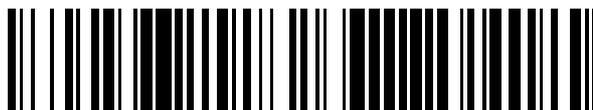


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 466 767**

51 Int. Cl.:

**C07D 313/14** (2006.01)

**C07D 491/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2011 E 11736390 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2014 EP 2598496**

54 Título: **Nuevo proceso para la preparación de asenapina**

30 Prioridad:

**04.08.2010 US 370506 P**  
**29.07.2010 EP 10171222**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.06.2014**

73 Titular/es:

**LABORATORIOS LESVI, S.L. (100.0%)**  
**Avda. Barcelona 69**  
**08970 Sant Joan Despí - Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**DALMASES BARJOAN, PERE;**  
**HUGUET CLOTET, JUAN y**  
**PEIRATS MASIA, JORDI**

74 Agente/Representante:

**PONTI SALES, Adelaida**

**ES 2 466 767 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

Nuevo proceso para la preparación de asenapina

## 5 CAMPO DE LA INVENCION

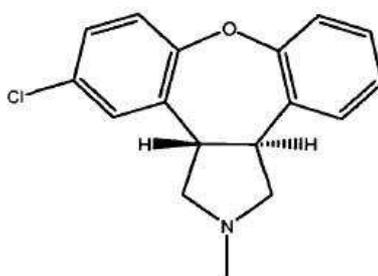
[0001] La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula I y su uso como intermedios en la síntesis de asenapina. La presente invención da a conocer un proceso para la preparación de estos nuevos compuestos de fórmula I y su conversión a asenapina.

10

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] La asenapina o *trans*-5-cloro-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol se describe en la patente de Estados Unidos No. 4.145.434 de van der Burg y se representa mediante la siguiente fórmula química:

15



Asenapina

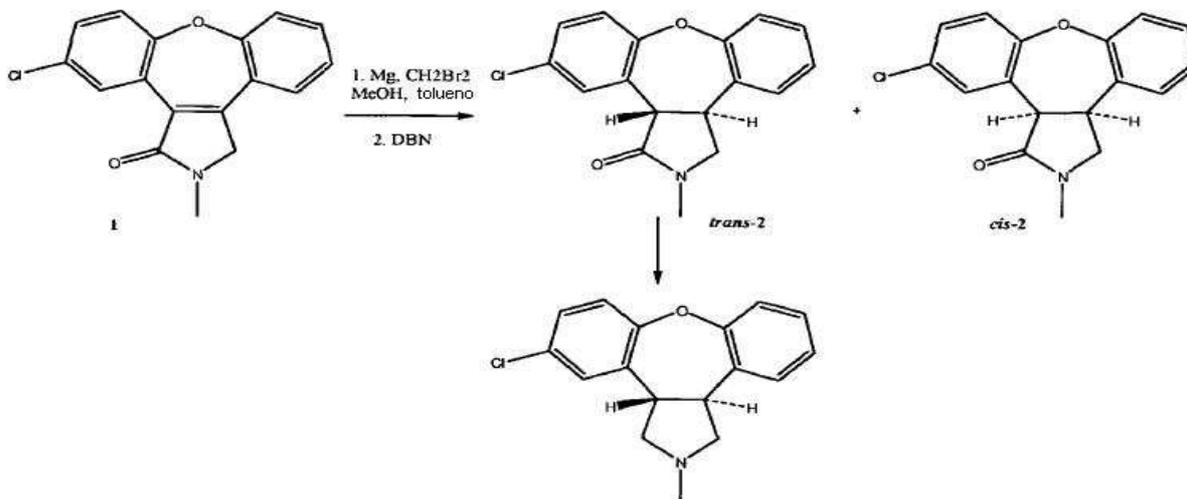
30

[0003] La asenapina presenta actividad depresora del SNC y presenta actividad antiserotonina. La asenapina muestra potencial actividad antipsicótica y puede ser útil en el tratamiento de la depresión (véase la solicitud de patente internacional WO 99/32108). Se ha establecido que la sal de maleato de asenapina es un antagonista de amplio espectro de serotonina, noradrenalina y dopamina de alta potencia. En la solicitud de patente internacional WO 95/23600 se ha descrito una preparación farmacéutica adecuada para la administración sublingual o bucal de maleato de asenapina. El maleato de asenapina se ha lanzado en Estados Unidos para dos indicaciones relacionadas. Se indica para el tratamiento agudo de la esquizofrenia en adultos, así como para el tratamiento de episodios maníacos o mixtos asociados con trastorno bipolar I, con o sin características psicóticas también en adultos.

40

[0004] La estrategia sintética para la preparación de asenapina es derivable de las enseñanzas de US 4,145,434 y se describe en el ejemplo 9 completo de EP 1 710 241. Las últimas etapas de esta metodología se muestran en el siguiente esquema.

45



50

55

60

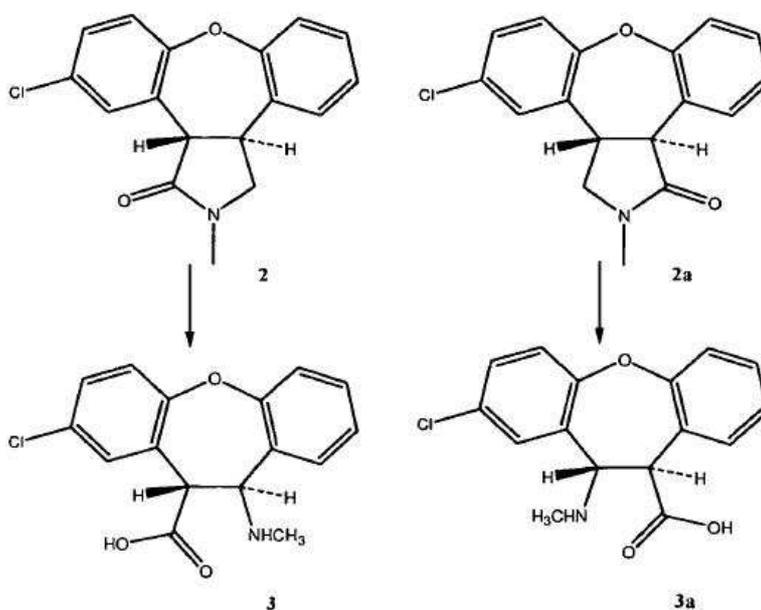
Asenapina

Esquema 1

65

[0005] En el esquema 1, el doble enlace en la enamida, 11-cloro-2,3-dihidro-2-metil-1H-dibenzo[2,3;6,7]oxepino[4,5-c]pirrol-1-ona (1), se reduce para producir una mezcla de un *trans*-2-isómero deseado y un *cis*-2-isómero no deseado, en una proporción 1:4. La proporción de producto no favorable se puede mejorar mediante la posterior isomerización parcial del *cis*-2-isómero no deseado en el *trans*-2-isómero utilizando DBN, conduciendo a una proporción de equilibrio termodinámico de *trans* con respecto a *cis* de 1:2. La separación del isómero *trans* y el isómero *cis* se realiza mediante cromatografía sobre gel de sílice. El isómero *cis* se puede isomerizar utilizando DBN y el isómero *trans* resultante se separa de nuevo mediante cromatografía. La desventaja de este proceso es que es extremadamente elaborado y que consume tiempo, mientras que el rendimiento final del isómero *trans* sólo es moderado.

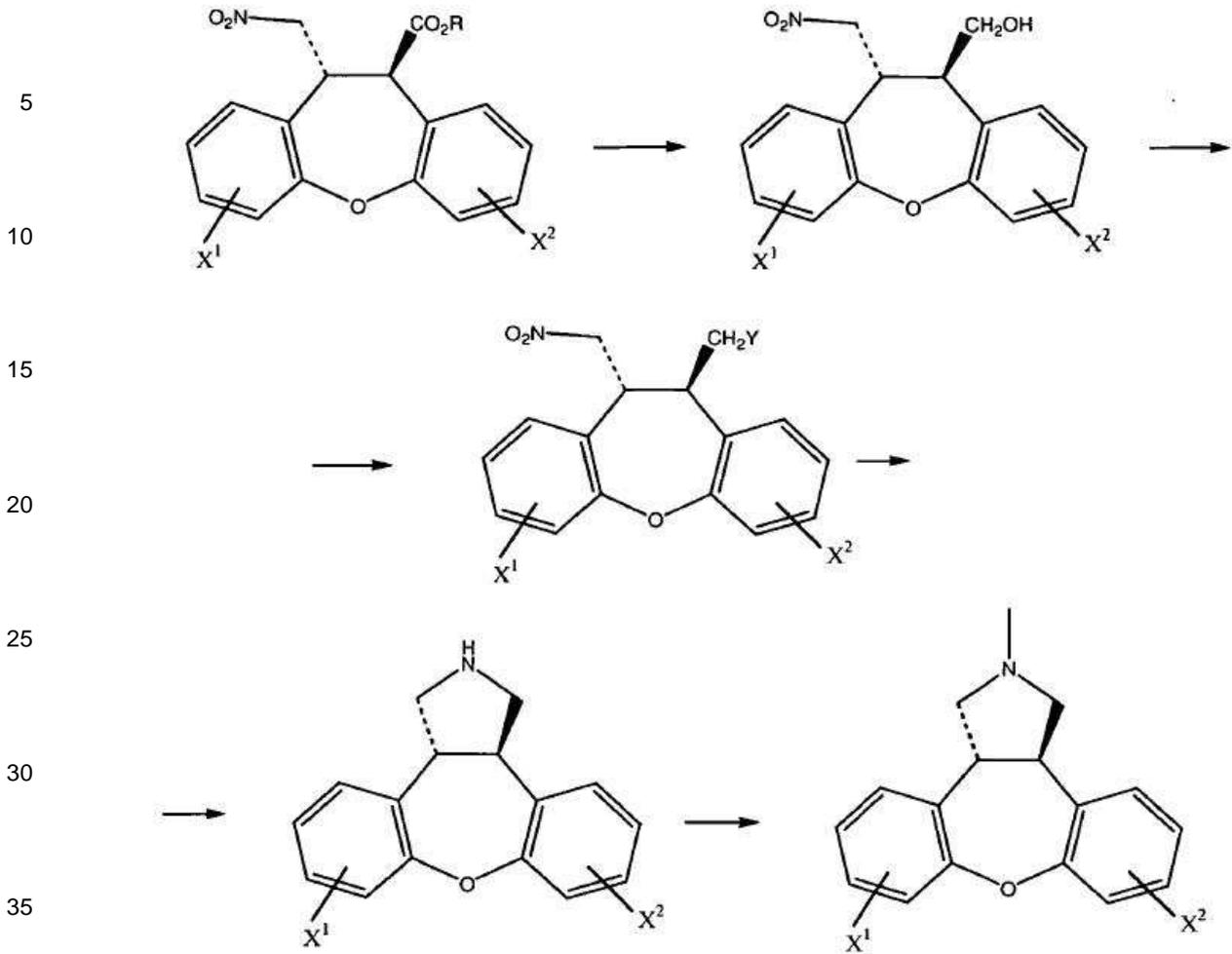
[0006] La patente europea EP 1 710 241 da a conocer una preparación de asenapina que evita la separación de los isómeros *cis* y *trans* a través de cromatografía sobre gel de sílice. En el esquema 2, la mezcla de *cis-trans* del compuesto 2 y/o su regioisómero, 2a, preferiblemente sin separar los enantiómeros, experimenta la reacción de apertura del anillo mediante un exceso de base fuerte en un medio alcohólico, produciendo, predominantemente, un isómero *trans* del aminoácido de la fórmula 3 o 3a en una proporción aproximada 10:1 (*trans:cis*), respectivamente.



Esquema 2

[0007] El *trans*-3 o el *trans*-3a se pueden aislar y someter a reciclación produciendo el *trans*-2 o *trans*-2a con el rendimiento global de aproximadamente el 60%, con respecto al compuesto 1. Alternativamente, los compuestos *trans*-3 o *trans*-3a se pueden convertir directamente en asenapina, mediante ciclación con un agente reductor, opcionalmente con una combinación con un ácido de Lewis. En conclusión, a efectos de obtener el isómero *trans* deseado es necesario llevar a cabo un procedimiento complejo que implica primero la apertura del anillo para la forma *trans* y a continuación la reciclación.

[0008] La solicitud de patente internacional WO 2009/008405 da a conocer un proceso para la producción de asenapina en el que la reducción, la conversión del grupo saliente, la hidrogenación y la metilación se llevan a cabo en ese orden (véase el esquema 3; X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son el mismo o diferentes y cada uno independientemente representa hidrógeno o átomo de halógeno; R representa un grupo alquilo opcionalmente sustituido; Y representa un grupo saliente).



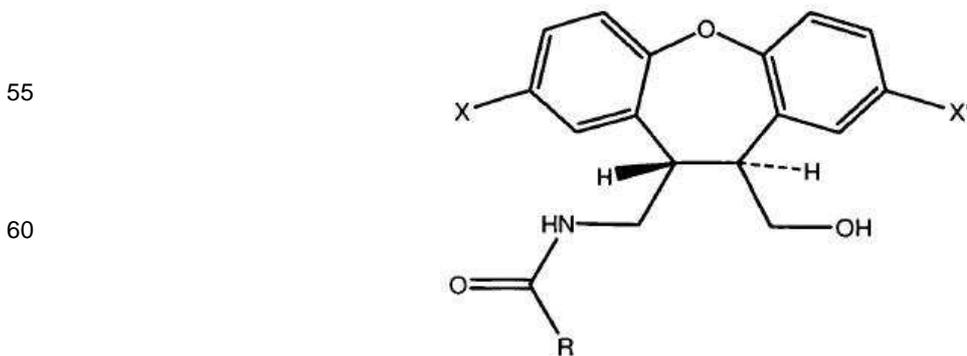
Esquema 3

40 **[0009]** Existe la necesidad de un proceso industrialmente eficiente para la preparación de asenapina con una buena estereoselectividad y rendimientos.

**BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

45 **[0010]** Los presentes inventores han hallado sorprendentemente que el proceso de la invención proporciona asenapina con un buen rendimiento que lo hace apropiado para la preparación de asenapina o sales de la misma a escala industrial.

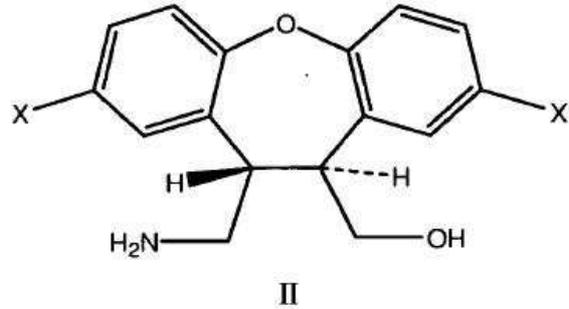
50 **[0011]** De este modo, un primer aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I



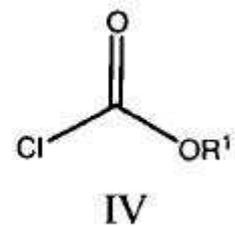
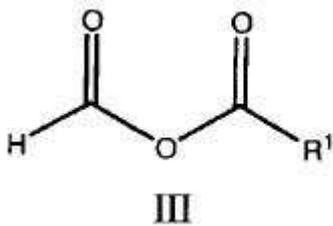
I

en el que X y X' son diferentes y cada uno independientemente representa hidrógeno o átomo de cloro y R se selecciona entre hidrógeno o un grupo alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido.

[0012] Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I que comprende reaccionar un compuesto de aminoalcohol de fórmula II

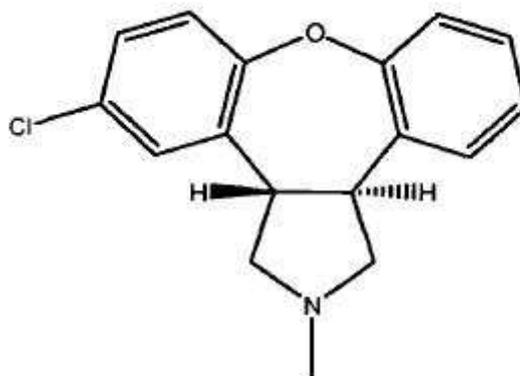


en el que X y X' tienen las mismas definiciones que antes con un anhídrido de ácido fórmico de fórmula III o un cloroformiato de fórmula IV



en el que R<sup>1</sup> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido.

[0013] Otro aspecto de la invención es un proceso para la preparación de asenapina o sus sales,

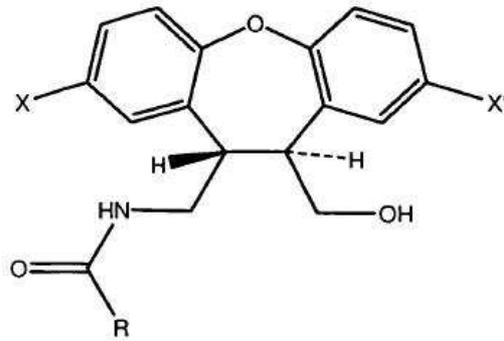


Asenapina

que comprende:

(a) reducir el grupo carbonilo de un compuesto de fórmula I

5



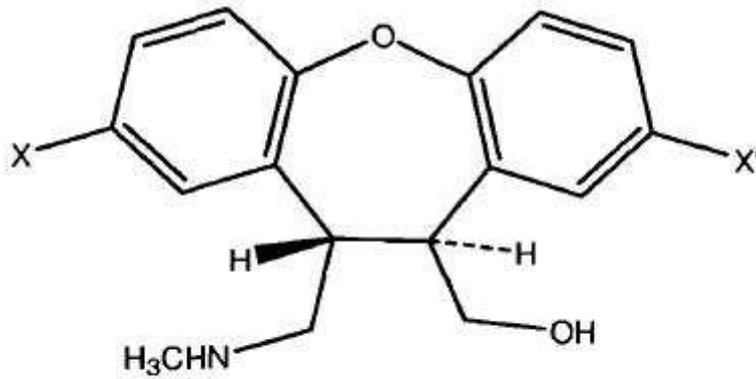
10

15

I

en el que X, X' y R tienen las mismas definiciones que antes para producir un compuesto de metilamino de fórmula V

20



25

30

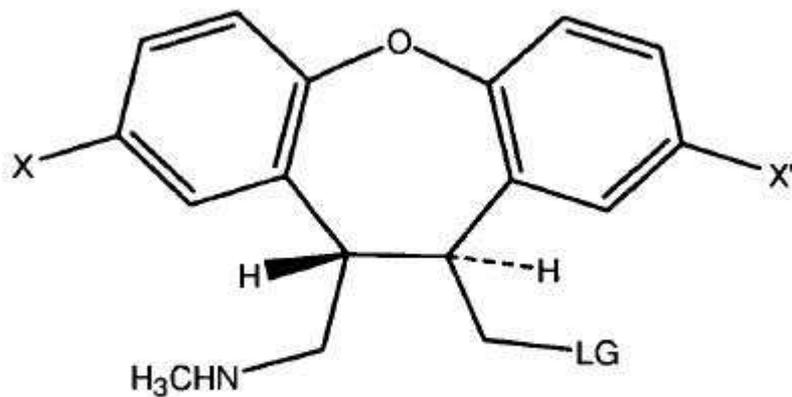
35

V

en el que X y X' tienen las mismas definiciones que antes (b) opcionalmente, convertir el grupo hidroxilo del compuesto V en un grupo saliente para producir un compuesto de fórmula VI,

40

45



50

55

60

VI

en el que X y X' tienen las mismas definiciones que antes y LG es un grupo saliente (c) ciclar el compuesto de fórmula V o VI para producir asenapina; y (d) opcionalmente, convertir la asenapina en una sal de la misma, o (a-i) convertir el grupo hidroxilo del compuesto de fórmula I en un grupo saliente para producir un compuesto de

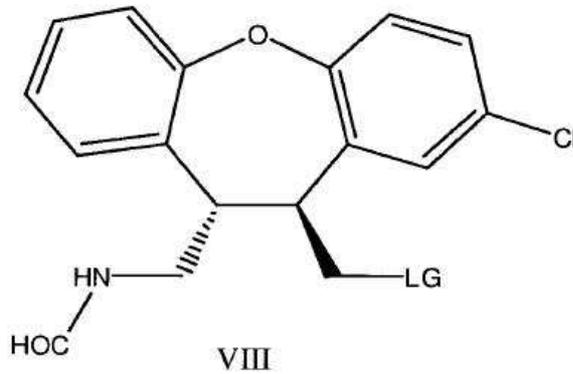
65

fórmula VIII,

5

10

15



en el que LG es un grupo saliente

20

(b-i) reducir y ciclar el compuesto de fórmula VIII para producir asenapina; y  
(c-i) opcionalmente, convertir la asenapina en una sal de la misma.

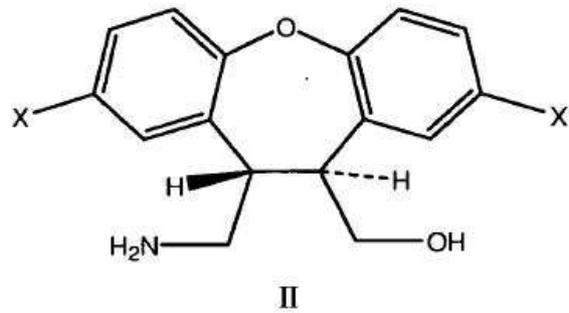
**[0014]** Otro aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de asenapina o sus sales que comprenden tratar un compuesto de fórmula I con un agente reductor.

25

**[0015]** Un aspecto de la invención se refiere a un compuesto de aminoalcohol de fórmula II:

30

35



40

en el que X y X' tienen las mismas definiciones que antes.

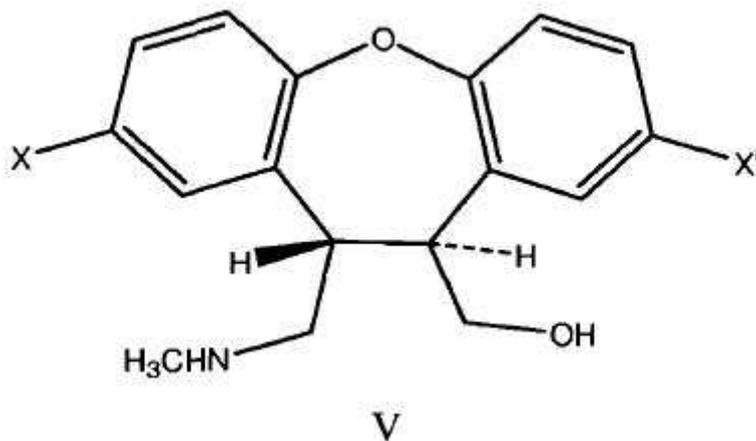
**[0016]** Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula V:

45

50

55

60



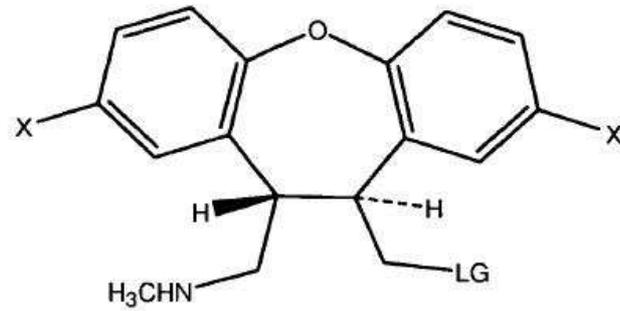
en el que X y X' tienen las mismas definiciones que antes.

**[0017]** Otro aspecto es un compuesto de fórmula VI:

65

5

10



VI

15

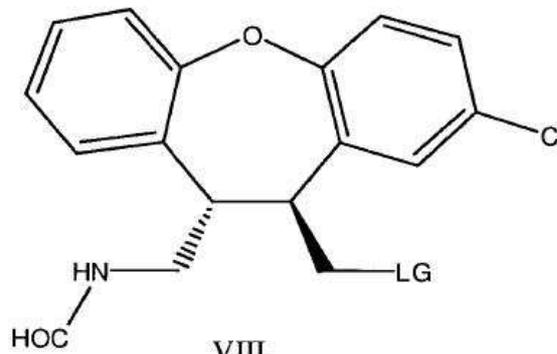
en el que X, X' y LG tienen las mismas definiciones que antes.

20

[0018] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula VIII

25

30



VIII

35

en el que LG es un grupo saliente.

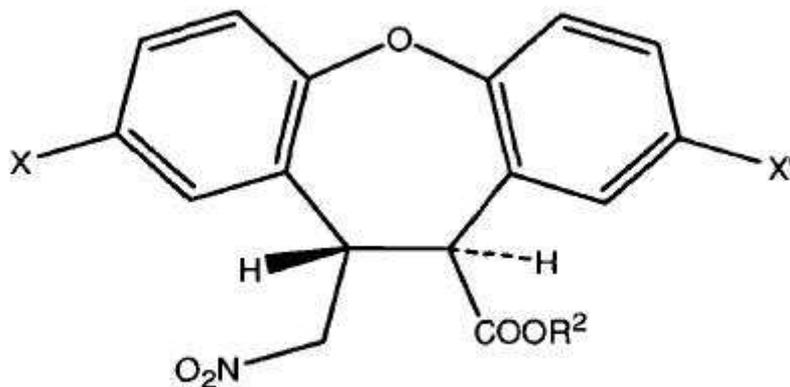
40

[0019] Otro aspecto de la presente invención es un proceso para la preparación del compuesto I, en el que el compuesto de aminoalcohol de fórmula II, se prepara mediante la reducción de ambas funciones nitro y éster de un compuesto de fórmula VII,

45

50

55



VII

60

en el que X y X' tienen las mismas definiciones que antes y R<sup>2</sup> representa un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido.

65

[0020] La presente invención también se refiere a la utilización de intermedios nuevos I, V, VI y VIII en la preparación de asenapina o sales de las mismas.

[0021] La presente invención también se refiere a la utilización del compuesto II en la preparación de un compuesto de fórmula I.

## 5 DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

### DEFINICIONES

[0022] En el contexto de la presente invención, los siguientes términos tienen el significado detallado a continuación:  
 10 El término "grupo saliente" se refiere a un grupo que se puede sustituir fácilmente por otro grupo. En J. March Advanced Organic Chemistry, 4ª edición, 1992, se indican algunos grupos salientes habituales. En el contexto de la presente invención, los grupos salientes se seleccionan preferiblemente entre halógeno y alcoholes activados, tales como grupos sulfonilo. Los halógenos incluyen flúor, cloro, bromo y yodo. El grupo sulfonilo se representa por -OSO<sub>2</sub>R', en el que R' es un alquilo sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un hidrocarburo fluorado o un halógeno. Por el término "alquilo sustituido o no sustituido", se entiende un radical de hidrocarburo lineal que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a doce átomos de carbono y que se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Los radicales alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, tales como arilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, ciano, carbonilo, acilo, alcoxicarbonilo, amino, nitro, mercapto, alquiltio, etc. El término "arilo sustituido o no sustituido" se refiere a un radical hidrocarburo aromático que contiene de 1 a 3 anillos separados o fusionados y de 6 a aproximadamente 18 átomos en el anillo de carbono, tales como fenilo, naftilo, indenilo, fenantrilo o antracilo. El radical arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, tales como hidroxilo, mercapto, halógeno, alquilo, fenilo, alcoxi, haloalquilo, nitro, ciano, dialquilamino, aminoalquilo, acilo, alcoxicarbonilo, etc.

[0023] El término haluro de alquilsulfonilo o arilsulfonilo sustituido o no sustituido se entiende que contiene un grupo sulfonilo, representado por -OSO<sub>2</sub>R', tal como se define anteriormente, y un ion haluro seleccionado entre fluoruro, cloruro, bromuro y yoduro.

[0024] Por el término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido" se entiende un radical hidrocarburo lineal que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a seis átomos de carbono y que se une al resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno. Los radicales alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, tales como un arilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxicarbonilo, amino, nitro, mercapto, alquiltio, etc. Entre los ejemplos de "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido" son metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, triclorometoxi, 1-fenilpropoxi, 2-feniletexi y fenilmetoxi.

[0025] Por el término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido" se entiende un radical de hidrocarburo lineal que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a seis átomos de carbono y que se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Los radicales alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, tales como un arilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxicarbonilo, amino, nitro, mercapto, alquiltio, etc.

[0026] El término "proceso one-pot" significa dos o más reacciones que tienen lugar sin aislar compuestos intermedios, en las que todos los reactivos se añaden al principio de la primera reacción o se añaden todos los reactivos de manera secuencial durante el transcurso de la reacción.

[0027] Los disolventes de éter incluyen dietil éter, tert-butil metil éter, 1,2-dimetoxietano, ciclopentil metil éter, diglima y tetrahidrofurano. Los disolventes de amida se seleccionan entre N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona y 1,3-dimetil-2-imidazolidinona. Los disolventes de cetona se seleccionan entre metil isobutil cetona, metil etil cetona, 2-propanona, ciclohexanona, y ciclopentanona. Los disolventes de éster se seleccionan entre acetato de etilo y acetato de butilo. Los disolventes de alcohol se seleccionan entre metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol y 2-butanol. Los disolventes halogenados se seleccionan entre diclorometano, 1,2-dicloroetano, y cloroformo. Los disolventes de hidrocarburos aromáticos se seleccionan entre tolueno, xileno, clorobenceno y nitrobenzeno.

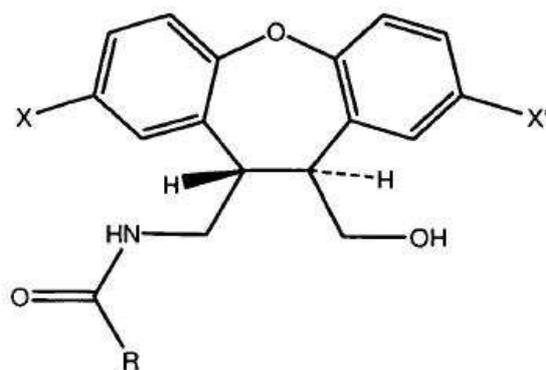
[0028] Como bases orgánicas se pueden mencionar aminas terciarias (trimetilamina, trietilamina, diisopropilamina, tributilamina, N-metilmorfolina y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano), aminas aromáticas (piridina, 2-metil-5-etilpiridina, 2,6-di-tert-butilpiridina, 4-dimetil aminopiridina, imidazol y 1-metilimidazol), amidinas cíclicas (1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-5-noneno), alcóxidos de metales alcalinos (metóxido de litio, metóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de litio, etóxido de sodio, etóxido de potasio y tert-butóxido de litio) y amidas de metales alcalinos (diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de potasio).

[0029] Como ejemplos de bases inorgánicas se pueden mencionar hidróxidos de metales alcalinos (hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de cesio), carbonatos de metales alcalinos (carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio), hidrogenocarbonatos de metales alcalinos (hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio), amoniaco, carbonato de amonio, y similares.

[0030] El término "purificación" se refiere al proceso en el que se puede obtener una sustancia farmacológica purificada. Por lo tanto, el término "purificación" comprende la extracción del disolvente, la filtración, "slurring", lavado, separación de fases, evaporación, centrifugación, cromatografía en columna o cristalización.

## DESCRIPCIÓN

[0031] Según un primer aspecto, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula I

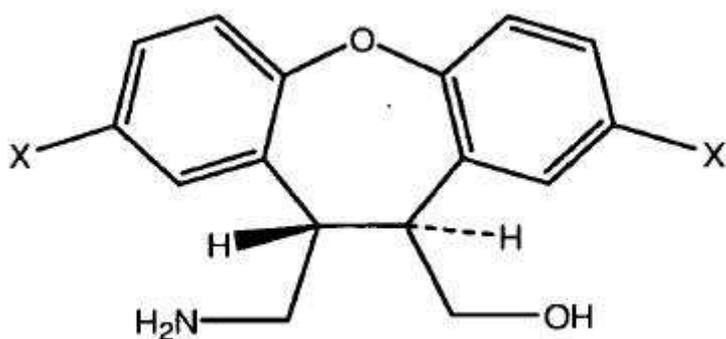


I

en los que X y X' son diferentes y cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o cloro y R se selecciona entre hidrógeno o cloro y R se selecciona entre hidrógeno o un grupo alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido.

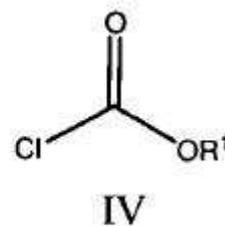
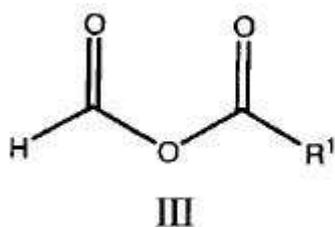
[0032] Ejemplos de compuestos de fórmula I son *trans*-N-(8-cloro-11-hidroximetil-10,11-dihidro-dibenzo[*b,f*]oxepino-10-ilmetil)-formamida, *trans*-N-(2-cloro-11-hidroximetil-10,11-dihidro-dibenzo[*b,f*]oxepino-10-ilmetil)-formamida, éster bencílico del ácido *trans*-(8-cloro-11-hidroximetil-10,11-dihidro-dibenzo[*b,f*]oxepino-10-ilmetil)-carbámico, éster bencílico del ácido *trans*-(2-cloro-11-hidroximetil-10,11-dihidro-dibenzo[*b,f*]oxepino-10-ilmetil)-carbámico, éster etílico del ácido *trans*-(8-cloro-11-hidroximetil-10,11-dihidro-dibenzo[*b,f*]oxepino-10-ilmetil)-carbámico o éster etílico del ácido *trans*-(2-cloro-11-hidroximetil-10,11-dihidro-dibenzo[*b,f*]oxepino-10-ilmetil)-carbámico.

[0033] El segundo aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de compuestos de fórmula I, que comprende reaccionar un compuesto de aminoalcohol de fórmula II



II

en el que X y X' tienen las mismas definiciones que antes con un anhídrido de ácido fórmico de fórmula III o un cloroformiato de fórmula IV



en el que R<sup>1</sup> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido.

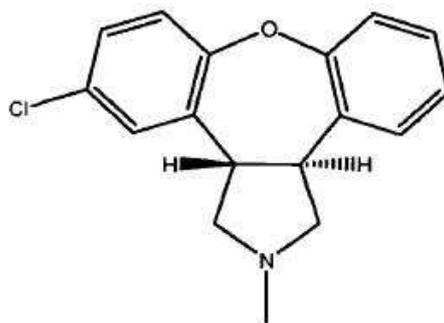
**[0034]** Los anhídridos de ácido fórmico de fórmula III se seleccionan entre anhídrido acético fórmico, anhídrido fórmico propiónico o anhídrido fórmico isobutírico.

**[0035]** La reacción se puede realizar mediante la adición de una solución de compuesto II en un disolvente orgánico a una solución de anhídrido de ácido fórmico de fórmula III en un disolvente orgánico, sin limitación particular en el orden de adición y mezclado. Como ejemplos de disolventes orgánicos, se pueden mencionar disolventes de éter, acetonitrilo, disolventes de éster, disolventes halogenados, disolventes de hidrocarburos aromáticos, cetonas y ácido fórmico. Estos disolventes se pueden utilizar solos o se pueden utilizar dos o más de manera simultánea. La temperatura de reacción para la reacción es de 0-150°C y preferiblemente 0-100°C.

**[0036]** Como ejemplos de cloroformatos de fórmula IV, se pueden mencionar cloroformato de metilo, cloroformato de etilo o cloroformato de bencilo.

**[0037]** La reacción se lleva a cabo mediante metodologías convencionales. El compuesto resultante de fórmula I se puede preparar mediante reacción de un compuesto II de amina con un cloroformato de fórmula IV. La reacción se puede llevar a cabo en una mezcla de agua y disolventes orgánicos. Entre los disolventes orgánicos se incluyen disolventes de éter, disolventes de amida, disolventes de cetona, disolventes de éster, disolventes halogenados y/o disolventes de hidrocarburos aromáticos. La reacción también requiere la adición de una base inorgánica. De manera alternativa, la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico no prótico. Ejemplos de disolventes orgánicos no próticos son acetato de etilo, acetonitrilo, acetona, metil etil cetona, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, xileno, etc. Estos disolventes se pueden utilizar solos o se pueden utilizar dos o más de manera simultánea. La reacción también requiere la presencia de una base orgánica.

**[0038]** Otro aspecto de la presente invención es un proceso para la preparación de asenapina o sus sales,

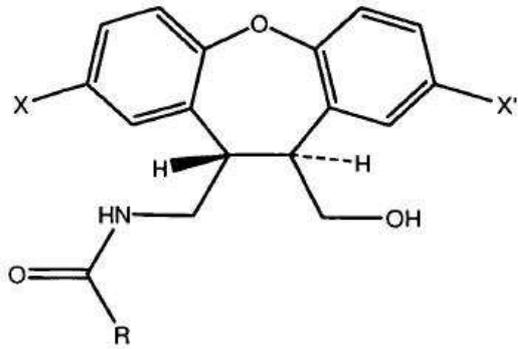


Asenapina

que comprende:

(a) reducir el grupo carbonilo de un compuesto de fórmula I

5



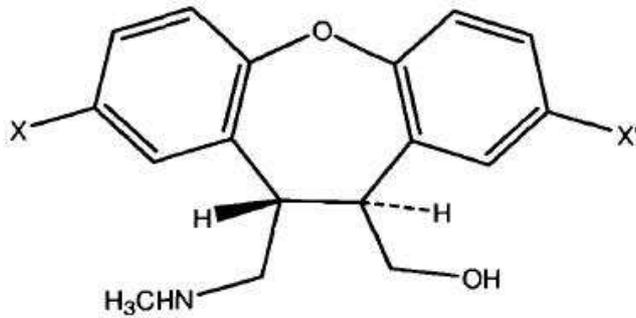
10

15

I

en el que X, X' y R tienen las mismas definiciones que antes para producir un compuesto de metilamino de fórmula V

20



25

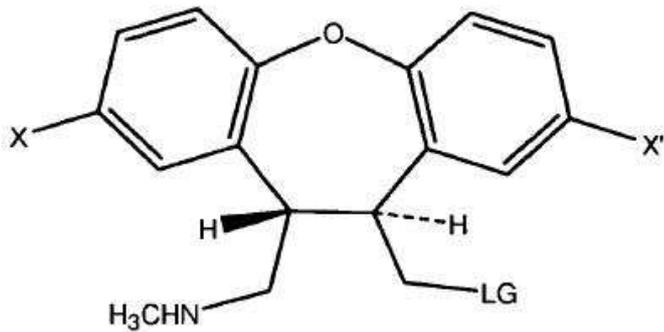
30

V

35

en el que X y X' tienen las mismas definiciones que antes  
(b) opcionalmente, convertir el grupo hidroxilo del compuesto V en un grupo saliente para producir un compuesto de fórmula VI,

40



45

50

VI

55

en el que X y X' tienen las mismas definiciones que antes y LG es un grupo saliente  
(c) ciclar el compuesto de fórmula V o VI para producir asenapina; y  
(d) opcionalmente, convertir la asenapina en una sal de la misma, o  
(a-i) convertir el grupo hidroxilo del compuesto de fórmula I en un grupo saliente para producir un compuesto de fórmula VIII,

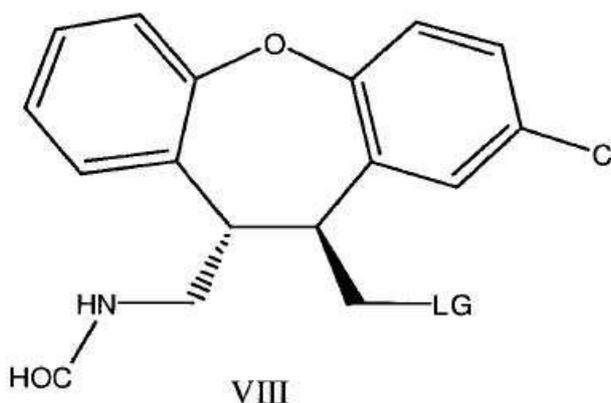
60

65

5

10

15



en el que LG es un grupo saliente

20

(b-i) reducir y ciclar el compuesto de fórmula VIII para producir asenapina; y  
(c-i) opcionalmente, convertir la asenapina en una sal de la misma.

25

**[0039]** El agente reductor utilizado para reducir el grupo carbonilo del compuesto I puede ser hidruros de boro o hidruros de aluminio. Como ejemplos de compuestos de hidruro de boro se pueden mencionar borohidruros de metales alcalinos, tales como borohidruro de litio, borohidruro de sodio y borohidruro de potasio; y compuestos de borano, tales como diborano y borano. En la mayoría de los casos, el agente reductor es borohidruro de sodio. Ejemplos de hidruros de aluminio son hidruro de litio y aluminio, hidruro de sodio y bis-(2-metoxietoxi)aluminio, hidruro de litio y tri-terc-butoxialuminio e hidruro de aluminio. La cantidad de agente reductor utilizado es 1-10 moles con respecto a 1 mol de compuesto I.

30

**[0040]** El hidruro de aluminio, también referido como "alano", se prepara habitualmente como un complejo de alano-eterato mediante la reacción de hidruro de litio y aluminio con un ácido de Lewis, tal como tricloruro de aluminio, cloruro de zinc o con cloruro de berilio. En una síntesis alternativa, se hace reaccionar hidruro de litio y aluminio con ácido sulfúrico para producir el complejo de alano-eterato.

35

**[0041]** Cuando se utiliza borohidruro de metal alcalino como agente reductor, también se puede utilizar como agente reductor adicional un ácido de Lewis, tal como trifluoruro de boro, un ácido de Bronsted, tal como ácido sulfúrico. Preferiblemente, se utiliza trifluoruro de boro como agente reductor adicional. En la mayoría de los casos, se puede utilizar trifluoruro de boro como un complejo con tetrahidrofurano, o similar. La cantidad utilizada es de 1-3 con respecto a 1 mol del borohidruro de metal alcalino.

40

**[0042]** La reducción se lleva a cabo en presencia de un disolvente. El disolvente se puede seleccionar entre disolventes de éter, preferiblemente, tetrahidrofurano. La temperatura de reacción para la reducción es de 0-100°C y preferiblemente 25-60°C. El tiempo de reacción es de 1-24 horas.

45

**[0043]** La etapa (b) del proceso consiste en convertir el grupo hidroxilo del compuesto V en un grupo saliente. Esta etapa puede ser opcional, lo que significa que el compuesto I se puede sintetizar con o sin la conversión del grupo hidroxilo en un grupo saliente.

50

**[0044]** En una realización de la presente invención, la asenapina se sintetiza directamente mediante la ciclación del compuesto V sin realizar la etapa (b). Esta ciclación se consigue calentando una solución del compuesto V en un disolvente orgánico. La temperatura de reacción de la ciclación es entre 0°C y 150°C. Ejemplos de disolventes orgánicos son disolventes de éter, disolventes de hidrocarburos aromáticos, disolventes de éster, disolventes de cetona, disolventes de alcohol, disolventes de amida, acetonitrilo, disolventes halogenados y/o disolventes de hidrocarburos aromáticos.

55

**[0045]** Algunas veces, puede ser necesaria la adición de ácido. El ácido utilizado puede ser un ácido orgánico, tal como ácido para-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido naftalensulfónico. Alternativamente, se puede utilizar un ácido inorgánico. Ejemplos de ácidos inorgánicos son ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, etc.

60

65

**[0046]** En una realización de la presente invención, la etapa (b) se realiza para transformar el grupo hidroxilo del compuesto V en un grupo saliente antes de la ciclación para producir asenapina. Tal como se ha indicado anteriormente, el grupo saliente se selecciona preferiblemente entre halógenos y alcoholes activados, tales como grupos sulfonilo. Son más preferidos los halógenos que incluyen flúor, cloro, bromo y yodo. Preferiblemente, el halógeno es cloro o bromo. La introducción de halógenos deseados se consigue mediante la utilización de reactivos específicos, tales como cloruro de tionilo, cloruro de fosforilo o tetracloruro de carbono o tetrabromuro de carbono en

combinación con trifetilfosfina, o dibromuro de trifetilfosfina o diioduro de trifetilfosfina. La cantidad de reactivo utilizado en la conversión a grupo saliente es de 1-5 moles y preferiblemente de 1-3 moles con respecto a 1 mol de compuesto V.

5 **[0047]** La conversión en grupo saliente se lleva a cabo normalmente en presencia de un disolvente. El disolvente no está particularmente limitado. Ejemplos de disolventes que se pueden utilizar son disolventes de éter, disolventes de hidrocarburos aromáticos y disolventes halogenados tal como los mencionados específicamente anteriormente.

10 **[0048]** La temperatura de reacción para la conversión al grupo saliente es entre -30°C y 100°C y preferiblemente -10°C a 70°C.

15 **[0049]** Según una realización de la presente invención, el compuesto V, cuando se trata con un reactivo para la conversión en grupo saliente puede someterse a ciclación para producir asenapina. En este caso, las etapas (b) y (c) se realizan en un procedimiento de "one-pot". Es decir, el compuesto VI no se aísla y se somete a ciclación en el mismo recipiente de reacción.

20 **[0050]** En estas circunstancias, la mezcla obtenida tras completar la reacción contiene normalmente asenapina como producto principal que se somete a un tratamiento posterior, tal como filtración, neutralización, lavado y extracción. La asenapina también se puede aislar mediante un tratamiento de aislamiento habitual de la mezcla y, a continuación, se puede purificar mediante medios de purificación habituales. A continuación, también se puede convertir en una sal mediante procedimientos convencionales conocidos por el experto en la materia.

25 **[0051]** Alternativamente, se puede aislar el compuesto VI y, opcionalmente, purificarse antes de ciclarse para producir asenapina. Esta ciclación se puede llevar a cabo, opcionalmente, dejando adicionalmente que el compuesto VI entre en contacto con una base orgánica o inorgánica.

30 **[0052]** La ciclación se realiza habitualmente en presencia de un disolvente. El disolvente no está particularmente limitado. Ejemplos de disolventes que se pueden utilizar en la ciclación son disolventes de éter, disolventes de amida, disolventes de cetona, acetonitrilo, disolventes de alcohol, disolventes halogenados y disolventes de hidrocarburos aromáticos. Estos disolventes se pueden utilizar solos o se pueden utilizar dos o más de manera simultánea. La temperatura de reacción para la ciclación es entre 0°C y 120°C.

35 **[0053]** La etapa (d) del proceso consiste en la preparación de una sal de asenapina. La mezcla obtenida tras completar la ciclación contiene asenapina que se puede aislar mediante un tratamiento de aislamiento habitual. La asenapina también se puede transformar en una sal de adición de ácido. La asenapina aislada o su sal de adición de ácido se pueden purificar mediante medios de purificación habituales, tales como cromatografía en columna o recristalización, respectivamente. Además, la asenapina se puede purificar adicionalmente a través de una sal de adición de ácido de la misma que, después de aislarse y, opcionalmente, purificarse, se transforma de nuevo en asenapina mediante el tratamiento con una base orgánica o una base inorgánica.

40 **[0054]** El ácido utilizado para obtener una sal de adición de ácido de asenapina puede ser, por ejemplo, un ácido orgánico (ácido oxálico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, etc.) o un ácido inorgánico (ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido nítrico).

45 **[0055]** Otro aspecto de la presente invención se refiere a un proceso alternativo para la preparación de asenapina o sus sales que comprende tratar el compuesto de fórmula I con un agente reductor. Esta reacción "one-pot" produce asenapina con un rendimiento aceptable, un número reducido de etapas químicas y sin aislar el intermedio de compuesto V de metilamino. La reacción "one-pot" se realiza en el mismo recipiente de reacción.

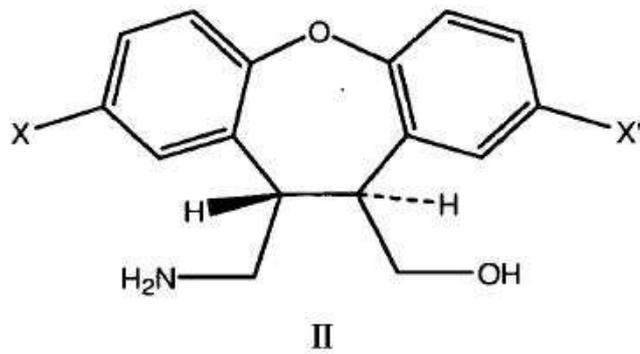
50 **[0056]** El agente reductor utilizado en ese proceso se puede seleccionar entre hidruros de aluminio, también referido como "alano", o hidruros de boro descritos anteriormente. La cantidad de agente reductor utilizado es habitualmente 1-3 con respecto a 1 mol del borohidruro de metal alcalino.

55 **[0057]** La reducción se lleva a cabo en presencia de un disolvente. El disolvente se puede seleccionar entre disolventes de éter, preferiblemente tetrahidrofurano. La temperatura de reacción para la reacción es normalmente de 0-100°C y preferiblemente de 25-60°C. El tiempo de reacción es de 1-24 horas.

**[0058]** La presente invención también se refiere a compuestos intermedios del proceso.

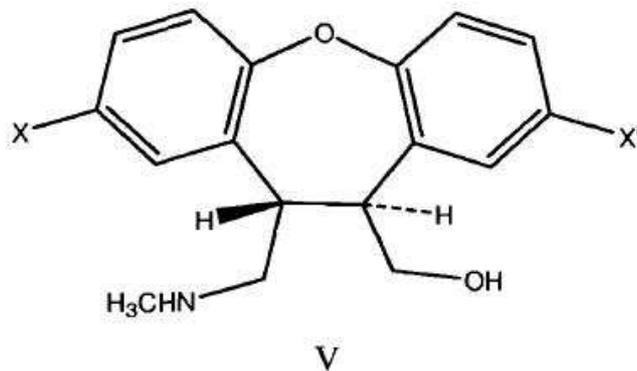
60 **[0059]** En un aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de aminoalcohol de fórmula II:

65



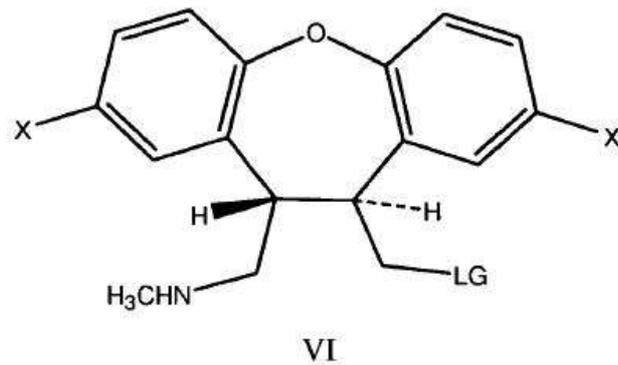
en el que X y X' tienen las mismas definiciones que antes.

15 **[0060]** En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula V



en el que X y X' tienen las mismas definiciones que antes.

35 **[0061]** Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula VI



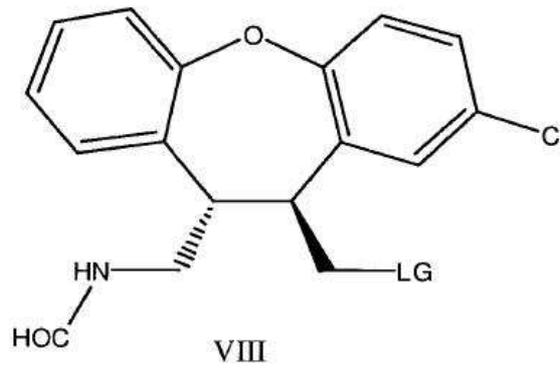
en el que X, X' y LG tienen las mismas definiciones que antes.

55 Los LG preferidos son átomos de halógeno, más preferiblemente, cloro y bromo.

**[0062]** Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula VIII

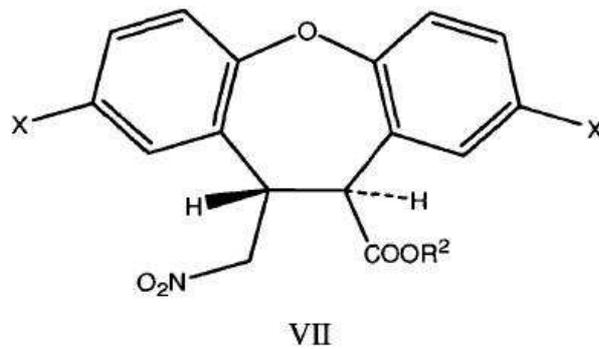
60

65



15 en el que LG es un grupo saliente.

20 **[0063]** En otro aspecto, la presente invención da a conocer un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I, en el que se prepara un compuesto de aminoalcohol de fórmula II, mediante la reducción de ambas funciones nitro y éster de un compuesto de fórmula VII,



35 en el que X y X' tienen las mismas definiciones que antes y R<sup>2</sup> representa un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, preferiblemente R<sup>2</sup> es metilo.

40 **[0064]** El proceso anterior para la preparación del compuesto I se representa a continuación en el esquema 4.

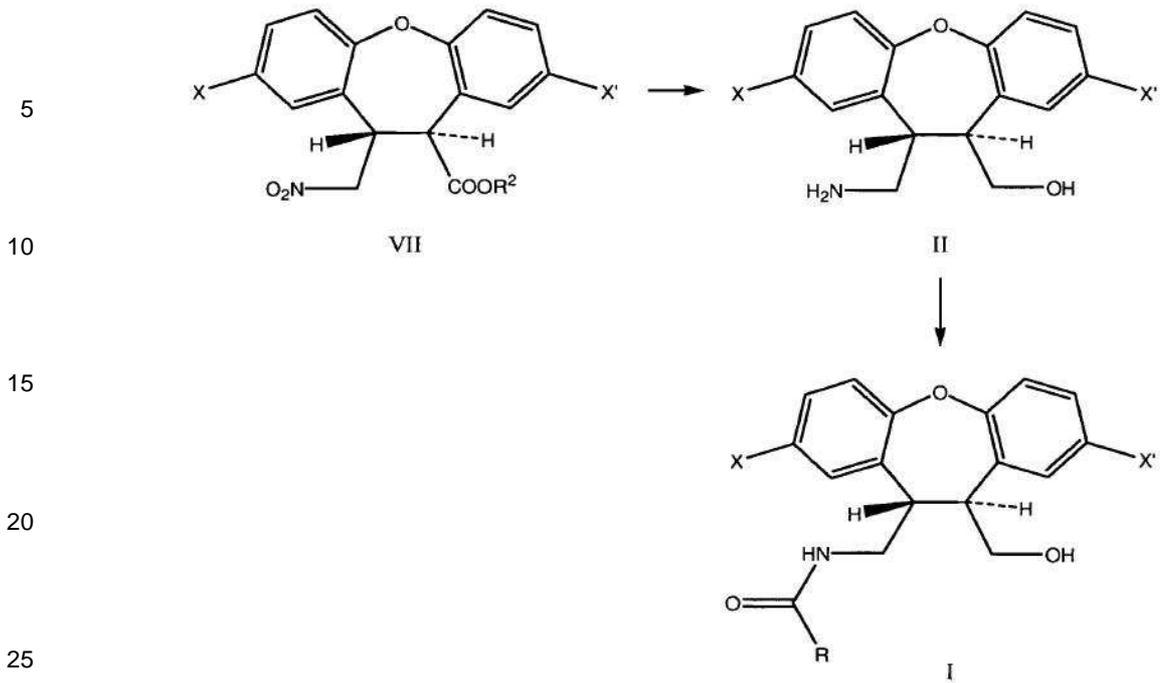
45

50

55

60

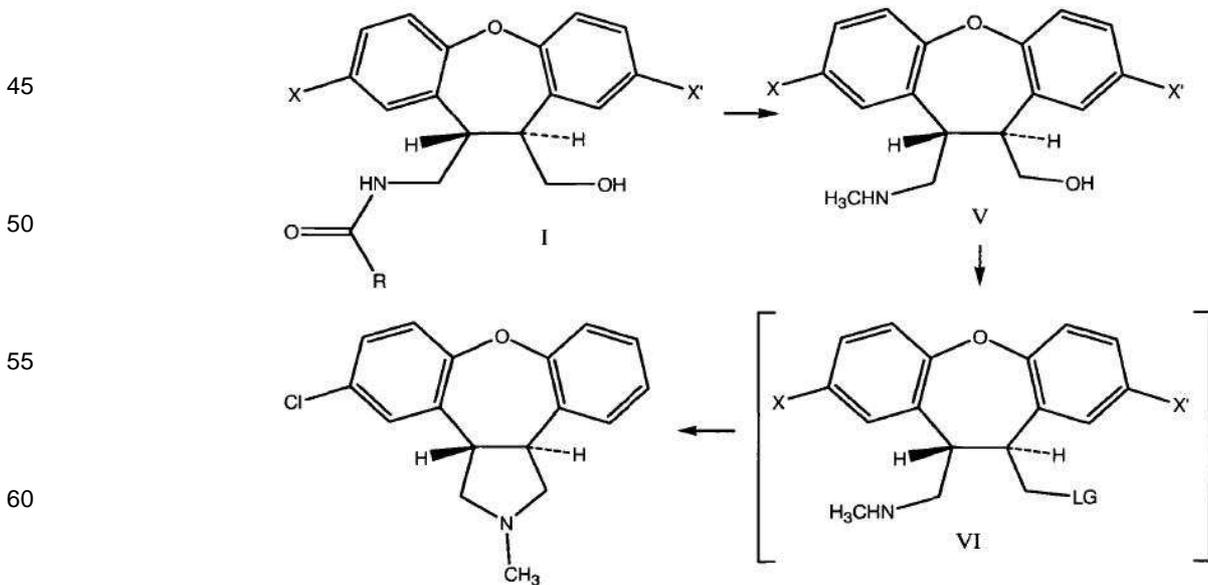
65



Esquema 4

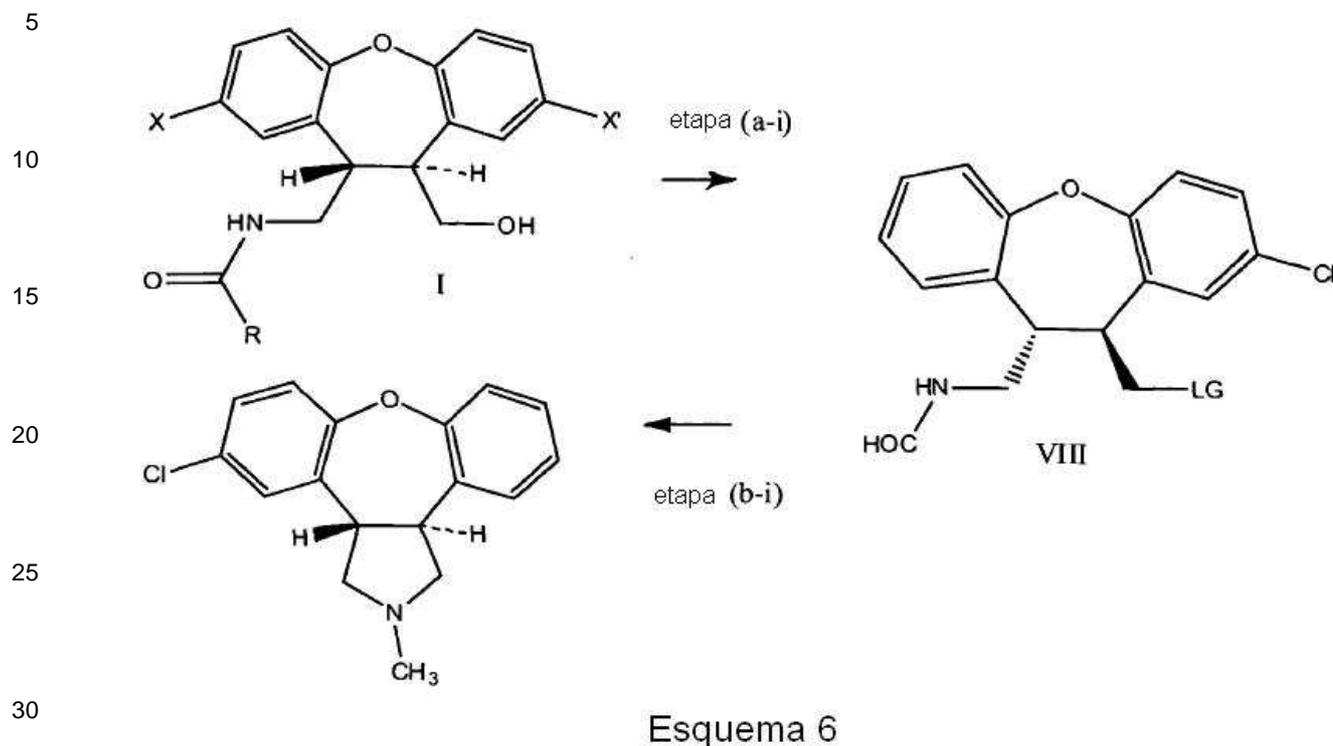
30 **[0065]** Los presentes inventores han descubierto que el tratamiento de un compuesto de fórmula VII con hidruro de litio y aluminio (LAH) produce un compuesto de fórmula II con rendimientos óptimos. En la mayoría de los casos, el hidruro utilizado es como un complejo con tetrahydrofurano, dietil éter o similares. La cantidad de agente reductor es de 1-10 moles y preferiblemente de 1-5 moles con respecto a 1 mol de compuesto II. La mezcla obtenida tras completar la reducción del compuesto VII se puede utilizar directamente en la siguiente etapa. Sin embargo, normalmente, la mezcla se utiliza en la siguiente etapa después del tratamiento posterior, tal como filtración, neutralización, lavado y extracción. El compuesto resultante II se puede aislar y purificar mediante medios convenientes, tales como la cristalización o la cromatografía en columna y convertirse posteriormente en el compuesto I.

40 **[0066]** El proceso de la presente invención se puede utilizar para la preparación de asenapina y sus sales tal como se representa en el siguiente esquema 5.



Esquema 5

[0067] El proceso de la presente invención se puede utilizar alternativamente para la preparación de asenapina y sus sales tal como se representa en el siguiente esquema 6.



[0068] La etapa (a-i) del proceso se realiza para convertir el grupo hidroxilo de un compuesto de fórmula I en un grupo saliente, antes de la reducción y ciclación para producir asenapina. Tal como se ha definido previamente, el grupo saliente se selecciona preferiblemente entre halógenos y alcoholes activados, tales como grupos sulfonilo. Los grupos salientes más preferidos son mesilato ( $\text{CH}_3\text{SO}_3^-$ ), tosilato ( $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3^-$ ), cloro y bromo. La introducción de halógenos deseados se consigue utilizando reactivos específicos, tales como cloruro de tionilo, cloruro de fosforilo, tetracloruro de carbono o tetrabromuro de carbono en combinación con trifenilfosfina, dibromuro de trifenilfosfina o diioduro de trifenilfosfina. Los reactivos preferidos son tetracloruro de carbono o tetrabromuro de carbono en combinación con trifenilfosfina. La introducción de grupos sulfonilo deseados se consigue utilizando un haluro de alquilsulfonilo o arilsulfonilo sustituido o no sustituido, preferiblemente cloruro de metanosulfonilo ( $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ ) o cloruro de toluenosulfonilo ( $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl}$ ). Esta etapa se lleva a cabo en presencia de un disolvente y una base orgánica. El disolvente se puede seleccionar entre los grupos de éteres, amidas, cetonas, ésteres, hidrocarburos halogenados y aromáticos, tal como se ha definido anteriormente, preferiblemente, disolventes halogenados, lo más preferiblemente, diclorometano. La base orgánica se puede seleccionar entre aminas terciarias, aminas aromáticas, amidinas cíclicas, alcóxidos de metal alcalino y amidas de metal alcalino, tal como se han definido previamente. Las bases orgánicas preferidas son aminas terciarias, lo más preferiblemente trietilamina. La temperatura de reacción para el proceso de derivación es entre  $-10^\circ\text{C}$  y  $50^\circ\text{C}$  y preferiblemente entre  $0^\circ\text{C}$  y  $25^\circ\text{C}$ .

[0069] La reducción y ciclación del compuesto de fórmula VIII para producir asenapina, tal como se describe en las etapas (b-i), se llevan a cabo bajo las mismas condiciones descritas previamente para las etapas (a) y (b).

[0070] El agente reductor se selecciona entre hidruros de boro o hidruros de aluminio, preferiblemente el agente reductor es borohidruro de metal alcalino. La cantidad de agente reductor utilizado es de 1-10 moles con respecto a 1 mol de compuesto VIII. Cuando se utiliza borohidruro de metal alcalino, como agente reductor, también se puede utilizar un complejo de trifluoruro de boro y tetrahydrofurano como agente reductor adicional. La cantidad de agente reductor adicional utilizado, tal como trifluoruro de boro con tetrahydrofurano es de 1 a 3 veces la cantidad del borohidruro de metal alcalino.

[0071] La reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente. El disolvente se puede seleccionar entre disolventes de éter, preferiblemente, tetrahydrofurano. La reacción también requiere la adición de una base inorgánica que se puede seleccionar entre hidróxidos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, amoniaco, carbonato de amonio y similares, preferiblemente un carbonato de metal alcalino. La temperatura de reacción es entre  $-30^\circ\text{C}$  y  $100^\circ\text{C}$  y preferiblemente de  $0^\circ\text{C}$  hasta  $100^\circ\text{C}$ .

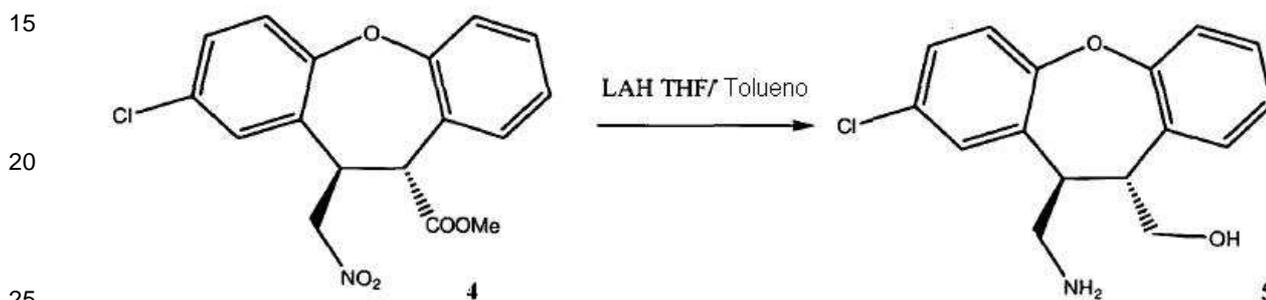
[0072] El maleato de asenapina obtenido según el proceso de la presente invención corresponde a la forma monoclínica de asenapina tal como se describe por Funke et al (Arzneim.-Forsch./Drug Res. 40 (1999), 536-539).

5 [0073] La presente invención se ilustra con más detalle mediante los siguientes ejemplos, pero no debe interpretarse que se limita a los mismos.

## EJEMPLOS

### 10 Ejemplo 1. Preparación de *trans*-(11-aminometil-2-cloro-10,11-dihidro-dibenzo[*b,f*]oxepino-10-il)-metanol (5)

[0074]



30 Se añade a  $-15^{\circ}\text{C}$  una solución de éster metílico del ácido *trans*-2-cloro-11-nitrometil-10,11-dihidro-dibenzo[*b,f*]oxepino-10-carboxílico (4) (4,6 g, 13,23 mmol) en THF anhidro (23 ml) a una mezcla de THF (23 ml) y una suspensión de hidruro de litio y aluminio (LAH) 3,5 M en THF/Tolueno (15,1 ml, 52,9 mmol).

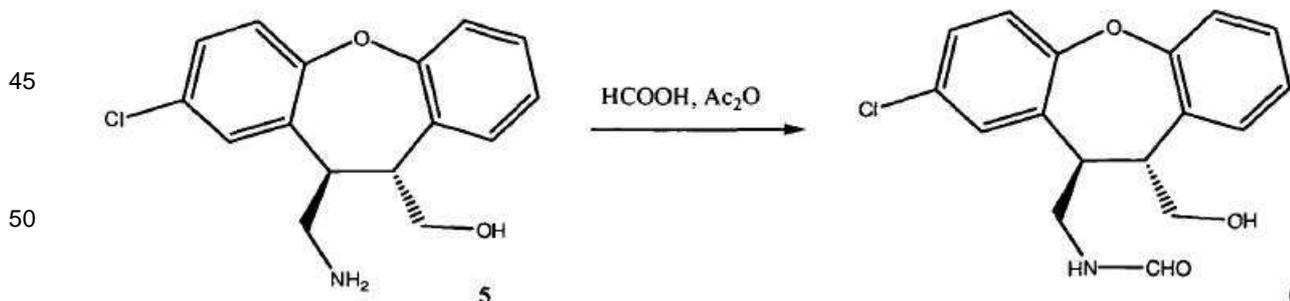
La mezcla se agita a  $30^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos, se enfría hasta  $-15^{\circ}\text{C}$  y se desactiva secuencialmente con  $\text{H}_2\text{O}$  (2 ml), NaOH al 15% (2 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (6 ml).

El sólido se filtra, se lava con THF (2x23 ml) y el filtrado se evapora a sequedad para producir 3,60 g (95%) de *trans*-(11-aminometil-2-cloro-10,11-dihidro-dibenzo[*b,f*]oxepino-10-il)-metanol (5) como un sólido amarillo pálido.

35  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 1,64 (br s, 3H, intercambio  $\text{D}_2\text{O}$ ), 2,70-2,80 (m, 1H), 2,87-2,97 (m, 1H), 3,12-3,18 (m, 1H), 3,19-3,36 (m, 1H), 3,44-3,54 (m, 1H), 3,63-3,72 (m, 1H), 7,03-7,26 (m, 7H).

### 40 Ejemplo 2. Preparación de *trans*-N-(8-cloro-11-hidroxitometil-10,11-dihidro-dibenzo[*b,f*]oxepino-10-il)metil)-formamida (6)

[0075]



Se calienta hasta  $50^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas una mezcla de anhídrido acético (2 ml, 20,7 ml) y ácido fórmico (1,6 ml, 41,4 mmol). Después de enfriarse hasta  $25^{\circ}\text{C}$ , la mezcla se diluye con diclorometano (15 ml). A continuación, la reacción se enfría hasta  $0^{\circ}\text{C}$  y se añade *trans*-(11-aminometil-2-cloro-10,11-dihidro-dibenzo[*b,f*]oxepino-10-il)-metanol (5) (3,00 g, 10,4 mmol) y se agita a  $25^{\circ}\text{C}$  durante una hora.

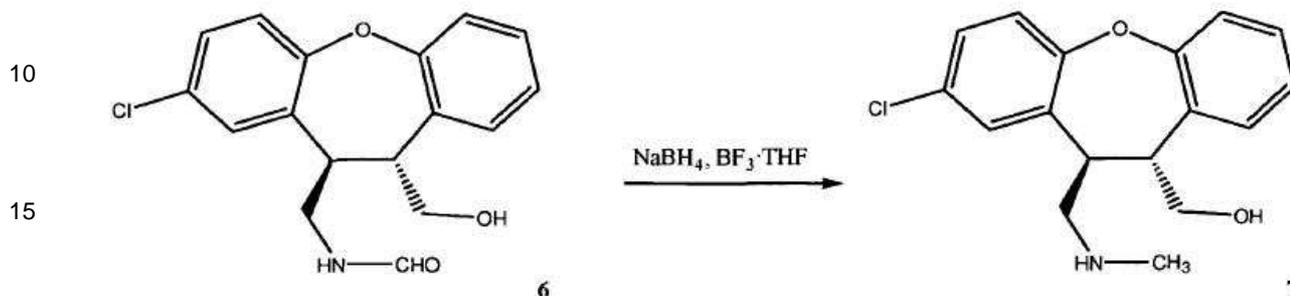
La reacción se desactiva con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  al 10% (20 ml) y la fase orgánica se lava con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  al 10% hasta pH 9.

60 Se añaden metanol (3 ml) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  sólido (0,72 g, 5,21 mmol) a la fase orgánica y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente (t.a.). A continuación, se añade agua (30 ml) y se agita durante 15 min adicionales. A continuación, la fase orgánica se separa, se lava con agua (2x20 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml) y se evapora a sequedad para producir 2,45 g (76%) de *trans*-N-(8-cloro-11-hidroxitometil-10,11-dihidro-dibenzo[*b,f*]oxepino-10-il)metil)-formamida (6) como un sólido blanco.

65  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 2,23 (br s, 1H, intercambio  $\text{D}_2\text{O}$ ), 3,30-3,67 (m, 6H), 5,78 (br s, 1H), 7,06-7,23 (m, 7H), 8,10 (s, 1H).

**Ejemplo 3. Preparación de *trans*-(2-cloro-11-metilaminometil-10,11-dihidro-dibenzo[*b,f*]oxepino-10-il)-metanol (7)**

5 [0076]

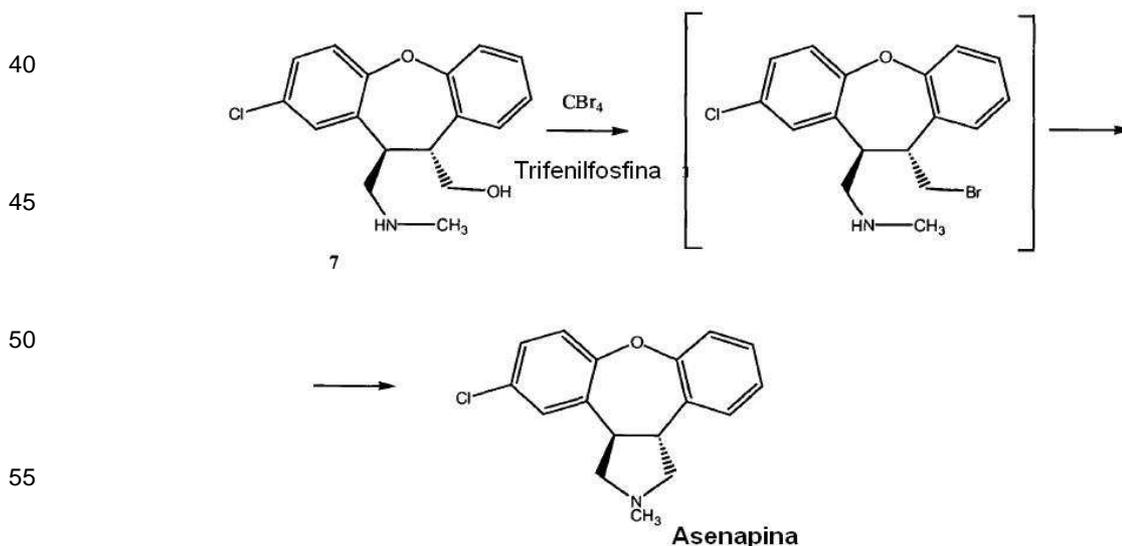


Se añade borohidruro de sodio (0,80 g, 21,2 mmol) a 0°C a una solución de *trans*-N-(8-cloro-11-hidroximetil-10,11-dihidro-dibenzo[*b,f*]oxepino-10-il)-metil)-formamida (6) (2,25 g, 7,1 mmol) en THF anhidro (15 ml). La mezcla se agita durante 10'. A continuación, se añade gota a gota un complejo de trifluoruro de boro y tetrahidrofurano (4 ml, 34,6 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. A continuación, se agita la reacción a 35°C durante 15 h. A continuación, la reacción se enfría hasta 0°C y se añade HCl 3N (15 ml), a continuación se calienta hasta 100°C y se agita durante 30 minutos, durante el calentamiento se destilan aproximadamente 15 ml de tetrahidrofurano. A continuación, se enfría hasta temperatura ambiente y se añade K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10% hasta pH 9, seguido de acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica se separa y se lava con agua, NaOH 1 M y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se evapora a sequedad para obtener 1,85 g (87%) de *trans*-(2-cloro-11-metilaminometil-10,11-dihidro-dibenzo[*b,f*]oxepino-10-il)-metanol (7) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 1,64 (br s, 2H, intercambio D<sub>2</sub>O), 2,34 (s, 3H), 2,62-2,78 (m, 1H), 2,80-2,92 (m, 1H), 3,21-3,58 (m, 3H), 3,62-3,74 (m, 1H), 7,03-7,26 (m, 7H).

**Ejemplo 4. Preparación de asenapina**

35 [0077]



60 Se añade a 0°C una solución de tetrabromuro de carbono (2,86 g, 8,64 mmol) en diclorometano (5 ml) a una mezcla de *trans*-(2-cloro-11-metilaminometil-10,11-dihidro-dibenzo[*b,f*]oxepino-10-il)-metanol (7) (1,75 g, 5,8 mmol) y trifenilfosfina (2,26 g, 8,64 mmol) en diclorometano (10 ml). La reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche.

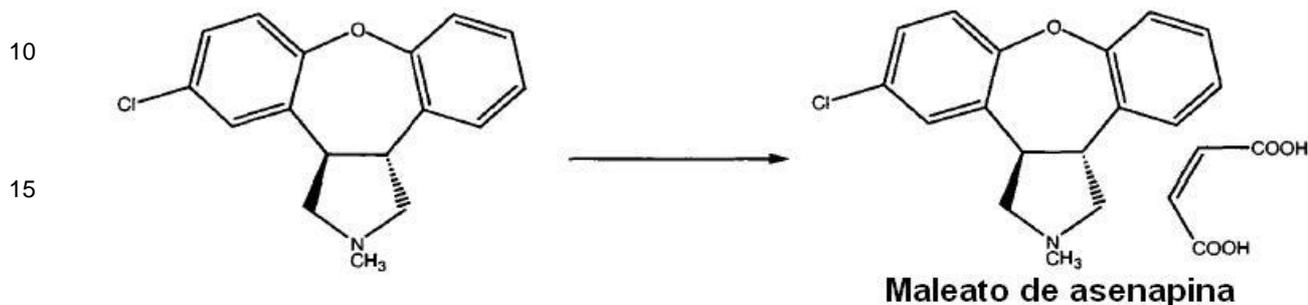
65 A continuación, la reacción se evapora y se añaden 10 ml de dietil éter y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y 1 hora a 0°C. A continuación, se filtra el óxido de trifenilfosfina y se lava con dietil éter frío y se evaporan las fases orgánicas a sequedad. El producto se purifica mediante cromatografía flash (Heptano:Acetato de etilo 7:3).

Se obtienen 1,42 g (86%) de *trans*-(5-cloro-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenzo[2,3:6,7] oxepino-[4,5-c]pirrol (Asenapina) como un aceite ligeramente amarillo. Se observan 2,1% del isómero *cis* mediante HPLC.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 2,56 (s, 3H), 3,12-3,18 (m, 4H), 3,61-3,64 (m, 2H), 7,05-7,26 (m, 7H).

#### 5 Ejemplo 5. Preparación de maleato de asenapina

[0078]



Se disuelve *trans*-(5-cloro-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenzo[2,3:6,7] oxepino-[4,5-c]pirrol (Asenapina) (1,3 g, 4,5 mmol) en etanol absoluto (6,5 ml) a temperatura ambiente. A continuación, se añade ácido maleico (0,634 g, 5,46 mmol) y se agita hasta la completa disolución. La solución se siembra con la forma monoclinica de maleato de asenapina y se agita durante la noche a temperatura ambiente.

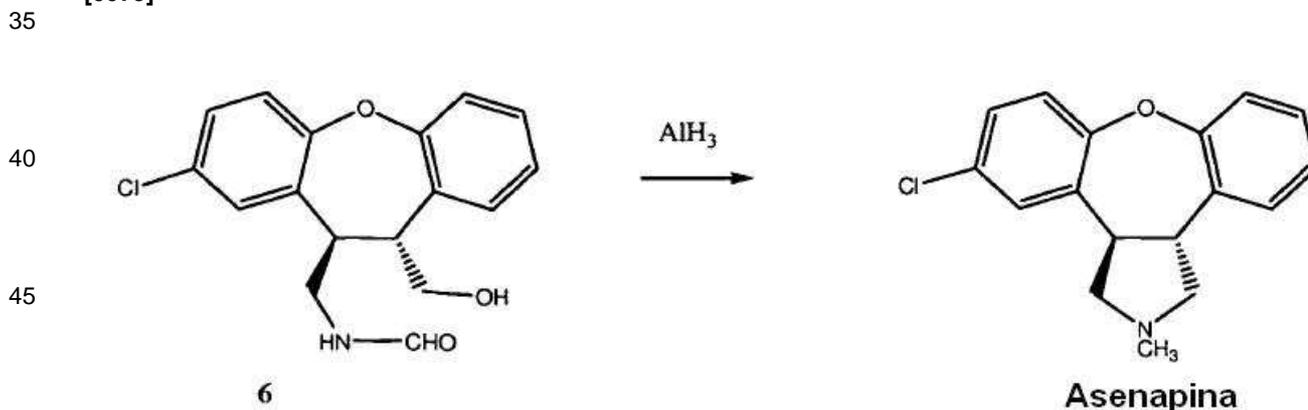
25 La suspensión se agita a 0°C durante una hora, se filtra y se lava con etanol absoluto frío (1 ml). El producto se seca durante 24 horas a 45°C.

Se obtuvieron 1,63 g de forma monoclinica de maleato de asenapina (89%) como un sólido blanco. No se observa presencia del isómero *cis* mediante HPLC.

30  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OH}$ , 200 MHz): 3,14 (s, 3H), 3,79-3,82 (m, 2H), 3,91-3,94 (m, 2H), 4,06-4,11 (m, 2H), 6,23 (s, 2H), 7,16-7,31 (m, 7H).

#### Ejemplo 6. Preparación de asenapina

[0079]



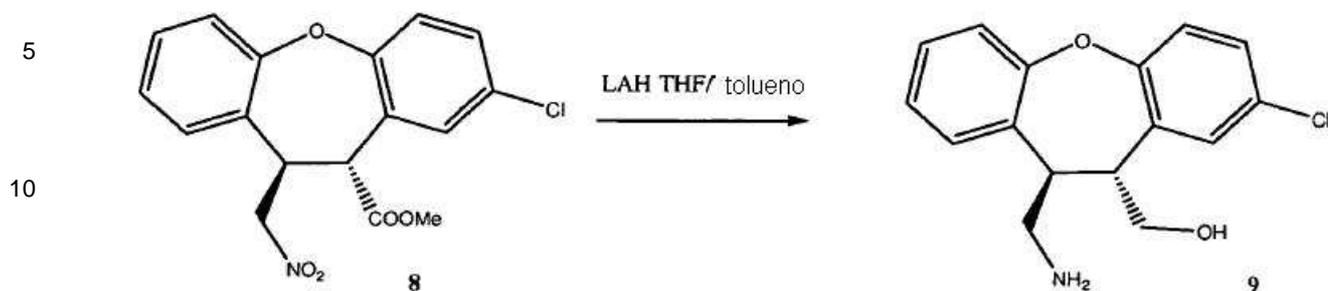
Se añade ácido sulfúrico concentrado (618 mg, 6,3 mmol) con precaución a -10°C a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (478 mg, 12,6 mmol) en THF anhidro (20 mmol). A continuación, se añade gota a gota una solución de (6) (1,0 g, 3,1 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla se agita a 40°C durante 6 horas. Después de desactivar la reacción secuencialmente con  $\text{H}_2\text{O}$  (0,5 ml), NaOH al 15% (0,5 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (1,5 ml), el precipitado blanco se filtra y se evapora el filtrado. El residuo se purifica mediante cromatografía flash (Heptano:Acetato de etilo 7:3) produciendo 612 mg (69%) de *trans*-(5-cloro-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino-[4,5-c]pirrol (Asenapina) como un aceite ligeramente amarillo.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 2,56 (s, 3H), 3,12-3,18 (m, 4H), 3,61-3,64 (m, 2H), 7,05-7,26 (m, 7H).

#### 60 Ejemplo 7. Preparación de *trans*-(11-aminometil-8-cloro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepino-10-il)-metanol ( $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$ )

[0080]

65



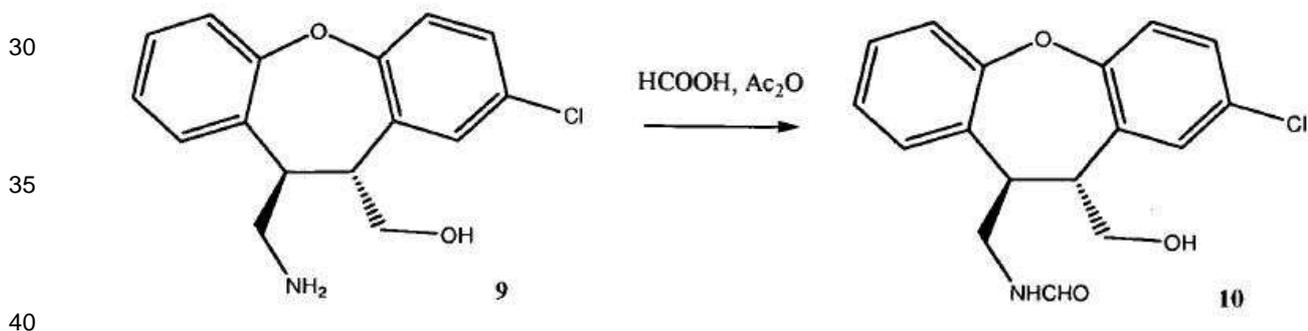
Se añade a  $-15^{\circ}\text{C}$  una solución de éster metílico del ácido *trans*-8-cloro-11-nitrometil-10,11-dihidro-dibenzo[*b,f*]oxepino-10-carboxílico (8) (5,0 g, 13,23 mmol) en THF anhidro (25 ml) a una mezcla de THF (25 ml) y una suspensión de LAH 3,5 M en THF/Tolueno (16,4 ml, 57,5 mmol).

La mezcla se agita a  $30^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos, se enfría hasta  $-15^{\circ}\text{C}$  y se desactiva secuencialmente con  $\text{H}_2\text{O}$  (0,5 ml), NaOH al 15% (2 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (6 ml).

El sólido se filtra, se lava con THF (2x30 ml) y el filtrado se evapora a sequedad para producir 3,88 g (93%) de *trans*-(11-aminometil-2-cloro-10,11-dihidro-dibenzo[*b,f*]oxepino-10-il)-metanol (9) como un sólido amarillo.

**Ejemplo 8. Preparación de *trans*-N-(2-cloro-11-hidroximetil-10,11-dihidro-dibenzo[*b,f*]oxepino-10-il)-metilformamida ( $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3$ )**

[0081]



Se calienta una mezcla de anhídrido acético (2,3 ml, 24,8 mmol) y ácido fórmico (1,9 ml, 49,7 mmol) hasta  $50^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas. Después de enfriarse hasta  $25^{\circ}\text{C}$ , la mezcla se diluye con diclorometano (20 ml). A continuación, la reacción se enfría hasta  $0^{\circ}\text{C}$  y se añade *trans*-(11-aminometil-8-cloro-10,11-dihidro-dibenzo[*b,f*]oxepino-10-il)-metanol (9) (3,60 g, 12,4 mmol) y se agita a  $25^{\circ}\text{C}$  durante una hora.

La reacción se desactiva con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  al 10% (20 ml) y la fase orgánica se lava con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  al 10% hasta pH 9.

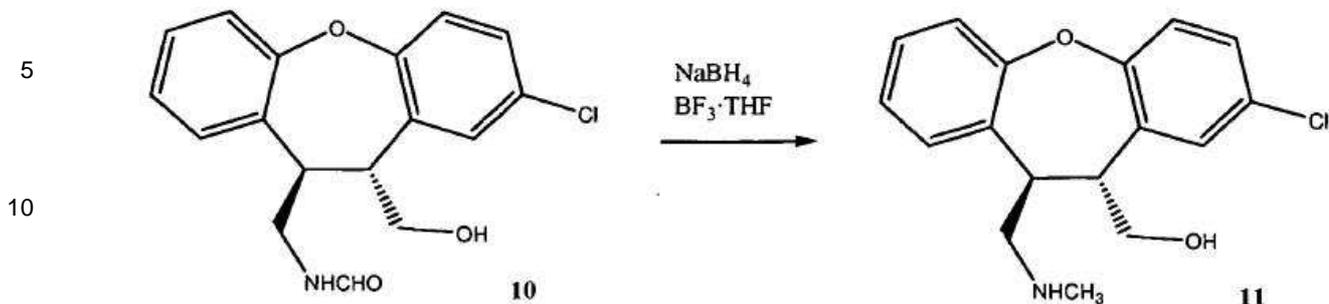
Se añaden metanol (4 ml) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  sólido (0,86 g, 6,22 mmol) a la fase orgánica y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. A continuación, se añade agua (30 ml) y se agita durante 15 minutos adicionales. A continuación, se separa la fase orgánica, se lava con agua (2x20 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml) y se evapora a sequedad para producir 3,20 g (81%) de *trans*-N-(2-cloro-11-hidroximetil-10,11-dihidro-dibenzo[*b,f*]oxepino-10-il)-metilformamida (10) como un sólido blanco.

**Ejemplo 9. Preparación de *trans*-(8-cloro-11-metilaminometil-10,11-dihidro-dibenzo[*b,f*]oxepino-10-il)-metanol ( $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$ )**

[0082]

60

65



15

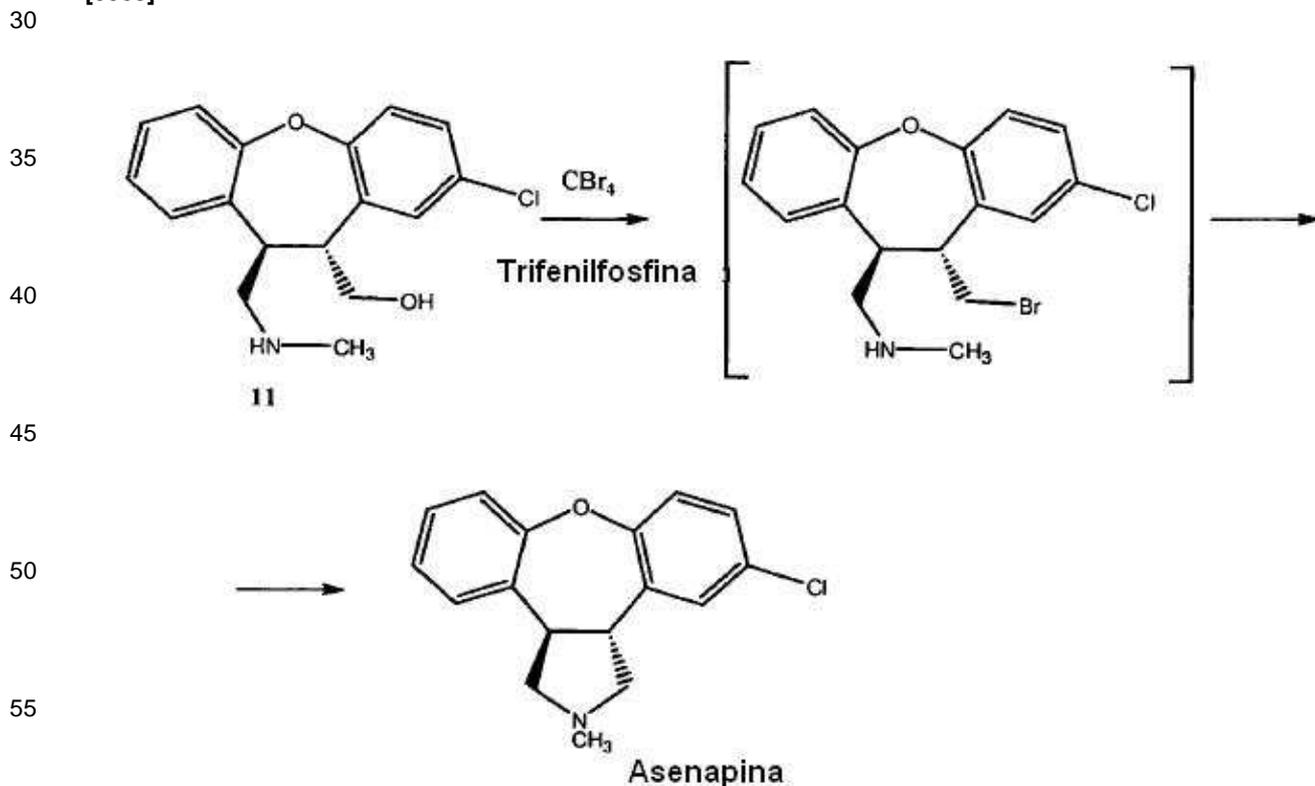
20

25

Se añade borohidruro de sodio (1,11 g, 29,27 mmol) a 0°C a una solución de *trans*-(2-cloro-11-metilaminometil-10,11-dihidro-dibenzo[*b,f*]oxepino-10-il)-metanol (10) (3,10 g, 9,8 mmol) en THF anhidro (15 ml). La mezcla se agita durante 10 min. A continuación, se añade gota a gota un complejo de trifluoruro de boro y tetrahidrofurano (5,4 ml, 48,8 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. A continuación, la reacción se agita a 35°C durante 15 h. A continuación, la reacción se enfría hasta 0°C y se añade HCl 3N (10 ml), a continuación se calienta hasta 100°C y se agita durante 30 minutos, durante el calentamiento se destilan aproximadamente 19 ml de tetrahidrofurano. A continuación se enfría hasta temperatura ambiente y se añade K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10% hasta pH 9, seguido de acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica se separa y se lava con agua, NaOH 1N y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se evapora a sequedad para obtener 2,48 g (84%) de *trans*-(8-cloro-11-metilaminometil-10,11-dihidro-dibenzo[*b,f*]oxepino-10-il)-metanol (11) como un aceite ligeramente amarillo.

#### Ejemplo 10. Preparación de Asenapina

[0083]



65

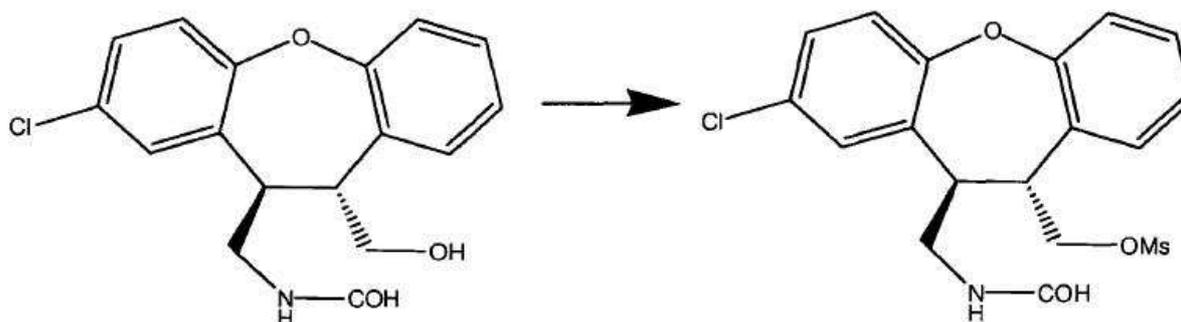
Se añade una solución de tetrabromuro de carbono (3,92 g, 11,8 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0°C a una mezcla de *trans*-(8-cloro-11-metilaminometil-10,11-dihidro-dibenzo[*b,f*]oxepino-10-il)-metanol (11) (2,40 g, 7,9 mmol) y trifenilfosfina (3,10 g, 11,8 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche.

A continuación, la mezcla de reacción se evapora y se añaden 10 ml de dietil éter, a continuación se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y 1 hora a 0°C. A continuación, se filtra el óxido de trifenilfosfina y se lava con dietil éter frío y se evaporan las fases orgánicas a sequedad. El producto se purifica mediante cromatografía flash (Heptano:Acetato de etilo 7:3). Se obtienen 2,06 g (91%) de *trans*-(5-cloro-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenzo[2,3:6,7] oxepino-[4,5-c]pirrol (Asenapina) como un aceite ligeramente amarillo. Se observa un 1,8% de isómero *cis* mediante HPLC.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 2,56 (s, 3H), 3,12-3,18 (m, 4H), 3,61-3,64 (m, 2H), 7,05-7,26 (m, 7H).

#### Ejemplo 11: Preparación del éster *trans*-2-cloro-11-formilaminometil-10,11-dihidro-dibenzo[*b*,*f*]oxepino-10-ilmetílico del ácido metanosulfónico

[0084]



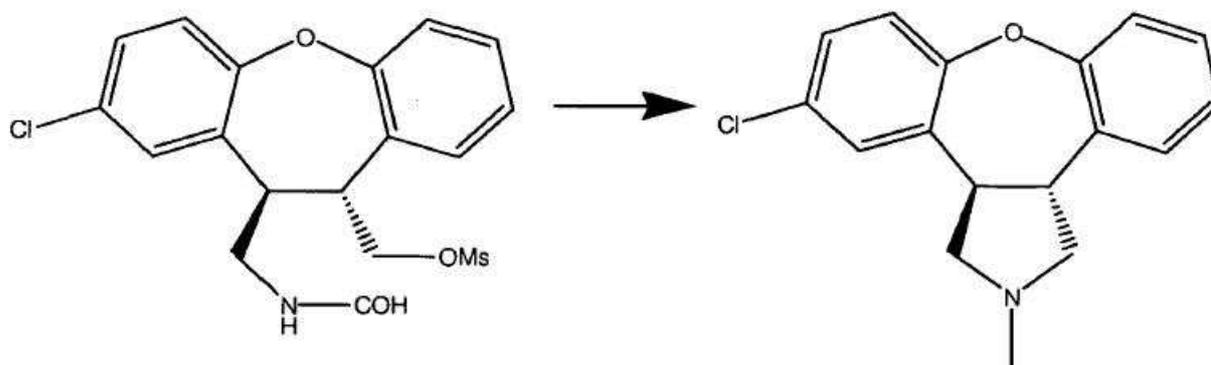
Se añade trietilamina (2,05 g, 20,27 mmol) a una suspensión de *trans*-N-(8-cloro-11-hidroximetil-10,11-dihidro-dibenzo[*b*,*f*]oxepino-10-ilmetil)-formamida (2,30 g, 7,24 mmol) en diclorometano (23 ml). A continuación, se enfría la suspensión hasta 0°C y se añade cloruro de metanosulfonilo (1,66 g, 14,48 mmol) durante 20 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. A continuación, la mezcla de reacción se agita a 5°C durante 30 minutos hasta que se disuelve todos el material de partida.

La reacción se desactiva con NaHCO<sub>3</sub> al 4% (50 ml) y se agita a 20-25°C durante 30 minutos. Después de la separación de fases, la fase orgánica se lava con agua (25 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (25 ml) y se evapora a sequedad para producir 2,46 g (86%) de éster *trans*-2-cloro-11-formilaminometil-10,11-dihidro-dibenzo[*b*,*f*]oxepino-10-ilmetílico del ácido metanosulfónico como un sólido amarillo pálido que se puede utilizar sin purificación adicional.

<sup>1</sup>H-RMN: (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 2,86 (s, 3H), 3,49-3,52 (m, 4H), 4,03 (q, 1H), 4,24 (m, 1H), 6,73 (s, 1H, intercambio D<sub>2</sub>O), 7,06-7,38 (m, 7H), 8,13 (s, 1H, intercambio D<sub>2</sub>O).

#### Ejemplo 12: Preparación de Asenapina

[0085]



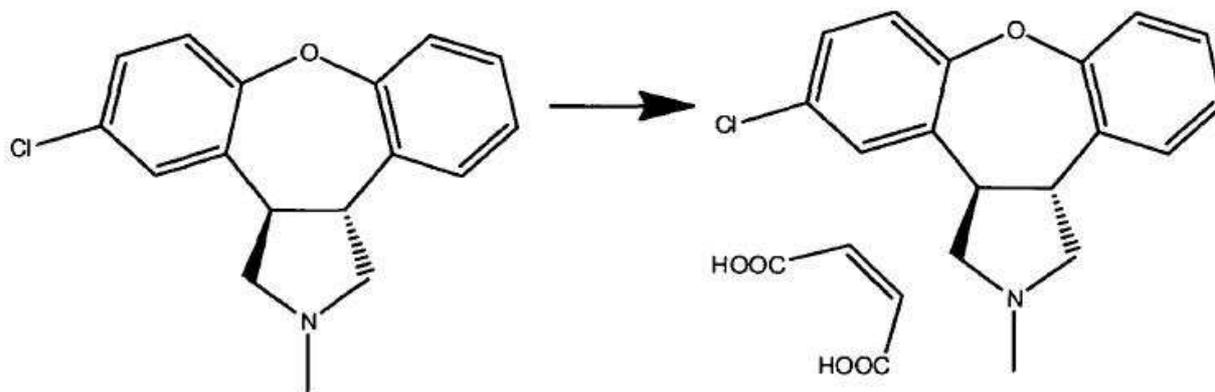
Se añade borohidruro de sodio (0,70 g, 18,19 mmol) a 0°C a una solución de éster *trans*-2-cloro-11-formilaminometil-10,11-dihidro-dibenzo[*b*,*f*]oxepino-10-ilmetílico del ácido metanosulfónico (2,40 g, 6,06 mmol) en THF anhidro (14,4 ml). La mezcla se agita durante 10 minutos. A continuación, se añade gota a gota un complejo de trifluoruro de boro y tetrahydrofurano (3,3 ml, 30,31 mmol), manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. La mezcla de reacción se agita a continuación a 20-25°C durante 15 h.

Después de enfriar hasta 0°C, se añade HCl 3 N (8 ml). La mezcla se calienta hasta 100°C y se agita durante 30

minutos, permitiendo la destilación de aproximadamente 15 ml de tetrahidrofurano. A continuación, se enfría hasta 25°C, se diluye en acetato de etilo (12 ml) y se añade una solución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10% (25 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 25°C. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a 20-25°C, se filtra y se separan las fases. La fase orgánica se lava con NaOH 1 M (2x 10 ml) y se evapora a sequedad para producir 1,65 g (95%) de Asenapina como un aceite claro que se puede utilizar sin purificación adicional. Pureza por HPLC: 92,2%. No se observa la presencia del isómero *cis*. <sup>1</sup>H-RMN: (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 2,56 (s, 3H), 3,12-3,18 (m, 4H), 3,61-3,64 (m, 2H), 7,05-7,26 (m, 7H).

#### Ejemplo 13: Preparación de maleato de asenapina

[0086]



Se disuelve *trans*-(5-cloro-2-metil-2,3,3,12b-tetrahidro-1H-dibenzo[2,3;6,7]oxepino-[4,5- c] pirrol (Asenapina) (1,65 g, 5,77 mmol) en etanol absoluto (8,25 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añade ácido maleico (804 mg, 6,93 mmol) y se agita hasta la disolución completa. La solución se siembra con forma monoclinica de maleato de asenapina y se agita durante la noche a temperatura ambiente. La suspensión obtenida se enfría hasta 0°C en un baño de hielo y se agita durante una hora, se filtra y se lava con etanol absoluto frío (1,65 ml). El producto obtenido se seca durante 24 horas a 45°C.

Se obtienen 2,11 g de forma monoclinica de maleato de asenapina (91%) como un sólido blanco. Pureza por HPLC: 99,1 %. No se observa presencia del isómero *cis*.

<sup>1</sup>H-RMN: (CDOH, 200 MHz): 3,14 (s, 3H), 3,79-3,82 (m, 2H), 3,91-3,94 (m, 2H), 4,06-4,11 (m, 2H), 6,23 (s, 2H), 7,16-7,31 (m, 7H).

#### Ejemplo 14: Recristalización de maleato de asenapina

[0087] Se disuelven 2,11 g (5,25 mmol) de maleato de asenapina en etanol absoluto (8,5 ml) a 65°C. Posteriormente, la solución se deja enfriar y se siembra con forma monoclinica de maleato de asenapina a 40°C. La suspensión obtenida se enfría hasta temperatura ambiente y se agita durante 12 horas, se enfría hasta 0°C, se agita durante 2 horas, se filtra y se lava con etanol absoluto frío (2,1 ml). El sólido obtenido se seca durante 24 horas a 45°C.

Se obtienen 1,96 g de forma monoclinica de maleato de asenapina (93%) como un sólido blanco. Pureza por HPLC: 93,3%. No se observa presencia del isómero *cis*.

<sup>1</sup>H-RMN: (CDOH, 200 MHz): 3,14 (s, 3H), 3,79-3,82 (m, 2H), 3,91-3,94 (m, 2H), 4,06-4,11 (m, 2H), 6,23 (s, 2H), 7,16-7,31 (m, 7H).

REIVINDICACIONES

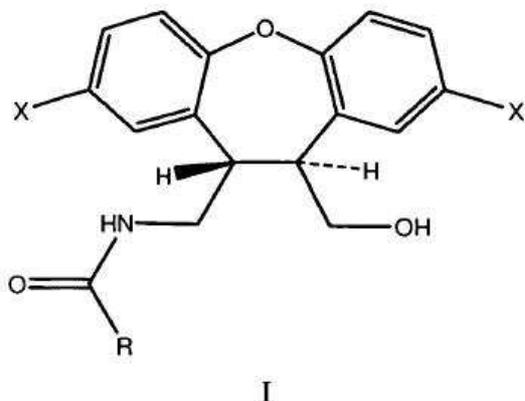
1. Compuesto de fórmula I

5

10

15

20



en el que X y X' son diferentes y cada uno independientemente representa hidrógeno o átomo de cloro y R se selecciona entre hidrógeno o un grupo alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido.

25

30

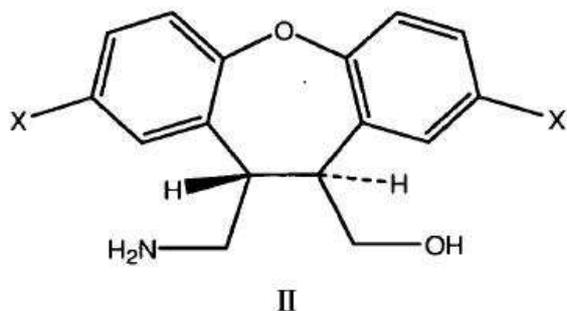
2. Compuesto, según la reivindicación 1, seleccionado entre *trans*-N-(8-cloro-11-hidroxiometil-10,11-dihidro-dibenzo[*b,f*]oxepino-10-ilmetil)-formamida, *trans*-N-(2-cloro-11-hidroxiometil-10,11-dihidro-dibenzo[*b,f*]oxepino-10-ilmetil)-formamida, éster bencílico del ácido *trans*-(8-cloro-11-hidroxiometil-10,11-dihidro-dibenzo[*b,f*]oxepino-10-ilmetil)-carbámico, éster bencílico del ácido *trans*-(2-cloro-11-hidroxiometil-10,11-dihidro-dibenzo[*b,f*]oxepino-10-ilmetil)-carbámico, éster etílico del ácido *trans*-(8-cloro-11-hidroxiometil-10,11-dihidro-dibenzo[*b,f*]oxepino-10-ilmetil)-carbámico, éster etílico del ácido *trans*-(2-cloro-11-hidroxiometil-10,11-dihidro-dibenzo[*b,f*]oxepino-10-ilmetil)-carbámico, o una sal de los mismos.

35

3. Proceso para la preparación de un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, que comprende reaccionar un compuesto de aminoalcohol de fórmula II

40

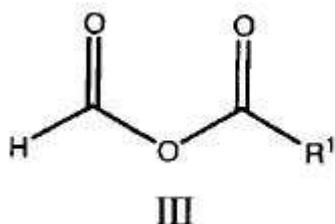
45



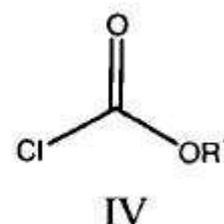
en el que X y X' tienen las mismas definiciones que antes con un anhídrido de ácido fórmico de fórmula III o un cloroformiato de fórmula IV

50

55



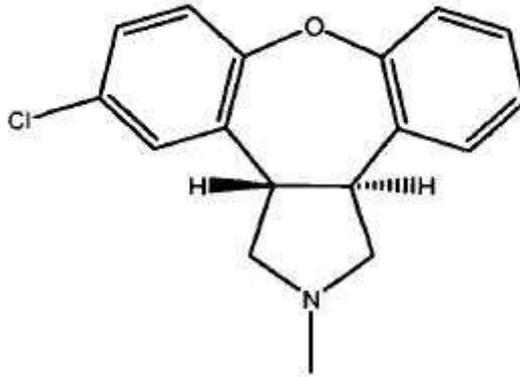
60



en el que R<sup>1</sup> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido.

65 4. Proceso para la preparación de asenapina o sus sales,

5



10

15

Asenapina

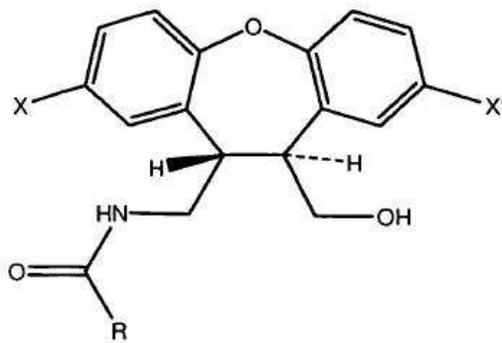
20

comprendiendo el proceso:

(a) reducir el grupo carbonilo del compuesto de fórmula I

25

30



35

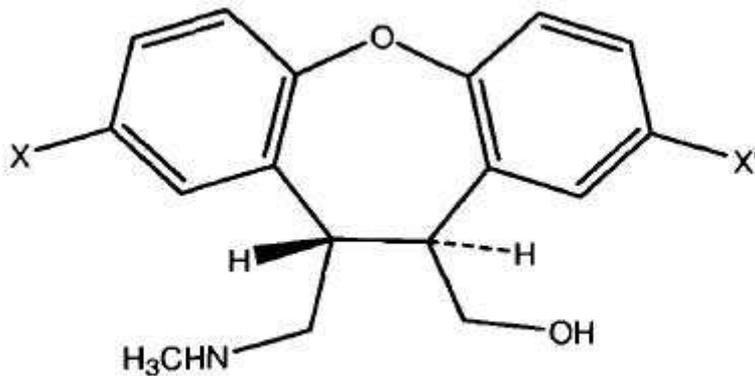
40

I

45

en el que X, X' y R tienen las mismas definiciones que antes para producir un compuesto de metilamino de fórmula V

50



55

60

V

65

en el que X y X' tienen las mismas definiciones que antes

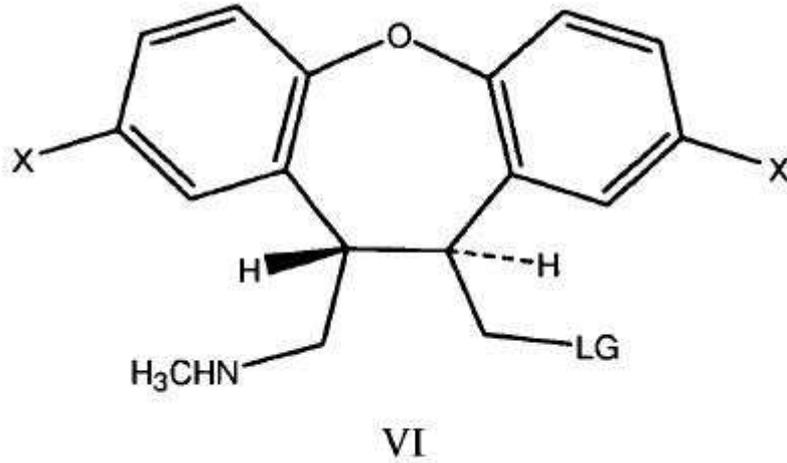
(b) opcionalmente, convertir el grupo hidroxilo del compuesto V en un grupo saliente para producir un compuesto de fórmula VI,

5

10

15

20



en el que X y X' tienen las mismas definiciones que antes y LG es un grupo saliente

25

(c) ciclar el compuesto de fórmula V o VI para producir asenapina; y

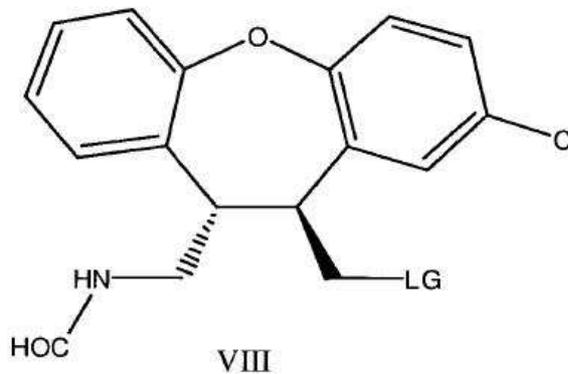
(d) opcionalmente, convertir la asenapina en una sal de la misma, o

(a-i) convertir el grupo hidroxilo del compuesto de fórmula I en un grupo saliente para producir un compuesto de fórmula VIII,

30

35

40



45

en el que LG es un grupo saliente

(b-i) reducir y ciclar el compuesto de fórmula VIII para producir asenapina; y

(c-i) opcionalmente, convertir la asenapina en una sal de la misma.

50

5. Proceso, según la reivindicación 4, en el que el agente reductor de la etapa (a) o la etapa (b-i) es un hidruro de boro o un hidruro de aluminio.

6. Proceso, según cualquiera de las reivindicaciones 4 ó 5, en el que el grupo saliente se selecciona entre halógenos y alcoholes activados, tales como grupos sulfoniloxi, preferiblemente, el grupo saliente es cloro o bromo para la etapa (b), y mesilato, tosilato, cloro o bromo para la etapa (a-i).

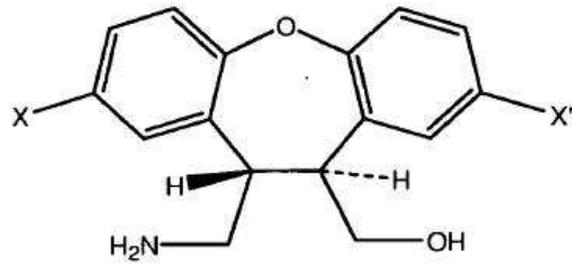
55

7. Compuesto de aminoalcohol de fórmula II:

60

65

5



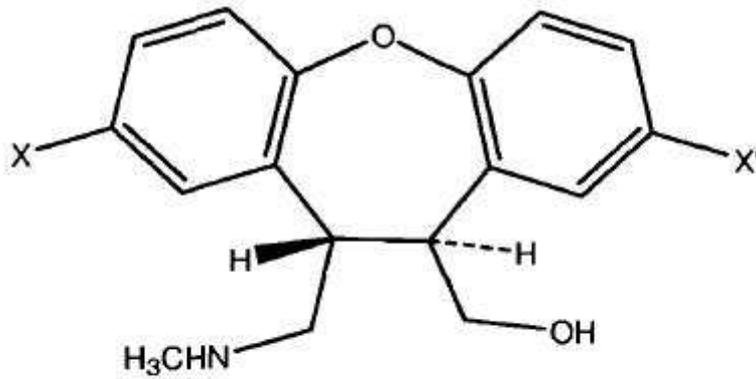
II

10

15 en el que X y X' tienen las mismas definiciones que antes.

8. Compuesto de fórmula V

20



V

25

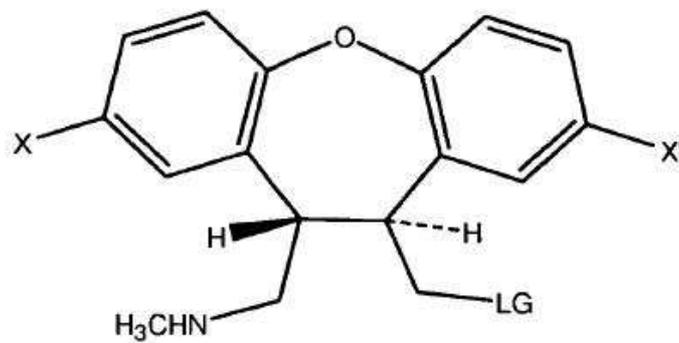
30

35

40 en el que X y X' tienen las mismas definiciones que antes.

9. Compuesto de fórmula VI

45



VI

50

55

60

en el que X y X' tienen las mismas definiciones que antes.

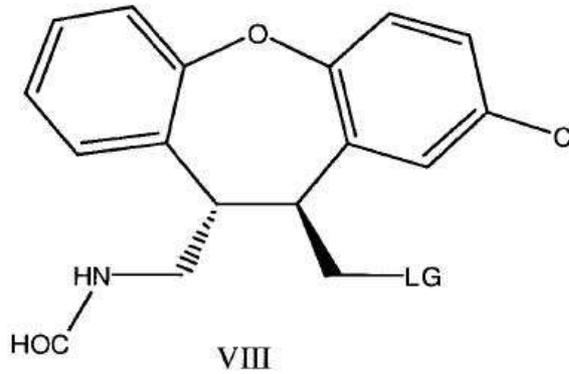
10. Compuesto de fórmula VIII

65

5

10

15



en el que LG es un grupo saliente.

20

11. Proceso para la preparación de asenapina que comprende reducir y ciclar el compuesto de fórmula VIII según la reivindicación 10.

25

12. Utilización de los compuestos, según las reivindicaciones 1, 8, 9 y 10, para la preparación de asenapina o sales de la misma.

30

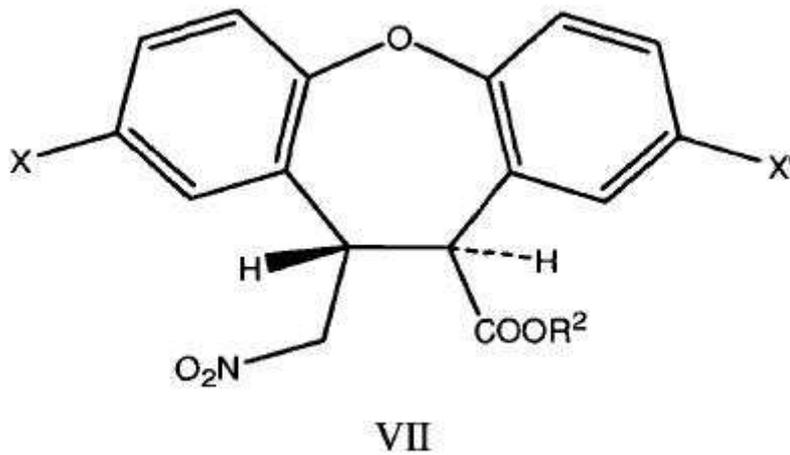
13. Utilización del compuesto de fórmula II, tal como se define en la reivindicación 7, para la preparación de un compuesto de fórmula I tal como se define en la reivindicación 1.

14. Utilización de un compuesto de fórmula II, según la reivindicación 13, en la que el compuesto de fórmula II se prepara mediante la reducción de ambas funciones nitro y éster de un compuesto de fórmula VII

35

40

45



50

en el que X y X' tienen las mismas definiciones que antes y R<sup>2</sup> representa un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido.

55

15. Utilización de un compuesto de fórmula II, según la reivindicación 14, en la que la reducción de ambas funciones nitro y éster de un compuesto de fórmula VII se realiza mediante el tratamiento del compuesto de fórmula VII con hidruro de litio y aluminio.