-éster (XII') se cataliza mediante el amino-éster (XII') sin reaccionar.

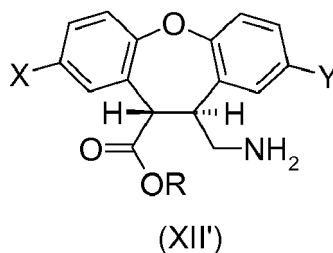
8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 6, en el que el catalizador básico suave es hidróxido de sodio o de potasio.

15 9. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en el que el amino-éster (XII') o el amino-ácido (XVI) se preparan mediante un procedimiento que comprende:

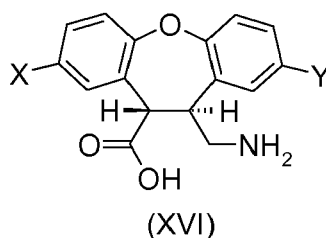
(a) reducir el nitro-éster (XI'),



para dar el amino-éster (XII'),

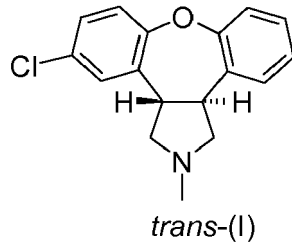


20 (b) hidrolizar opcionalmente el amino-éster (XII') para dar el amino-ácido (XVI),



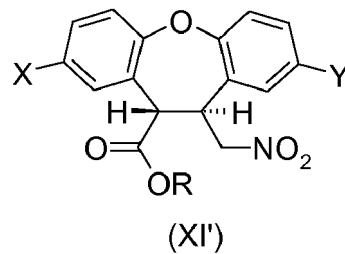
en el que X es H e Y es Cl o en el que X es Cl e Y es H y R es cualquier alquilo, opcionalmente sustituido; bencilo, opcionalmente sustituido o fenilo, opcionalmente sustituido.

10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que R es un alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido, preferiblemente metilo.
11. Procedimiento para la preparación del compuesto *trans*-(I),

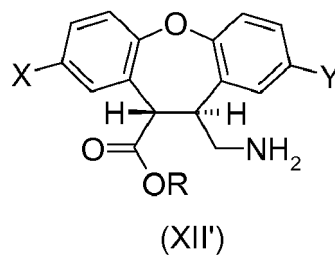


5 o una sal del mismo, comprendiendo el procedimiento:

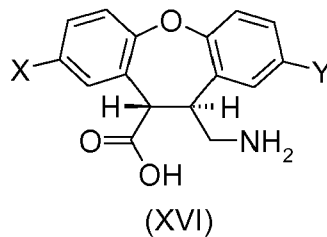
(a) reducir el nitro-éster (XI'),



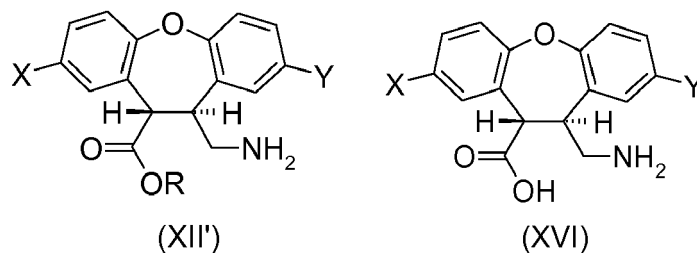
para dar el amino-éster (XII'),



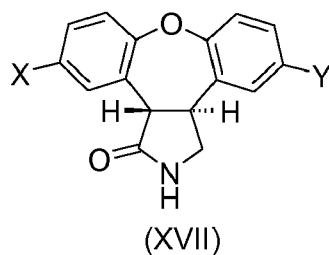
10 (b) hidrolizar opcionalmente el amino-éster (XII') para dar el amino-ácido (XVI),



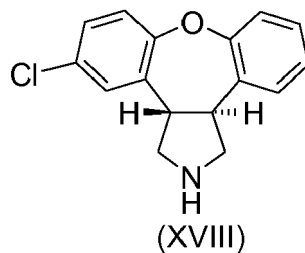
(c) realizar el cierre de anillo del amino-éster (XII') o el amino-ácido (XVI),



para dar la desmetil-lactama (XVII)



(d) reducir la desmetil-lactama (XVII) para dar la desmetilasenapina (XVIII)



(e) metilar la desmetilasenapina (XVIII) para dar el compuesto *trans*-(I); y

- 5 (f) convertir opcionalmente el compuesto *trans*-(I) en una sal del mismo,
 en el que X es H e Y es Cl o en el que X es Cl e Y es H y R es cualquier alquilo, opcionalmente sustituido;
 bencilo, opcionalmente sustituido o fenilo, opcionalmente sustituido.
12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que R es un alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido,
 preferiblemente metilo.