



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE N°

03-57476

54 TÍTULO

METODO PARA OBTENER (3-CIAN-1H-INDOL-7-IL)-(4-(4-FLUORFENIL)-PIPERAZIN-1-IL)-METANONA Y SUS SALES

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K31/395

71 SOLICITANTE

MERCK PATENT GMBH

DOMICILIO

Darmstadt, República Federal de Alemania

74 APODERADO

Enilio Petrero

Código No. 1092

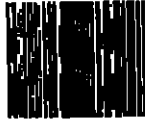
22 BOGOTÁ, D. C.

08 - 07 - 2003

SS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



03 057476 00

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 83057476 00000000

Folios: 75 (cación)

Fecha (AMB): 2002-07-06 17:38:57

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☐ Capítulo I.☒ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: MERCK PATENT GMBH

sociedad constituida y existente bajo las
leyes de la República Federal de
AlemaniaDirección: Frankfurter Strasse 250,
D-64283 Darmstadt
República Federal de AlemaniaDomicilio: Darmstadt,
República Federal de Alemania

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número:

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax:: 217 92 11

E-mail: clientes@camvp.com.

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número: 438.019 T.P. 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)1- Heléne CRASSIER
Sandstrasse 30,
D-64331 Weiterstadt,
República Federal de Alemania3- Henning BÖTTCHER
Stiftstrasse 12,
D-64287 Darmstadt,
República Federal de Alemania5- Steffen EMMERT
Mittelstrasse 41,
D-64331 Weiterstadt,
República Federal de Alemania2- Uwe ECKERT
Heidelberger Strasse 51A,
D-64285 Darmstadt,
República Federal de Alemania4- Andreas BATHE
Merckstrasse 17,
D-64283 Darmstadt,
República Federal de Alemania

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP01/15240

Publicación Internacional No. WO 02/059092 A1

Fecha: 21 de diciembre de 2001

Fecha : 1 de agosto de 2002

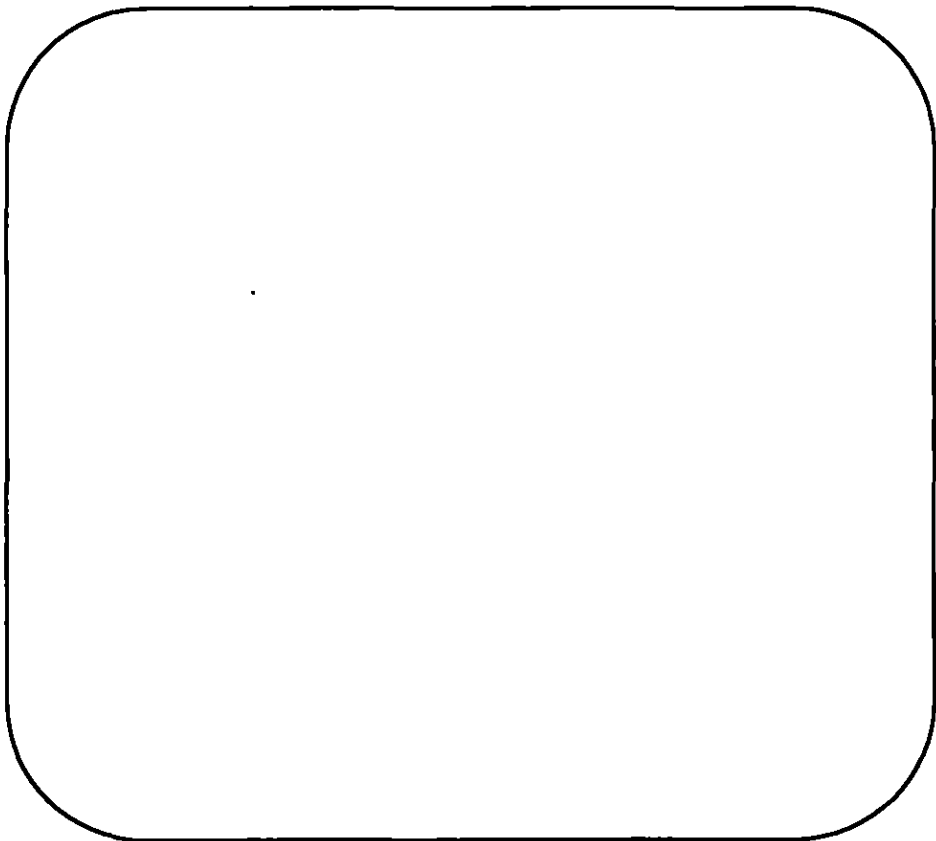
6

Título(54) MET DO PARA OBTENER (3-CIAN-1H-INDOL-7-IL)-14-(4-FLUORFENETIL)-PIPERAZIN-1-IL1-METANONA Y SUS SALES

7	Clasificación Internacional (51) <u>CO7D 211/76, 211/72</u> <u>AGIK31 /395</u>			
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>DE</u>	(32) Fecha <u>23 de enero de 2001</u>	(31) Número de Solicitud <u>101 02 944.6</u>
9	Comprobante de pago No.: <u>03-45.406</u> Fecha: <u>1 de julio de 2003</u>			
10	Anexos:			
☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 400.000			
☐	Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.			
☒	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.			
☒	Poderes, si fuere el caso.			
☒	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.			
☐	Declaraciones.			
☒	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)			
☒	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)			
☐	Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.			
☐	Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.			
☐	De ser el caso, copia del contrato de acceso.			
☐	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.			
☐	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.			
☐	Arte final 12x12			
☐	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.			
☐	Otros			

11

FIGURA CARACTERISTICA:



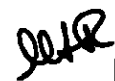
12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : 

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

 MRE/vgc-ld-307



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

0047

La suscrita Cónsul General de Colombia en Frankfurt am Main, República Federal de Alemania, vistos los documentos presentados por los interesados,

CERTIFICA:

Que el Señor Wellenreuther ejercía las funciones de representante del Presidente del Tribunal Regional en Darmstadt en la fecha indicada y su firma corresponde a la registrada en este Consulado.

Que la empresa Merck Patent GmbH es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas.

Que los Señores Jens Jürgen HEUMANN y Dr. Reinhard SCHÜTTLER quienes en su carácter de apoderados y cuyas firmas fueron autenticadas ante el Notario Dr. Ebner son sus representantes legales en este país.

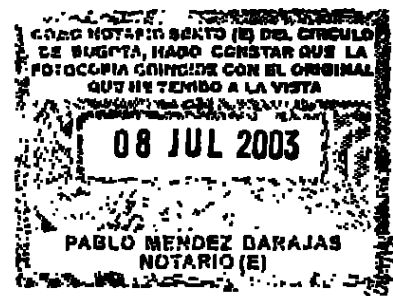
Frankfurt am Main, Junio 14, 1995



Stella Luz Sotelo

STELLA LUZ SOTELO
Cónsul General de Colombia

PAGADOS:
Impuesto Timbre
Nacional USS: 6,=
Derechos Cons./
Fob.Rotat. USS: 100,=



179024
1995 JUL 14 11
DOCUMENTO REGISTRADO
LAS FUENTES INGENIERIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

LUZ A. SOTELO
179024

1995 JUL 14 11
RESPONSABILIDAD
NO SE ASU
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

PODER

Yo, (nosotros) abajo firmado(s) MERCK PATENT GMBH

domiciliado(s) en Darmstadt, Alemania,

(firmamos) poder a GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO y ERNESTO CAVELIER, domiciliados en la Carrera 49 No 72-35, Bogotá, Colombia, para

por el presente confiero

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo(amos) a los dichos apoderados para que me(nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes, modelos y dibujos; registros de marcas de fábrica, colectivas, defensivas y de servicio; depósito de nombres comerciales y enseñas; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria, o licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de oposición, cancelación, nulidad, medidas cautelares, licencias; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con esos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan; y c) Para que en todos los asuntos arriba determinados puedan sustituir este poder, transigir, desistir, cancelar, recibir, renunciar, aceptar modificaciones, nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Dado y firmado hoy

en

MERCK PATENT GMBH

ppa.

ppa?

Firma del poderdante:

Dr. Schüttler

Heumann

principal officers

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los días del mes de de 19
ante mí, Notario Público de
compareció(eron) personalmente

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que
es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del poder
que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad
legal para otorgarlo.

Ciudad

Notario Público

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los días del mes de de 19
ante mí, Notario Público de
compareció(eron) personalmente

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que
es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del poder
que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad
legal para otorgarlo.

Ciudad

Notario Público

NOTA: Para los poderes otorgados en el extranjero, México, Venezuela y los Estados Unidos, el notario debe otorgar el anterior certificado y el señor Cónsul de Colombia autenticará solamente la firma del notario.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy, de de 19
compareció(eron) ante mí

a quien(es) conozco personalmente, y que firma(n) este documento en representación de la
Sociedad/Compañía denominada

Certifico:

1. Que he visto los siguientes documentos *:

MERCK PATENT GMBH

2. Que dichos documentos prueban lo si-

COMO NOTARIO PUBLICO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONFORMA CON EL ORIGINAL
QUE HE VISTO A LA VISTA

es una Sociedad/Compañía legalmente consti-
tuida y existente de acuerdo con las leyes de

Alemania
2.2. Que el domicilio de dicha Sociedad/Com-
pañía es Darmstadt, Alemania,

2.3. Que el objeto u objetos para los cuales se
otorga el presente poder están comprendidos
dentro del objeto social de la mencionada So-
ciedad/Compañía.

2.4. Que el Sr. (los Sres.)

están autorizado(s) para otorgar el presente
Poder

Ciudad

Dr. Schüttler

Estado

Herr Heumann

Notario Público

* Los documentos deben identificarse con fecha y origen.



Para los países que no son parte del Protocolo sobre Uniformidad del Régimen Legal de los Poderes, el Cónsul colombiano debe certificar como sigue *:

Fecha:

Nº

El suscrito CONSUL DE COLOMBIA en

CERTIFICA:

1º Que el señor
quien autoriza el documento anterior, ejercía legalmente en la fecha allí indicada, las funciones de:

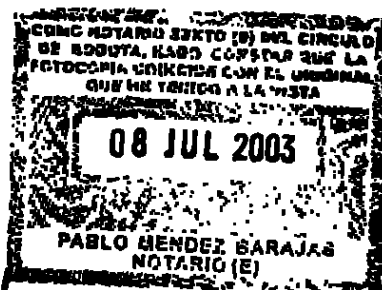
y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

2º Que tuvo a la vista las pruebas de que la Compañía

existe legalmente,

que actualmente ejerce su objeto social; y

3º Que el señor
quien firmó el poder que precede en su carácter de
está autorizado para representarla en este acto, y otorgar el poder.



Cónsul de Colombia

* Son parte del Protocolo: Colombia, El Salvador, México, Venezuela y los Estados Unidos. En los demás países el señor Cónsul de Colombia debe otorgar el certificado arriba transcrito en esta página.

Nr. 299 der Urkundenrolle für 1995 (E)

Umstehende, heute vor mir vollzogenen Unterschriften der mir persönlich bekannten Herren der Firma Merck Patent GmbH in Darmstadt:

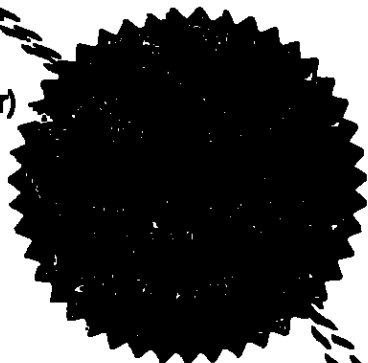
1. Jens Jürgen Heumann, Prokurist,
 2. Dr. Reinhard Schüttler, Prokurist,
- beide Dienstanschrift: 64293 Darmstadt, Frankfurter Str. 250,

beglaubige ich hiermit.

Gleichzeitig bescheinige ich hiermit aufgrund der heute vorgenommenen Einsicht in das Handelsregister des Amtsgerichts Darmstadt unter HRB 1547, daß die Herren Jens Jürgen Heumann und Dr. Reinhard Schüttler als Gesamtprokuristen gemeinsam zur Vertretung der Firma Merck Patent GmbH in Darmstadt berechtigt sind.

Darmstadt, den 23. Mai 1995

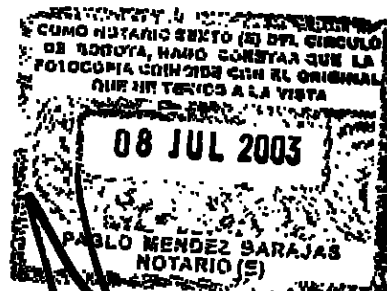

(Dr. Ebner, Notar)



Kostenberechnung

Geschäftswert: DM 5.000,- (festgesetzt gem. § 30,2 KostO)	
Gebühr gem. §§ 32, 141, 45	KostO DM 20,-
Gebühr gem. § 150	KostO DM 20,-
Gebühr gem. §§ 137, 152	KostO DM 5,-
15 % Mehrwertsteuer	<u>DM 6,75</u>
Gesamt	DM 51,75


(Dr. Ebner, Notar)



- 918 E 2/2 -

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars Dr. Wolfgang Ebner
in Darmstadt
und die Echtheit des beigedruckten Dienst-
stempels werden hiermit bestätigt.
Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorge-
nannte zur Vornahme der Amtshandlung
befugt war.

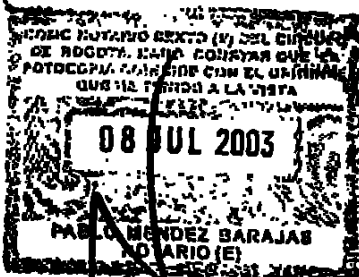
Geb. Verz. Nr. 1a) aa) bb) JVKostO: DM 20,-

Darmstadt, den 06.06.95

Der Präsident des Landgerichts

Im Auftrag

Wellenreuther
Vorsitzender Richter



TRADUCCION OFICIAL No. 4915

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(A continuación de la representación y poder conferido a GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO Y ERNESTO CAVELIER, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la MERCK PATENT GMBH, domiciliada en Darmstadt, Alemania:)

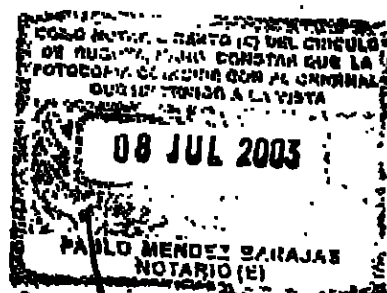
Protocolo notarial No. 299 del 1995 (E).

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes, puestas hoy ante mí, por los señores

1. Jens Jürgen Heumann, apoderado
2. Dr. Reinhard Schüttler, apoderado

ambos con domicilio comercial en: 69293 Darmstadt,
Frankfurter Str. 250.

Igualmente certifico, por haber examinado en el día de hoy el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Darmstadt - HRB 1547 -, que los señores Jens Jürgen Heumann y Dr. Reinhard Schüttler, como apoderados generales, están facultados para



representar conjuntamente a la firma Merck Patent GmbH,
domiciliada en Darmstadt.

Darmstadt, 23 de mayo de 1995

Fdo.: firma ilegible

(Dr. Ebner, Notario)

(Hilo y oblea notarial en relieve)

Costas

Valor del negocio: 5.000,-- DM (fijados seg. Art. 30,2 KostO)

Derechos seg. Art. 32, 141, 45 KostO DM 20,--

Derechos seg. Art. 150 KostO DM 20,--

Derechos seg. Art. 137, 152 KostO DM 5,--

15% IVA DM 6,75

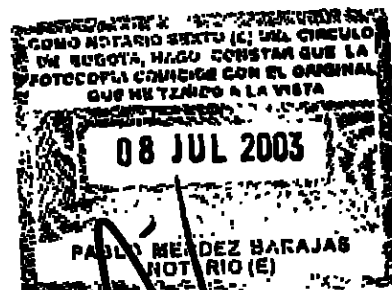
Total DM 51,75

Fdo.: firma ilegible

(Dr. Ebner, Notario)

- 910 E 2/2

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del notario
de Darmstadt, Dr. Wolfgang Ebner, y la del sello oficial que la
acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario
estaba facultado para realizar ese acto oficial.



Reglamento de costas No. 1a) bb) JVKostQ: DM 20,--

Darmstadt, 06 de junio de 1995

El Presidente del Tribunal Regional

Fdo.: firma ilegible

Wellenreuther

Juez Presidente

(sello redondo en tinta:)

El Presidente del Tribunal Regional de Darmstadt

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el Consulado de Colombia en Frankfurt bajo el No. 047 del 14 de junio de 1995 y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No. 179024 del 14 de julio de 1995.

Pagado impuesto de timbre y F.R. US\$ 106,--

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

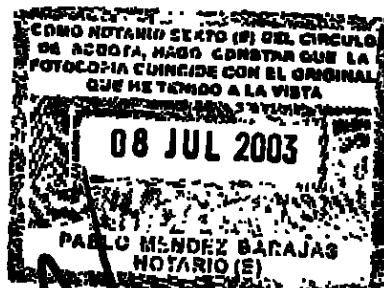
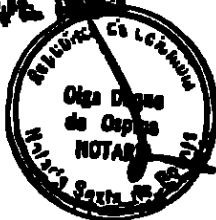
Santa Fe de Bogotá, 24 de julio de 1995

COMO NOTARIA SEXTA DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE Leif

C. C.

COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA. 26 JUL 1995

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.



**NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO**

204549

1995 JUL 25 11:46

EL CUMPLIMIENTO DE LAS FUNCIONES INDICADAS

PAUL

08/JUL 2003

PABLO MENDOZ BARAJAS
NOTARIO (E)

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 41, No 72-35

BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFAX (57) (1) 2358890

CABLES CAVELEYES

TELEX: 45479

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE

TELEFONO (57) (1) 2120100

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

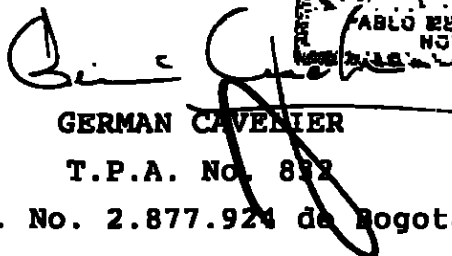
Poderdante: MERCK PATENT GMBH

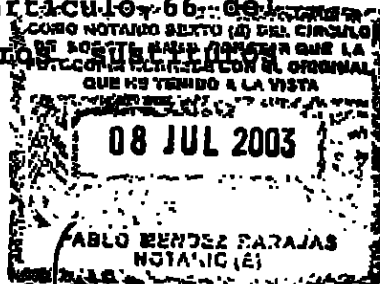
Poder conferido el: 23-05-95

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

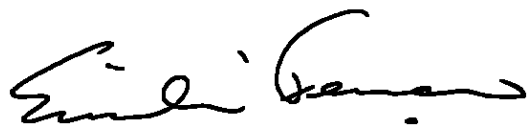
Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros faltan en este momento.

Señor Jefe,


GERMAN CAVELIER
T.P.A. No. 832
C.C. No. 2.877.924 de Bogotá



Acepto:


EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929
C.C. No. 438.019 de Usaquén

2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D. E., ... 25 JUL 1995
Ante Mi, OLGA DUQUE DE OSPINA,
NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA,

compareció(eron) personalmente, ...
.....

.....
.....

quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C. 438 019

.....
.....

y la(s) Libreta(s) Militar(es) 2877949

.....
.....

domiciliado(s) en Bogotá, y declaró(aron) que la(s) firma(s) que apa-
recen(n) en el presente documento es(son) la(s) cuya(s) y que el
contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta Diligencia

[Signature]

NOTARIA SEXTA

[Signature]

BOGOTA (D) DEL CIRCULO
NOTA: PARA CONSTAR QUE LA
COPIA SE ENTREGA CON EL ORIGINAL
CUMPLE TENDRO A LA VISTA
68 JUL 2003
PABLO JUAN DE BARAJAS
NOTARIO



104A022

A

S+Kop. 72

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

9066-P-1670

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
1 August 2002 (01.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/059092 A1

- (51) International Patent Classification⁷: C07D 211/78, 211/72
- (74) Common Representative: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).
- (21) International Application Number: PCT/EP01/15240
- (22) International Filing Date: 21 December 2001 (21.12.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 101 02 944.6 23 January 2001 (23.01.2001) DE
- (71) Applicant (for all designated States except US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): CRASSIER, Hélène [FR/DE]; Sandstrasse 30, 64331 Weiterstadt (DE). ECKERT, Uwe [DE/DE]; Heidelberger Strasse 51A, 64285 Darmstadt (DE). BÖTTCHER, Henning [DE/DE]; Stiftsstrasse 12, 64287 Darmstadt (DE). RATHÉ, Andreas [DE/DE]; Merckstrasse 17, 64283 Darmstadt (DE). EMMERT, Steffen [DE/DE]; Mittelstrasse 41, 64331 Weiterstadt (DE).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CQ, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

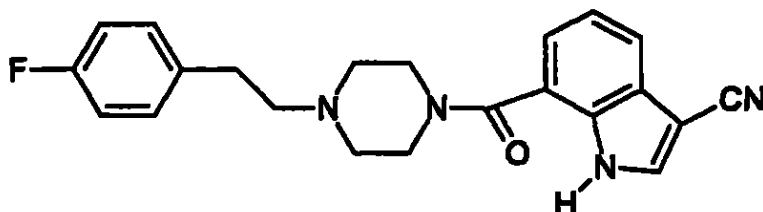
(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF (3-CYANO-1H-INDOL-7-YL)(4-(4-FLUOROPHENETHYL)PIPERAZIN-1-YL)-METHANONE AND SALTS THEREOF

(57) Abstract: The present invention relates to a process for the preparation of (3-cyano-1H-indol-7-yl)[4-(4-fluorophenethyl)piperazin-1-yl]-methanone and salts thereof, characterised in that an indole ester of the formula II in which R is as defined in Claim 1, is converted into 3-cyano-1H-indole-7-carboxylic acid via steps (1) to (4) according to Claim 1, and this is reacted with 1-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]piperazine or salts thereof to give the product.

WO 02/059092 A1

PROCESS FOR THE PREPARATION OF (3-CYANO-1H-INDOL-7-YL) [4-(4-FLUOROPHENETHYL) PIPERAZIN-1-YL]-METHANONE AND SALTS THEREOF

The invention relates to a process for the preparation of (3-cyano-1H-indol-7-yl)[4-(4-fluorophenethyl)piperazin-1-yl]methanone of the formula I,



and salts thereof, and of intermediates in the synthesis.

The compound (3-cyano-1H-indol-7-yl)[4-(4-fluorophenethyl)piperazin-1-yl]methanone and the corresponding physiologically acceptable salts surprisingly have selective affinity to 5-HT_{2A} receptors. In particular, they are selective 5-HT_{2A} antagonists.

5-HT_{2A} antagonists exhibit clinically antipsychotic activity with no or minimal side effects and are correspondingly regarded as antipsychotics having few side effects. In addition, they can be used in the treatment of neurological disorders attributable to disturbances in serotonergic transmission, such as depression, anxiety states, panic illnesses, obsessive-compulsive disorders, pain, sleep disturbances, sleeplessness, eating disorders, such as anorexia nervosa, bulimia, addiction behaviour, dependence on certain addiction-causing substances, such as LSD and MDMA, cardiovascular disorders, such as various angina diseases, Raynaud's syndrome, intermittent claudication, cardiac or peripheral vascular spasms, fibromyalgia, cardiac arrhythmia and thrombotic illnesses, since the substances inhibit platelet aggregation. In combination with classical or atypical neuroleptics, the side effects induced by the neuroleptics can be suppressed. Owing to the reduction in ocular pressure, the substances can

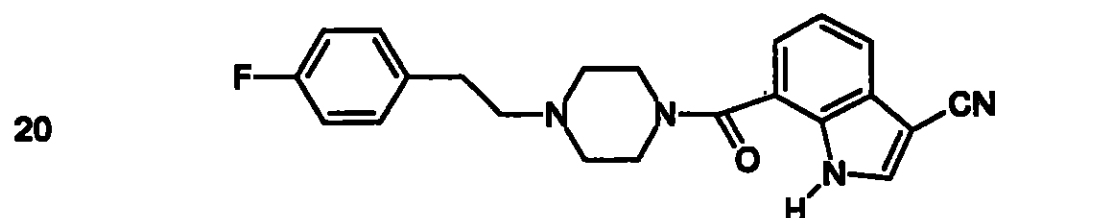
also be employed in glaucoma therapy. Toxic symptoms caused by poisoning with, for example, ergovalin, can be suppressed using the substances.

5 The compounds can therefore be used as medicament active ingredients in human and veterinary medicine. They can furthermore be used as intermediates for the preparation of further medicament active ingredients.

10 Since (3-cyano-1H-indol-7-yl)[4-(4-fluorophenethyl)piperazin-1-yl]methanone and salts thereof are very highly promising as medicaments, the preparation is of extremely high interest.

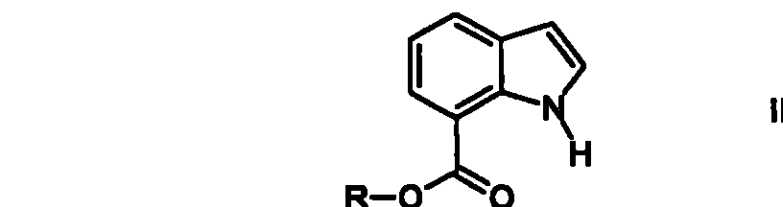
The object of the present invention was therefore to find a novel and effective synthesis variant for the 5-HT_{2A} receptor antagonists.

15 The invention therefore relates to a process for the preparation of (3-cyano-1H-indol-7-yl)[4-(4-fluorophenethyl)piperazin-1-yl]methanone of the formula I,



and salts thereof, characterised in that

25 (1) an indole ester of the formula II



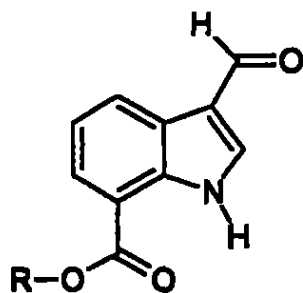
30 In which

R is an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms or arylalkyl,

is formylated,

(2) the formyl ester of the formula III

5



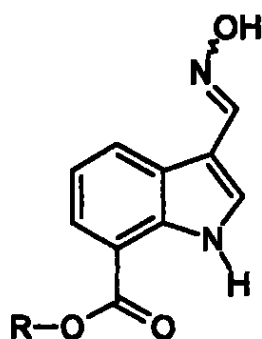
III

10

in which R is as defined above,

formed from (1) is reacted with hydroxylamine to give an oxime derivative of the formula IV

15



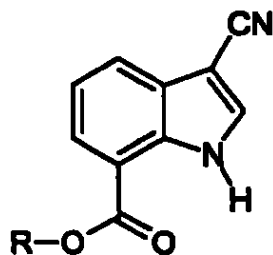
IV

20

in which R is as defined above,

(3) the oxime of the formula IV is converted into a cyanoindole ester of the formula V

25



V

30

in which R has one of the meanings indicated above,

(4) the ester of the formula V is saponified to give 3-cyano-1H-indole-7-carboxylic acid,

(5) the 3-cyano-1H-Indole-7-carboxylic acid is reacted with 1-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]piperazine or salts thereof to give the compound of the formula I, and

5

(6) the resultant base of the formula I is converted into one of its salts by treatment with an acid.

10

The substituent R in the formulae II to VI is an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms or an arylalkyl group.

15

The alkyl group preferably has 1, 2, 3 or 4 carbon atoms and is therefore, for example, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl or tert-butyl, furthermore also pentyl, 1-, 2- or 3-methylbutyl, 1,1-, 1,2- or 2,2-dimethylpropyl, 1-ethylpropyl, hexyl, 1-, 2-, 3- or 4-methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- or 3,3-dimethylbutyl, 1- or 2-ethylbutyl, 1-ethyl-1-methylpropyl, 1-ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- or 1,2,2-trimethylpropyl, furthermore trifluoromethyl or pentafluoroethyl.

20

Arylalkyl is alternatively $-(CH_2)_o-Ar$, where Ar is preferably phenyl or naphthyl, and o can be 0, 1 or 2. Arylalkyl is, in particular, benzyl, phenylethyl or naphthylmethyl, particularly preferably benzyl.

25

R is preferably methyl or ethyl, particularly preferably ethyl.

30

The indole esters of the formula II are commercially available or can be prepared by known synthetic methods. The preparation can, for example, be carried out starting from 3-methyl-2-nitrobenzoic acid, which is commercially available, by the following reactions:

- (1) esterification of 3-methyl-2-nitrobenzoic acid,
- (2) reaction with an N,N-dimethylformamide acetal to give a 3-(2-dimethylaminovinyl)-2-nitrobenzoic acid ester, and

(3) subsequent palladium-catalysed ring closure reaction to give the indole ester of the formula II.

5 Suitable indole esters of the formula II are, in particular, methyl 1H-Indole-7-carboxylate, ethyl 1H-Indole-7-carboxylate, tert-butyl 1H-indole-7-carboxylate and benzyl 1H-indole-7-carboxylate. The synthesis according to the invention is particularly preferably carried out using ethyl 1H-indole-7-carboxylate.

10 Suitable N,N-dimethylformamide acetals are, for example, N,N-dimethylformamide bis[2-(trimethylsilyl)ethyl] acetal, N,N-dimethylformamide dibenzyl acetal, N,N-dimethylformamide dibutyl acetal, N,N-dimethylformamide di-tert-butyl acetal, N,N-dimethylformamide diethyl acetal, N,N-dimethylformamide diisopropyl acetal, N,N-dimethylformamide dimethyl
15 acetal, N,N-dimethylformamide dineopentyl acetal, N,N-dimethylformamide dipropyl acetal and N,N-dimethylformamide ethylene acetal. Particular preference is given to N,N-dimethylformamide diethyl acetal and N,N-dimethylformamide dimethyl acetal.

20 The palladium-catalysed cyclisation reaction is carried out analogously to the method of Leimgruber-Batcho [Clark R.D. et al, Heterocycles, 1984, 22, 195-221, Batcho D. et al, Organic Synthesis, 1985, 63, 214-225].

25 The reaction conditions selected are known from the literature. However, it is also possible to use other processes known from the literature, which are not explained in greater detail here, for the preparation of compounds of the formula II (lit.: Houben-Weyl, Methoden der Organ. Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart).

30 The formylation of a compound of the formula II to give a formyl ester of the formula III, in which R has one of the meanings indicated above, is carried out analogously to the method of Vilsmeier-Haack [Jutz C. et al.,

5 Iminium Salts in Organic Chemistry Part I, New York, John Wiley & Sons Inc., 1976, pp. 234 ff, pp. 237 ff]. The reaction is preferably carried out in an aprotic polar solvent and at reaction temperatures between 0° and 50° and with heating to from 100° to 130°C. Particularly preferred solvents are dimethylformamide (DMF) and mixtures of DMF with aromatic hydrocarbons, such as benzene, toluene or xylene, or with further amides, such as N-methylpyrrolidone (NMP).

10 The formylation is particularly preferably carried out in DMF in the presence of POCl₃.

15 Suitable formylindole esters of the formula III are, in particular, 7-methoxycarbonyl-3-indolecarboxaldehyde, 7-ethoxycarbonyl-3-indolecarboxaldehyde, 7-tert-butoxycarbonyl-3-indolecarboxaldehyde and 7-benzyloxycarbonyl-3-indolecarboxaldehyde. The synthesis according to the invention is particularly preferably carried out using 7-ethoxycarbonyl-3-indolecarboxaldehyde.

20 The oximation of the compounds of the formula III, as described above, is carried out under standard conditions (lit.: Kurtz P., Houben-Weyl, Methoden der Organ. Chemie [Methods of Organic Chemistry], Vol. VIII, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart).

25 The oximation is particularly preferably carried out in polar aprotic solvents, such as DMF, benzene, toluene, xylene or NMP, at temperatures between 0° and 50°, in particular at room temperature.

30 The preparation of the cyanoindole esters of the formula V, as described above, is carried out by treatment with acid. Suitable acids are, for example, inorganic acids, such as hydrochloric acid, sulfuric acid or phosphoric acid, or organic acids, such as formic acid, acetic acid, p-toluenesulfonic acid or methanesulfonic acid. The reaction is particularly preferably

carried out in high-boiling aprotic solvents, such as DMF or NMP, or mixtures thereof with aprotic solvents, at temperatures between 20° and 100°, in particular at 50°C.

- 5 In a particular embodiment of the process, steps (1) to (3) are carried out in situ, i.e. in a one-pot process analogously to Liebscher J. et al, Z. Chem. 1983, 23, 214-215, without the intermediates being isolated. The one-pot process gives better yields compared with the stepwise synthesis.
- 10 The saponification of the compounds of the formula V to give 3-cyano-1H-Indole-7-carboxylic acid is carried out under standard conditions (lit.: Houben-Weyl, Methoden der Organ. Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart).
- 15 The saponification is particularly preferably carried out using KOH in methanol at room temperature.

As an alternative to chemical saponification, the ester cleavage can also be carried out enzymatically with the aid of esterases. Suitable esterases are, .

20 for example, *Bacillus* sp. esterase, *Bacillus stearothermophilus* esterase, *Candida lipolytica* esterase, *Mucor miehei* esterase, horse liver esterase, *Saccaromyces cerevisiae* esterase, pig's liver esterase, *Thermoanaerobium brockii* esterase and pig's liver esterase isoenzyme 1. The esterases may also be employed in immobilised form. Commercial

25 immobilised esterases are, for example, pig's liver esterase (PLE) immobilised on Eupergit® C or on oxirane-acrylic beads. Enzymatic reactions are preferably carried out in aqueous buffer systems, but other solvents, in particular alcohols, such as ethanol, may also be

30 present.

The reaction of 3-cyano-1H-indole-7-carboxylic acid with 1-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]piperazine or one of the salts, in particular, with 1-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]piperazine dihydrochloride, is carried out by methods as are known from the literature for the acylation of amines [Houben-Weyl, I.c.,
5 Volume 15/II, pages 1 to 806 (1974)]. However, it is also possible to react the compounds in the presence of an inert solvent. Examples of suitable solvents are hydrocarbons, such as benzene, toluene and xylene; ketones, such as acetone and butanone; alcohols, such as methanol, ethanol, isopropanol and n-butanol; ethers, such as tetrahydrofuran (THF) and dioxane;
10 amides, such as dimethylformamide (DMF) or N-methylpyrrolidone; nitriles, such as acetonitrile, if desired also mixtures of these solvents with one another or mixtures with water. The addition of an acid-binding agent, for example an alkali or alkaline earth metal hydroxide, carbonate or bicarbonate or of another salt of a weak acid of the alkali or alkaline earth
15 metals, preferably of potassium, sodium or calcium, or the addition of an organic base, such as triethylamine, dimethylaniline, pyridine or quinoline, or of an excess of a piperazine derivative, may be favourable. Depending on the conditions used, the reaction temperature is between about 0° and 150°, normally between 20° and 130°.

20 Instead of the 3-cyano-1H-Indole-7-carboxylic acid, it is also possible to employ derivatives of this acid, preferably the preactivated carboxylic acid, or a corresponding carboxylic acid halide, a symmetrical or mixed anhydride or an active ester of 3-cyano-1H-Indole-7-carboxylic acid.
25 Radicals of this type for activation of the carboxyl group in typical acylation reactions are described in the literature (for example in the standard works, such as Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart).
Activated esters are advantageously formed in situ, for example by addition
30 of HOBt or N-hydroxysuccinimide.

17

The compound 1-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]piperazine and salts thereof are known and can be prepared by conventional processes which are known to the person skilled in the art. A description of the preparation is disclosed, for example, in DE 2855703.

5

A resultant base of the formula I can be converted into the associated acid-addition salt using an acid. Suitable acids for this reaction are those which give physiologically acceptable salts. Thus, it is possible to use inorganic acids, for example sulfuric acid, hydrohalic acids, such as hydrochloric acid or hydrobromic acid, phosphoric acids, such as orthophosphoric acid, nitric acid or sulfamic acid, furthermore organic acids, in detail aliphatic, alicyclic, araliphatic, aromatic or heterocyclic monobasic or polybasic carboxylic, sulfonic or sulfuric acids, such as formic acid, acetic acid, propionic acid, pivalic acid, diethylacetic acid, malonic acid, succinic acid, pimelic acid, fumaric acid, maleic acid, lactic acid, tartaric acid, malic acid, benzoic acid, salicylic acid, 2-phenylpropionic acid, citric acid, gluconic acid, ascorbic acid, nicotinic acid, isonicotinic acid, methane- or ethanesulfonic acid, ethanedisulfonic acid, 2-hydroxyethanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, naphthalenemono- and -disulfonic acids and laurylsulfuric acid.

15
20

In a preferred embodiment, the salt formation is carried out in a solvent mixture of acetone/water in a ratio of between 5:1 and 4:1 by precipitation using hydrochloric acid (37%). (3-Cyano-1H-indol-7-yl)[4-(4-fluorophen-ethyl)piperazin-1-yl]methanone, hydrochloride, is formed.

25

In a further embodiment of the process according to the invention, the cyanoindole ester of the formula V can be reacted directly, without prior saponification to 3-cyano-1H-indole-7-carboxylic acid, with 1-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]piperazine or a corresponding salt by chemical or biochemical aminolysis.

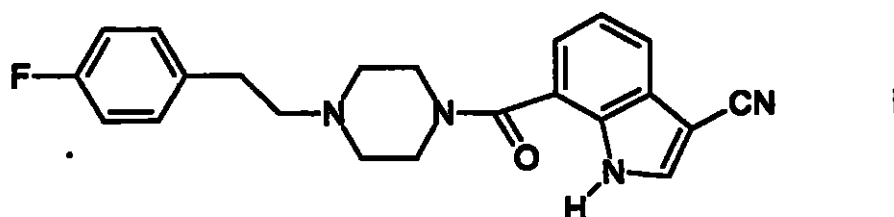
30

The chemical aminolysis can be carried out, for example, by the method of Menger F. M. et al., J. Am. Chem. Soc. 1969, 91, 5346-9.

The biochemical aminolysis can be carried out, for example, by reaction of a compound of the formula V with 1-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]piperazine or one of the corresponding salts in the presence of a lipase or an antibody.

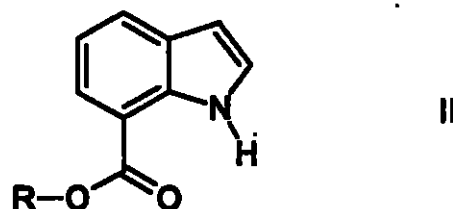
The biochemical aminolysis can be carried out, for example, by the method of Gotor V. et al., Bioorg. Med. Chem. 1999, 7, 2189-2197.

The invention therefore likewise relates to a process for the preparation of (3-cyano-1H-indol-7-yl)[4-(4-fluorophenethyl)piperazin-1-yl]methanone of the formula I



and salts thereof, characterised in that

(1) an indole ester of the formula II

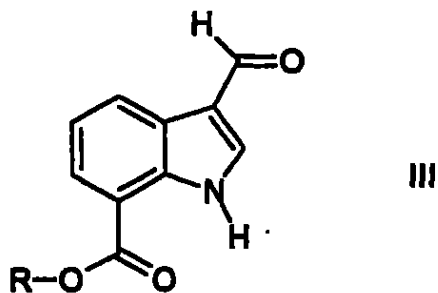


In which

R is an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms or arylalkyl, is formylated,

(2) the formyl ester of the formula III

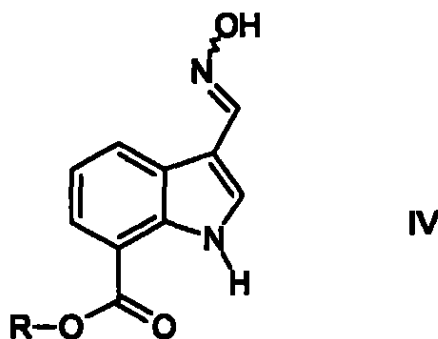
5



10

In which R is as defined above,
formed from (1) is reacted with hydroxylamine to give an oxime derivative
of the formula IV

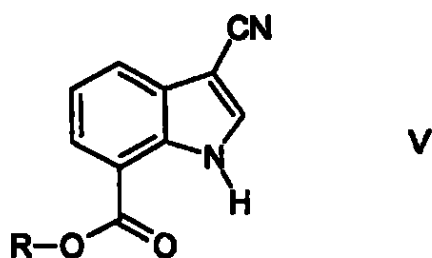
15



20

In which R is as defined above,
(3) the oxime of the formula IV is converted into a cyanoindole ester of the
formula V

25

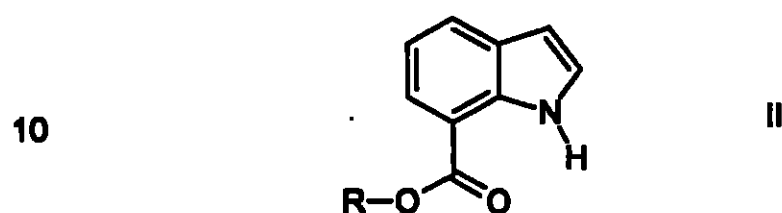


30

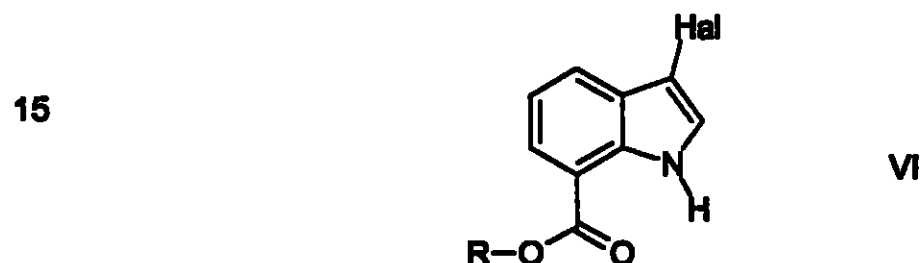
in which R has one of the meanings indicated above,
(4) the ester of the formula V is converted into the compound of the formula
I by aminolysis using 1-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]piperazine or one of the
salts, and

(5) the resultant base of the formula I is converted into one of its salts by treatment with an acid.

5 In a further embodiment of the process according to the invention, the compound 3-cyano-1H-indole-7-carboxylic acid can be prepared by halogenation of an indole ester of the formula II



as described above to give a compound of the formula VI



20 in which R is an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms or arylalkyl and
Hal is Cl, Br or I,
followed by cyanation.

25 The halogenation of the compounds of the formula II, as described above, is carried out under standard conditions (lit.: Houben-Weyl, Methoden der Organ. Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) or analogously to Heterocycles, 1986, 24, 2879-85, ibid. 1989, 29, 1663-7; J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 2943-5; J. Org. Chem. 1993, 58, 2058-60, or J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1989, 2009-15.

30 The bromination or iodination in the 3-position of the indole can likewise be carried out analogously to Bocchi et al. Synthesis 1982, 1096-1097.

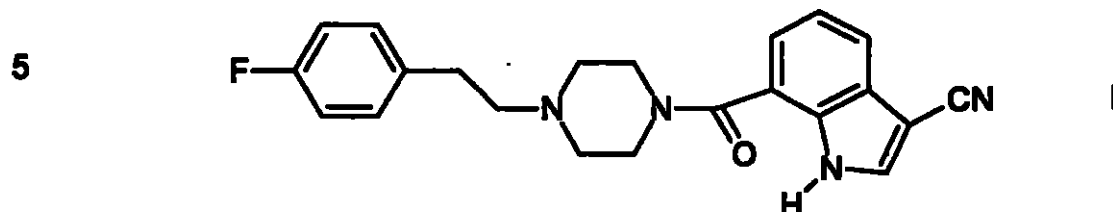
Examples of suitable solvents for the halogenation are hydrocarbons, such as benzene, toluene and xylene; halogenated hydrocarbons, such as dichloromethane and chloroform; ketones, such as acetone and butanone; alcohols, such as methanol, ethanol, isopropanol and n-butanol; ethers, such as tetrahydrofuran (THF) and dioxane; amides, such as dimethylformamide (DMF) and N-methylpyrrolidone; nitriles, such as acetonitrile, and if desired mixtures of these solvents with one another.

Compounds prepared in accordance with the invention by halogenation are, for example, methyl 3-chloro-1H-indole-7-carboxylate, methyl 3-bromo-1H-indole-7-carboxylate, methyl 3-iodo-1H-indole-7-carboxylate, ethyl 3-chloro-1H-indole-7-carboxylate, ethyl 3-bromo-1H-indole-7-carboxylate, ethyl 3-iodo-1H-indole-7-carboxylate, tert-butyl 3-chloro-1H-indole-7-carboxylate, tert-butyl 3-bromo-1H-indole-7-carboxylate, tert-butyl 3-iodo-1H-indole-7-carboxylate, benzyl 3-chloro-1H-indole-7-carboxylate, benzyl 3-bromo-1H-indole-7-carboxylate and benzyl 3-iodo-1H-indole-7-carboxylate. The use of ethyl 3-bromo-1H-indole-7-carboxylate or ethyl 3-iodo-1H-indole-7-carboxylate is particularly suitable in accordance with the invention.

The substitution of the halogen group of the compounds of the formula VI by the cyano group is carried out analogously to the method of Cassar L. et al., Adv. Chem. Ser. 1974, 132, 252-73, with nickel catalysis or analogously to the method of Sakamoto T. et al, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1999, 16, 2323-2326, or Chatani N. et al, J. Org. Chem. 1986, 51, 4714-16, with palladium catalysis.

The cyano group is particularly preferably introduced with palladium catalysis.

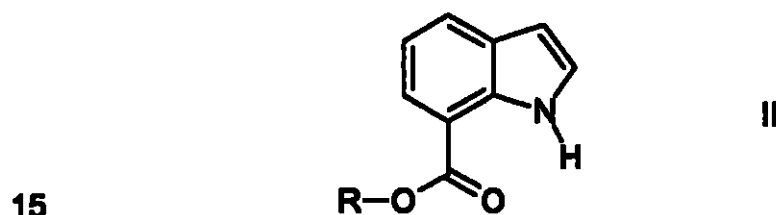
The invention therefore likewise relates to a process for the preparation of (3-cyano-1H-indol-7-yl)[4-(4-fluorophenethyl)piperazin-1-yl]methanone of the formula I



and salts thereof, characterised in that

10

(1) an indole ester of the formula II

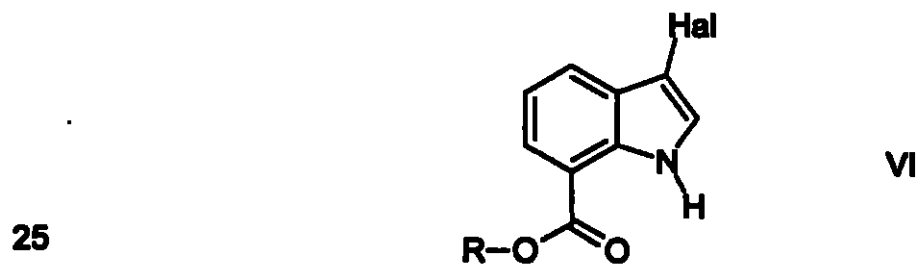


in which

R is an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms or arylalkyl,
is halogenated,

20

(2) the halogen group of the ester of the formula VI



in which R and Hal are as defined above,

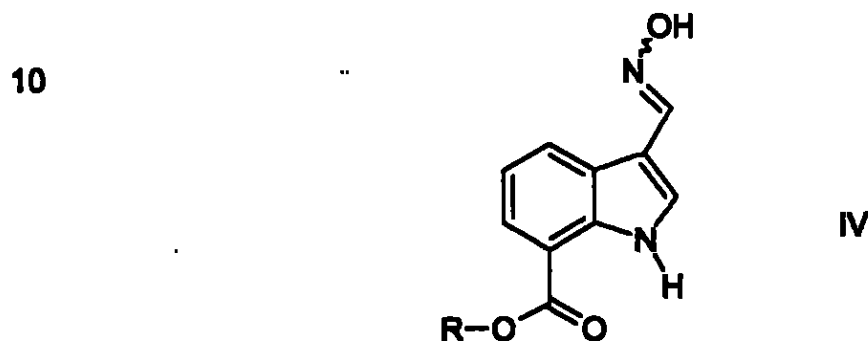
formed from (1) is converted into a cyano group, with the ester being
saponified to 3-cyano-1H-indole-7-carboxylic acid at the same time,

30

(3) the 3-cyano-1H-indole-7-carboxylic acid is reacted with 1-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]piperazine or salts thereof to give the compound of the formula I, and

5 (4) the resultant base of the formula I is converted into one of its salts by treatment with an acid.

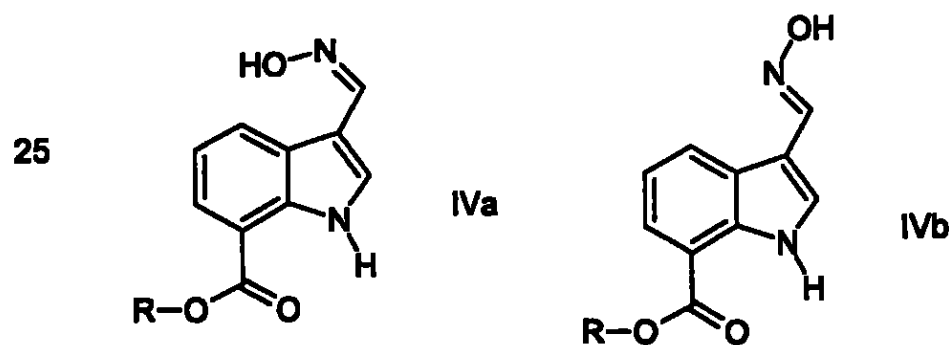
A further aspect of the invention relates to compounds of the formula IV



in which R is an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms or arylalkyl, and salts thereof.

Alkyl and arylalkyl have one of the meanings indicated above.

20 Compounds of the formula IV may occur in two isomeric forms, compounds of the formulae IVa and IVb. The general formula IV covers the individual isomers of the formulae IVa and IVb as well as mixtures thereof.



In which R has one of the meanings indicated above.

Preferred compounds of the formula IV are

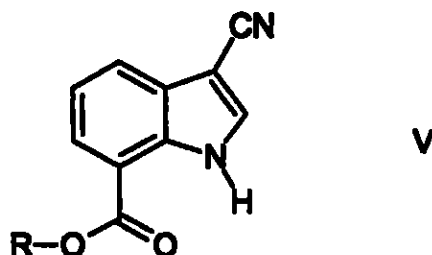
methyl 3-hydroxyimino-1H-indole-7-carboxylate,
ethyl 3-hydroxyimino-1H-indole-7-carboxylate,
tert-butyl 3-hydroxyimino-1H-indole-7-carboxylate and
benzyl 3-hydroxyimino-1H-indole-7-carboxylate, where both the Z- and E-
5 forms and mixtures of these are included.

Particularly preferred compounds of the formula IV are
ethyl (Z)-3-hydroxyimino-1H-indole-7-carboxylate,
ethyl (E)-3-hydroxyimino-1H-indole-7-carboxylate and E/Z mixtures.

A salt of the compounds of the formula IV can be prepared by the methods
10 described above for compounds of the formula I.

The compounds of the formula IV are valuable intermediates in the synthe-
sis of (3-cyano-1H-indol-7-yl)[4-(4-fluorophenethyl)piperazin-1-yl]metha-
none and salts thereof, as described above.

15 A further aspect of the invention relates to compounds of the formula V



20 In which R is an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms or arylalkyl,
and salts thereof.

Alkyl and arylalkyl have one of the meanings indicated above.

25 Preferred compounds of the formula V are
methyl 3-cyano-1H-indole-7-carboxylate,
ethyl 3-cyano-1H-indole-7-carboxylate,
tert-butyl 3-cyano-1H-indole-7-carboxylate and
30 benzyl 3-cyano-1H-indole-7-carboxylate, and salts thereof.

The process according to the invention is particularly preferably carried out using ethyl 3-cyano-1H-indole-7-carboxylate.

A salt of the compounds of the formula V can be prepared by the methods described above for compounds of the formula I.

5

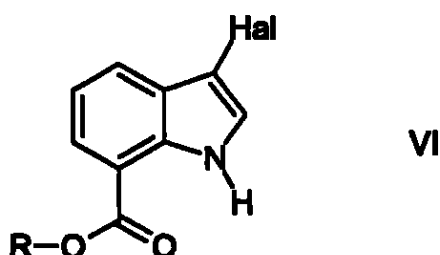
The compounds of the formula V are valuable intermediates in the synthesis of (3-cyano-1H-indol-7-yl)[4-(4-fluorophenethyl)piperazin-1-yl]methanone and salts thereof, as described above.

10

The invention likewise relates to the compound 3-cyano-1H-indole-7-carboxylic acid and salts thereof.

A further aspect of the invention relates to compounds of the formula VI

15



20

in which R is an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms or arylalkyl, and

Hal is Cl, Br or I

and salts thereof.

Alkyl and arylalkyl have one of the meanings indicated above.

25

Preferred compounds of the formula VI are
methyl 3-bromo-1H-indole-7-carboxylate,
ethyl 3-bromo-1H-indole-7-carboxylate,
tert-butyl 3-bromo-1H-indole-7-carboxylate and
benzyl 3-bromo-1H-indole-7-carboxylate,
30 methyl 3-iodo-1H-indole-7-carboxylate,
ethyl 3-iodo-1H-indole-7-carboxylate,

30

tert-butyl 3-iodo-1H-indole-7-carboxylate and
benzyl 3-iodo-1H-indole-7-carboxylate, and salts thereof.

5 The process according to the invention is particularly preferably carried out using ethyl 3-bromo-1H-indole-7-carboxylate or ethyl 3-iodo-1H-indole-7-carboxylate.

A salt of the compounds of the formula VI can be prepared by the methods described above for compounds of the formula I.

10 The compounds of the formula VI are valuable intermediates in the synthesis of (3-cyano-1H-indol-7-yl)[4-(4-fluorophenethyl)piperazin-1-yl]methanone and salts thereof, as described above.

15 Even without further details, it is assumed that a person skilled in the art will be able to utilise the above description in the broadest scope. The preferred embodiments should therefore merely be regarded as descriptive disclosure which is absolutely not to be regarded as limiting in any way.

20 All temperature data above and below are given in °C. In the following examples, "conventional work-up" means that water is added if necessary, the mixture is adjusted, if necessary, to a pH of between 2 and 10, depending on the constitution of the end product, the mixture is extracted with ethyl acetate or dichloromethane, the phases are separated, the organic phase is dried over sodium sulfate and evaporated, and the
25 product is purified by chromatography on silica gel and/or by crystallisation.

Example 1:

1.1. Methyl 3-formylindole-7-carboxylate

30 2.9 ml of phosphorus oxychloride are added slowly to 7 ml of N,N-dimethylformamide in a nitrogen atmosphere (formylation solution). 5 g (0.029 mol)

of methyl indole-7-carboxylate are dissolved in 7 ml of DMF and added slowly to the formylation solution, during which the temperature does not rise above 30 degrees. The mixture is then warmed at 100° for one hour. After cooling, the mixture is poured into water and neutralised using sodium hydroxide solution, and the deposited crystals are filtered off with suction. m.p. 154°. Yield 5.3 g (89.9% of theory).

1.2. Methyl 3-(hydroxyiminomethyl)indole-7-carboxylate

5 g of methyl 3-formylindole-7-carboxylate (0.024 mol) are added to a solution of 0.03 mol of hydroxylammonium hydrochloride in dimethylformamide. The reaction mixture is heated at 125° for one hour and subjected to conventional work-up, giving 5.1 g of methyl 3-(hydroxyiminomethyl)indole-7-carboxylate.

1.3. Methyl 3-cyanoindole-7-carboxylate

5 g of methyl 3-(hydroxyiminomethyl)indole-7-carboxylate are suspended in 20 ml of toluene, 1 ml of sulfonyl chloride is added, and the mixture is refluxed for one hour. Evaporation and extraction with ethyl acetate give 4.5 g of methyl cyanoindole-7-carboxylate, m.p. 212°.

1.4. 3-Cyanoindole-7-carboxylic acid

4.5 g (0.022 mol) of methyl cyanoindole-7-carboxylate are suspended in 100 ml of methanol, and a solution of 30 ml of sodium hydroxide solution (w = 32%) in 30 ml of water is added at room temperature. Stirring overnight gives a virtually clear solution, which is filtered and evaporated. Water is added to the residue until a clear solution is formed, and the mixture is adjusted to pH = 2 using concentrated hydrochloric acid with ice-cooling. The white crystals are filtered off with suction and dried for 2 hours under

reduced pressure, giving 4 g of 3-cyanoindole-7-carboxylic acid (97.7% of theory); m.p. 317.5 – 318.5°.

5 **1.5. 7-{4-[2-(4-Fluorophenyl)ethyl]piperazine-1-carbonyl}-1H-Indole-3-carbonitrile**

5 g (0.027 mol) of 3-cyanoindole-7-carboxylic acid are dissolved in 40 ml of hot N-methylpyrrolidone, the solution is cooled to 40°, and 7.6 g (0.027 mol) of N,N-carbonyldimidazole are added. The mixture is stirred at room temperature for a further one hour. A suspension of 1-(2-(4-fluorophenyl)ethyl)piperazine dihydrochloride in 40 ml of N-methylpyrrolidone is subsequently poured in. After 5 minutes, a clear solution is formed and just afterwards white crystals deposit. The mixture is stirred overnight at room temperature. The crystals are filtered off with suction, washed and dried, giving 5 g of 7-{4-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]piperazin-1-carbonyl}-1H-indole-3-carbonitrile as the free base having a melting point (m.p.) of 192.0 – 193.5°.

20 The chemical names 7-{4-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]piperazine-1-carbonyl}-1H-Indole-3-carbonitrile and (3-cyano-1H-indol-7-yl)[4-(4-fluorophenethyl)piperazin-1-yl]methanone are synonymous.

25 **1.6. 7-{4-[2-(4-Fluorophenyl)ethyl]piperazin-1-carbonyl}-1H-Indole-3-carbonitrile, hydrochloride**

2.1g of the free base obtained in accordance with 1.5 are heated in 50 ml of acetone, and water is added until a clear solution is formed. A mixture of 0.6 ml of hydrochloric acid (w = 37%) and 1.2 ml of acetone is then stirred in. The mixture is subsequently evaporated to half the volume in a rotary evaporator. The precipitated hydrochloride is filtered off with suction, washed with acetone and diethyl ether and dried, giving 1.6 g of 7-{4-[2-(4-

fluorophenyl)ethyl]piperazin-1-carbonyl]-1H-indole-3-carbonitrile, hydrochloride (69% of theory), decomposition range 314 – 319°.

Example 2:

5 2.1. Methyl 3-cyanoindole-7-carboxylate

9.1 g of phosphoryl chloride are added to 30 ml of dimethylformamide with ice cooling at a reaction temperature of 20-30°. A solution of 8 g of methyl indole-7-carboxylate in dimethylformamide is added dropwise, during which
10 the temperature rises to 40°. After one hour at 125°, the solution is added dropwise while still hot to a solution of 6.3 g of hydroxylammonium chloride in 40 ml of dimethylformamide, and the mixture is stirred at 120°C for a further 15 minutes. The mixture is poured into water, extracted with ethyl acetate, filtered through neutral aluminium oxide and evaporated, giving 4.5 g
15 of methyl 3-cyanoindole-7-carboxylate having a melting range of 212 – 213.5° (48.9% of theory).

The further reaction is carried out analogously to Example 1.4. to 1.6.

20 Example 3:

3.1. Ethyl 3-bromoindole-7-carboxylate

12 g of pyridine hydrobromide perbromide are added to a solution of 5 g of ethyl indole-7-carboxylate in 50 g of pyridine. The reaction mixture is
25 warmed to 30-50° and stirred until the conversion is complete (from about 3 to 10 hours).

Conventional work-up gives ethyl 3-bromoindole-7-carboxylate.

3.2. 3-Cyanoindole-7-carboxylic acid

30

7 g of ethyl 3-bromoindole-7-carboxylate are dissolved in 70 g of NMP, and 4 g of CuCN are added. The mixture is heated to 100-140°C with stirring. After 3 hours, the mixture is subjected to conventional work-up, giving 3-cyanoindole-7-carboxylic acid.

5

The further reaction of the 3-cyanoindole-7-carboxylic acid is carried out analogously to Example 1.5. to 1.6.

10

15

20

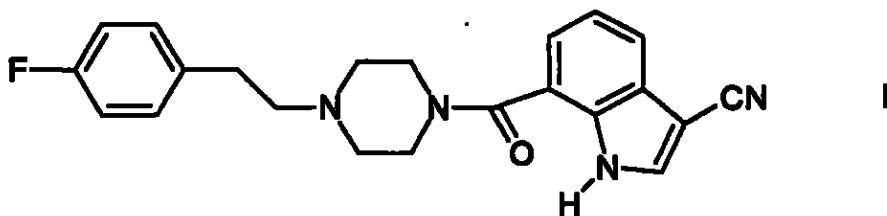
25

30

Patent Claims

1. Process for the preparation of (3-cyano-1H-indol-7-yl)[4-(4-fluorophen-ethyl)piperazin-1-yl]methanone of the formula I

5

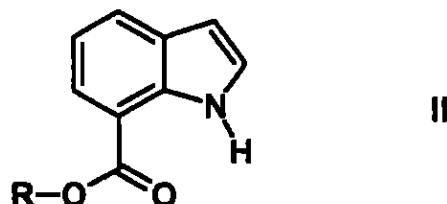


10

and salts thereof, characterised in that

- (1) an indole ester of the formula II

15



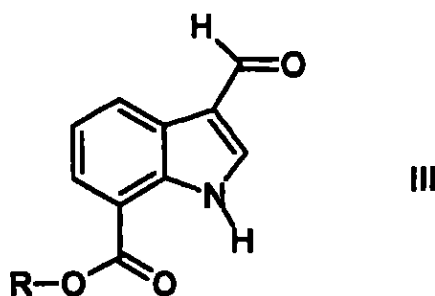
in which

R is an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms or arylalkyl, is formylated,

20

- (2) the formyl ester of the formula III

25

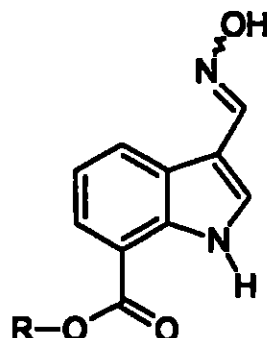


In which R is as defined above,

30

formed from (1) is reacted with hydroxylamine to give an oxime derivative of the formula IV

5



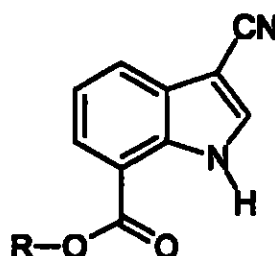
IV

in which R is as defined above,

10

(3) the oxime of the formula IV is converted into a cyanoindole ester of the formula V

15



V

in which R has one of the meanings indicated above,

20

(4) the ester of the formula V is saponified to give 3-cyano-1H-indole-7-carboxylic acid,

25

(5) the 3-cyano-1H-Indole-7-carboxylic acid is reacted with 1-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]piperazine or salts thereof to give the compound of the formula I, and

30

(6) the resultant base of the formula I is converted into one of its salts by treatment with an acid.

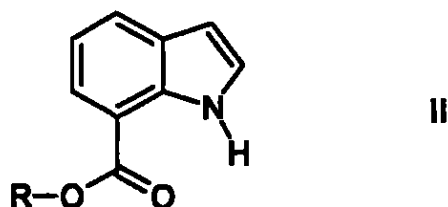
2. Process according to Claim 1, characterised in that steps (1) to (3) are carried out as a one-pot synthesis.

3. Process according to Claim 1, characterised in that in step (4), the ester of the formula V is converted into the compound of the formula I by aminolysis using 1-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]piperazine or one of the salts.

5

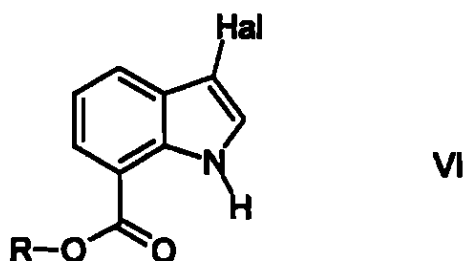
4. Process according to Claim 1, characterised in that 3-cyano-1H-indole-7-carboxylic acid is prepared by halogenation of an indole ester of the formula II

10



in accordance with Claim 1 to give a compound of the formula VI

15



20

In which R is an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms or aryl-alkyl, and
Hal is Cl, Br or I,
followed by cyanation.

25

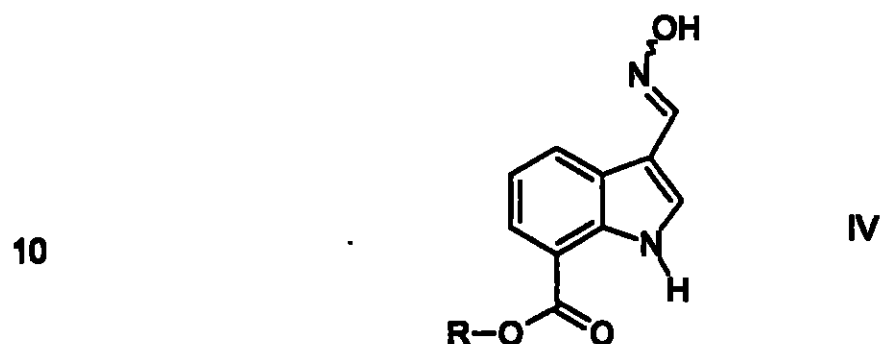
5. Process according to one or more of Claims 1 to 4, characterised in that R is ethyl.

30

6. Process according to one or more of Claims 1 to 5, characterised in that 1-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]piperazine is employed as the dihydrochloride.

7. Process according to one or more of Claims 1 to 6, characterised in that the base (3-cyano-1H-indol-7-yl)[4-(4-fluorophenethyl)piperazin-1-yl]methanone is converted into its hydrochloride.

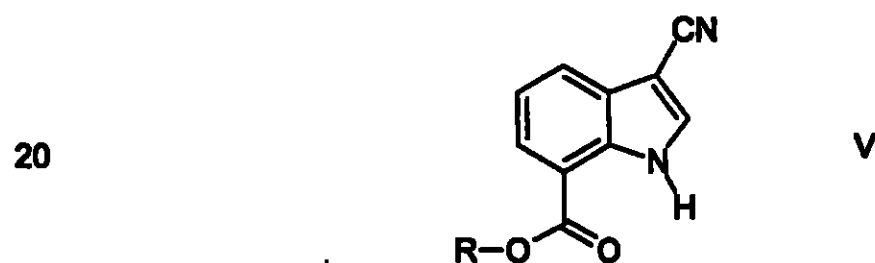
- 5 8. Oxime derivatives of the formula IV



In which

- 15 R is an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms or arylalkyl, and salts thereof.

9. Cyanoindole esters of the formula V

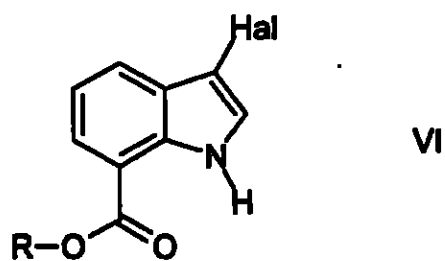


In which

- 25 R is an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms or arylalkyl, and salts thereof.

10. 3-Cyano-1H-indole-7-carboxylic acid and salts thereof.

- 30 11. Compounds of the formula VI



5

in which

R is an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms or arylalkyl, and
Hal is Cl, Br or I,
and salts thereof.

10

15

20

25

30

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 101A022-scgs	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP 01/ 15240	International filing date (day/month/year) 21/12/2001	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 23/01/2001
Applicant MERCK PATENT GMBH		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

PROCESS FOR THE PREPARATION OF (3-CYANO-1H-INDOL-7-YL) (4-(4-FLUOROPHENETHYL) PIPERAZIN-1-YL)-METHANONE AND SALTS THEREOF

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D211/78 C07D211/72

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	T. OWA ET AL.: "Discovery of Novel Antitumor Sulfonamides Targeting G1 Phase of the Cell Cycle" J. MED. CHEM., vol. 42, no. 19, 1999, pages 3789-3799, XP002193774 * Scheme 2 *	1-11
A	S. SWAMINATHAN ET AL.: "N-Mannich Bases of 3-Substituted Indoles and Alkylation with Some N-Indolylmethyltrimethylammonium Iodides" J. ORG. CHEM., vol. 23, 1958, pages 707-711, XP001063047 page 709 — -/-	1-11

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 March 2002

Date of mailing of the international search report

09/04/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herz, C

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	F. SANTANGELO ET AL.: "A convenient synthesis of 9-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-1H-azepino[5,4,3-cd]indole from 7-methoxyindole" SYNTH. COMMUN., vol. 23, no. 19, 1993, pages 2717-2726, XP001063048 * Scheme 1 *	1-11
A	D. SOWMITHRAN, K. J. RAJENDRA PRASAD: "Heterocycles: Part 5 - Synthesis of Carbazolyl-1-oxypropanolamine" INDIAN J. CHEM. SECT. B, vol. 26, no. 1-12, 1987, pages 277-278, XP001057373 page 278	1-11

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only	
International Application No.	PCT/EP 0 1 / 1 5 2 4 0
International Filing Date	21 DEC 2001 (21 12 2001)
EUROPEAN PATENT OFFICE PCT INTERNATIONAL APPLICATION Name of receiving Office and "PCT International Application"	
Applicant's or agent's file reference (if desired) (12 characters maximum) 101A022-scgs	

Box No. I TITLE OF INVENTION Process for the preparation of (3-cyano-1H-indol-7-yl)[4-(4-fluorophenethyl)piperazin-1-yl]-methanone and salts thereof	
Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.) Merck Patent GmbH Frankfurter Straße 250 64293 Darmstadt DE	Telephone No. 06151/72-81 02 Facsimile No. 06151/727191 Teleprinter No. ./. Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: DE	State (that is, country) of residence: DE
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☒ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.) CRASSIER, Hélène Sandstrasse 30 64331 Welterstadt DE	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (if this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: FR	State (that is, country) of residence: DE
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.	
Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☐ agent ☒ common representative	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Merck Patent GmbH Frankfurter Straße 250 64293 Darmstadt DE	Telephone No. 06151/72-81 02 Facsimile No. 06151/727191 Teleprinter No. Agent's registration No. with the Office ./.
☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.	

Sheet No. ...2...

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) ECKERT, Uwe Heidelberger Strasse 51A 64285 Darmstadt DE	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: DE	State (that is, country) of residence: DE
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) BÖTTCHER, Henning Stiftstrasse 12 64287 Darmstadt DE	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: DE	State (that is, country) of residence: DE
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) BATHE, Andreas Merckstrasse 17 64283 Darmstadt DE	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: DE	State (that is, country) of residence: DE
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) EMMERT, Steffen Mittelstrasse 41 64331 Welterstadt DE	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: DE	State (that is, country) of residence: DE
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Sheet No. ...3...

Box No. V DESIGNATION OF STATES*Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.*

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

- ☒ **AP** ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT
- ☒ **EA** Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ **EP** European Patent: AT Austria, BE Belgium, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, DE Germany, DK Denmark, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☒ **OA** OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (*if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line*)

National Patent (*if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line*):

- | | | |
|---|--|--|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☒ GH Ghana | ☒ MX Mexico |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ GM Gambia | ☒ MZ Mozambique |
| ☒ AL Albania | ☒ HR Croatia | ☒ NO Norway |
| ☒ AM Armenia | ☒ HU Hungary | ☒ NZ New Zealand |
| ☒ AT Austria | ☒ ID Indonesia | ☒ PL Poland |
| ☒ AU Australia | ☒ IL Israel | ☒ PT Portugal |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ IN India | ☒ RO Romania |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ IS Iceland | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BB Barbados | ☒ JP Japan | |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KE Kenya | ☒ SD Sudan |
| ☒ BR Brazil | ☒ KG Kyrgyzstan | ☒ SE Sweden |
| ☒ BY Belarus | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SG Singapore |
| ☒ BZ Belize | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SI Slovenia |
| ☒ CA Canada | ☒ KZ Kazakhstan | ☒ SK Slovakia |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ LC Saint Lucia | ☒ SL Sierra Leone |
| ☒ CN China | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CO Colombia | ☒ LR Liberia | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LS Lesotho | ☒ TR Turkey |
| ☒ CU Cuba | ☒ LT Lithuania | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ LU Luxembourg | ☒ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ DE Germany | ☒ LV Latvia | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DK Denmark | ☒ MA Morocco | ☒ UG Uganda |
| ☒ DM Dominica | ☒ MD Republic of Moldova | ☒ US United States of America |
| ☒ DZ Algeria | | |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MG Madagascar | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ EE Estonia | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ ES Spain | ☒ MN Mongolia | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ FI Finland | ☒ MW Malawi | ☒ ZA South Africa |
| ☒ GB United Kingdom | | ☒ ZW Zimbabwe |
| ☒ GD Grenada | | |
| ☒ GE Georgia | | |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- ☒ PH Philippines
- ☐ ☐ ☐

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (*Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.*)

Supplemental Box *If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.*

1. *If, in any of the Boxes, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No. ..." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:*

- (i) *If more than two persons are involved as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;*
- (ii) *If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be); indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;*
- (iii) *If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be); indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;*
- (iv) *If, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;*
- (v) *If, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;*
- (vi) *If, in Box No. VI, there are more than three earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI;*
- (vii) *If, in Box No. VI, the earlier application is an ARIPO application: in such case, write "Continuation of Box No. VI", specify the number of the item corresponding to that earlier application and indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed.*

2. *If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.*

3. *If the applicant claims, in respect of any designated Office, the benefits of provisions of the national law concerning non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty: in such case, write "Statement concerning non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty" and furnish that statement below.*

Box No. IX: Signature of Applicant or Agent

Helene CRASSLER
Helene Crassler

Uwe Eckert
Uwe Eckert

Henning Böttcher
Henning Böttcher

Andreas Bathe
Andreas Bathe

Steffen Emmert
Steffen Emmert

Sheet No. ...5...

Box No. VI PRIORITY CLAIM				
The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:				
Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 23 January 2001 (23.01.2001)	101 02 944.8	DE		
item (2)				
item (3)				
item (4)				
item (5)				
☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.				
The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as: ☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Supplemental Box				
* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organisation for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(II)):				
Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY				
Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used): ISA / EPA				
Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority): Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)				
Box No. VIII DECLARATIONS				
The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):				Number of declarations
☐ Box No. VIII (i)	Declaration as to the identity of the inventor			:
☐ Box No. VIII (ii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent			:
☐ Box No. VIII (iii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application			:
☐ Box No. VIII (iv)	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)			:
☐ Box No. VIII (v)	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty			:

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING		
This international application contains: (a) the following number of sheets in paper form: request (including declaration sheets) : 8 description (excluding sequence listing part) : 22 claims : 5 abstract : 1 drawings : _____ Sub-total number of sheets : 34 sequence listing part of description (actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (b) below) : _____ Total number of sheets : _____ (b) sequence listing part of description filed in computer readable form (i) ☐ only (under Section 801(a)(i)) (ii) ☐ in addition to being filed in paper form (under Section 801(a)(ii)) Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which the sequence listing part is contained (additional copies to be indicated under item 9(ii), in right column): _____		This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item): 1. ☒ fee calculation sheet : 1 2. ☐ original separate power of attorney : 3. ☐ original general power of attorney : 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: : 5. ☐ statement explaining lack of signature : 6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): : 7. ☐ translation of international application into (language): : 8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material : 9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other)) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) : (ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter : (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column : 10. ☒ other (specify): Form 1031 :
Figure of the drawings which should accompany the abstract: _____		Language of filing of the international application: English
Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE <i>Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).</i>		
Merck Patent GmbH I.V. I.V.  Dr. Elermann Dr. Schmid-Großmann		

For receiving Office use only		For International Bureau use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application: 21 DEC 2001	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:		
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:			
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):			
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid		
Date of receipt of the record copy by the International Bureau: _____			

AB GADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

Helène Crassier, Uwe Eckert, Henning Böttcher,
Andreas Bathe, Steffen Emmert

domiciliado(s) en MERCK KGaA, Frankfurter Strasse
250, 64293 Darmstadt, Alemania

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de
invención:

Método para obtener (3-ciano-1H-indol-7-il)-4-
(4-fluorfenil)-piperazin-1-il)-
metanone y sus sales

declaro(amos) así mismo que cedo(amos) y transfiero(erimos), sin
limitación, a favor de la sociedad Merck Patent GmbH

constituida y existente de conformidad con las leyes de _____

Alemania
domiciliada en Darmstadt, Alemania

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada
compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de
invención correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

Helène Crassier, Uwe Eckert, Henning Böttcher, Andreas Bathe, Steffen
Emmert

of Merck KGaA, Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, Germany

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

process for the preparation of (3-cyano-
1H-indol-7-yl) (4-(4-fluorophenyl)
piperazin-1-yl)-methanone and
salts thereof.

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of
Merck Patent GmbH

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of
Germany

domiciled in Darmstadt, Germany

all rights inherent to said invention and that the above mentioned
company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding
patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/ Given and signed this _____

Helène CRASSIER

Helène Crassier

Uwe Eckert

Uwe Eckert

Henning Böttcher

Henning Böttcher

Andreas Bathe

Andreas Bathe

Steffen Emmert

Steffen Emmert

AUTENTICACION NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____ de
200__ ante mí, Notario Público de _____
compareció(eron) personalmente _____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s) persona(s)
firmante(s) del documento que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad
legal para otorgarlo.

NOTARIAL AUTHENTICATION (INDIVIDUAL)

On this _____ day of _____ 200__
before me, a Notary Public of _____
personally appeared _____

to me known, and known to me to be the person(s) who executed that
foregoing document, and who has (have) legal capacity to execute it.

Notario Público / Notary Public _____

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. Country:
This public document
- 2. has been signed by
- 3. acting in the capacity of
- 4. bears the seal/stamp of

Certified

- 5. at 6. the
- 7. by
- 8. No.
- 9. Seal/stamp 10. Signature

.....

Nr. 62 der Urkundenrolle für 2003 (A)

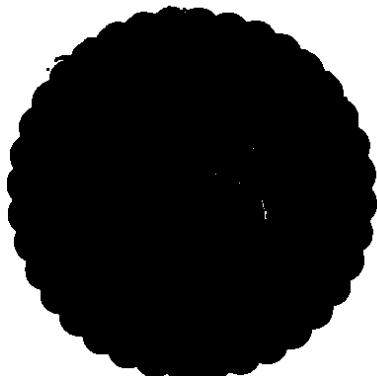
Umstehende, heute eigenhändig vor mir vollzogene Unterschriften von:

1. Frau Helène Craisser, ausgewiesen durch Werksausweis mit Lichtbild,
2. Herrn Uwe Eckert, ausgewiesen durch Bundespersonalausweis,
3. Herrn Henning Böttcher, ausgewiesen durch Bundespersonalausweis,
4. Herrn Andreas Bathe, ausgewiesen durch Bundespersonalausweis,
5. Herrn Steffen Emmert, ausgewiesen durch Bundespersonalausweis,

**sämtliche Geschäftsanschrift: 64293 Darmstadt, Frankfurter Str. 250, beglaube ich
hiermit.**

**Der Notar fragte die Erschienenen nach einer Vorbefassung i.S. von § 3 Abs. 1 Nr. 7
BeurkG. Sie wurde von den Erschienenen verneint.**

Darmstadt, den 05. Mai 2003




(Dr. Albach, Notar)

Kostenberechnung
Geschäftswert: € 3.420,00
Gebühr gem. §§ 32, 141, 45 KostO € 10,00
 (Unterschriftbeglaubigung)
Auslagen gem. §§ 137, 152 KostO € 2,56
16 % MWSt. € 2,01
Gesamt € 14,57


(Dr. Albach, Notar)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Dr. Wulf Albad
3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des Notars
Dr. Wulf Albad in Darmstadt

Bestätigt 6. Mai 2003

5. in Darmstadt
6. am
7. durch den Präsidenten des Landgerichts
8. unter 910 E 2/1 - 979/03
9. Siegel/Stempel

10. Unterschrift



Im Auftrag
Wellerreuther
Vorsitzender Richter

TRADUCCION OFICIAL No. 9595

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

Traducción de los sellos y autenticaciones en alemán que aparecen a continuación de un documento de Cesión, escrito en español e inglés, por medio del cual los señores

Heléne Crassier, Uwe Eckert, Henning Böttcher, Andreas Bathe, Steffen Emmert, domiciliados en Merck KgaA, Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, Alemania,

declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de la invención: "Método para obtener (3-cian-1H-indol-7-il)-4-(4-fluorfenetil)-piperazin-1-il)-metanona y sus sales" y declaran que ceden sin limitación a favor de la sociedad Merck Patent GmbH, constituida y existente de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en Darmstadt, Alemania, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia. Hay

Luz Arriaga de Herber
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No. 599 del 6 de marzo de 1978

cinco firmas ilegibles de los mencionados señores. Dado y firmado en Darmstadt, el 05 de mayo 2003.

Protocolo notarial No. 62 de 2003 (A)

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí de su puño y letra por

- 1- Señora Heléne Craisser, identificada con su carnet empresarial con fotografía
- 2- Señor Uwe Eckert, identificado con su cédula de ciudadanía de la RFA
- 3- Señor Henning Böttcher, identificado con su cédula de ciudadanía de la RFA
- 4- Señor Andreas Bathe, identificado con su cédula de ciudadanía de la RFA
- 5- Señor Steffen Emmert, identificado con su cédula de ciudadanía de la RFA

todos con domicilio comercial en: 64293 Darmstadt, Frankfurter Str. 250.

El notario preguntó a los comparecientes sobre una actuación previa en el sentido del Art. 3 inciso 1 numeral 7 de la Ley

LAURENCE ANNIAGA DE HEREDIA
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No. 1. de 2003

de Legalizaciones, a lo cual respondieron negativamente los comparecientes.

Darmstad, 05 de mayo 2003 Fdo.: firma ilegible
(Hilo y oblea notarial en relieve.) (Dr. Albach, notario)

Costas

Valor del negocio: € 3.420,00

Derechos según Art. 32, 141, 45 KostO	€ 10,00
(legalización de firma)	
Derechos según Art. 137, 152 KostO	€ 2,56
IVA 16%	€ 2,01
Total	€ 14,57

Fdo.: firma ilegible
(Dr. Albach, notario)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

- 2. Ha sido firmado por el Dr. Wulf Albach
- 3. Actuando en calidad de notario,
- 4. Lleva el sello oficial del notario de Darmstadt, Dr. Wulf Albach.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No 5001 de 1998

Certificado

5. en Darmstadt

6. el 6 mayo 2003

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 910 E 2/1 979/03 ✓

9. Sello

10. Firma

Tribunal Regional

Fdo.: firma ilegible

Wellenreuther

Juez Presidente

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 11 de junio 2003

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No 223 Minjusticia

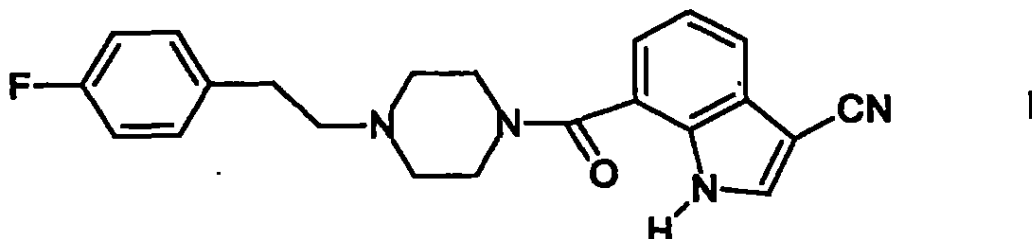
NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ
CÓDIGO DE NOTARÍA: 035730
CÓDIGO DE NOTARÍA: 035730
CÓDIGO DE NOTARÍA: 035730

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ
BOGOTÁ HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S)
[Firma]
CONCLUIE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL(LOS) EN ESTA NOTARÍA
SANTAFÉ DE BOGOTÁ, 12 JUN 2003

PABLO MENDEZ
BOGOTÁ

Método para obtener (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorfenetil)-piperazin-1-il]-metanona y sus sales

El objeto de la invención es un método para obtener (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorfenetil)-piperazin-1-il]-metanona de la fórmula I,



y sus sales y subproductos de la síntesis.

Sorpresivamente el compuesto (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorfenetil)-piperazin-1-il]-metanona y las correspondientes sales apropiadas para uso fisiológico presentan una afinidad selectiva con receptores 5-HT_{2A}. Especialmente son antagonistas selectivos de 5-HT_{2A}.

Los antagonistas de 5-HT_{2A} presentan actividad clínica antipsicótica con mínimos efectos secundarios o sin efectos secundarios y por lo tanto deben considerarse antipsicóticos con escasos efectos secundarios. Además, pueden ser usados en el tratamiento de enfermedades neurológicas que se originan en trastornos de la transmisión serotoninérgica, como depresiones, estados de angustia, afecciones de pánico, conductas compulsivas (obsessive-compulsive disorders), dolor, trastornos del sueño, insomnio, trastornos de la alimentación, como anorexia nerviosa, bulimia, conductas adictivas,

adicciones a determinadas sustancias desencadenantes de adicción como LSD y MDMA, trastornos cardiovasculares como diferentes afecciones anginosas, síndrome de Raynaud, claudicación intermitente, espasmos cardíacos o de vasos periféricos, fibromialgia, arritmia cardíaca, enfermedades trombóticas, pues las sustancias inhiben la agregación plaquetaria. En combinación con neurolépticos clásicos o atípicos es posible reprimir los efectos secundarios inducidos por los neurolépticos. Gracias a la reducción de la presión ocular, las sustancias también pueden usarse en el tratamiento de glaucoma. Los síntomas tóxicos provocados por intoxicaciones con p.ej. ergovalina, pueden ser reprimidos con estas sustancias.

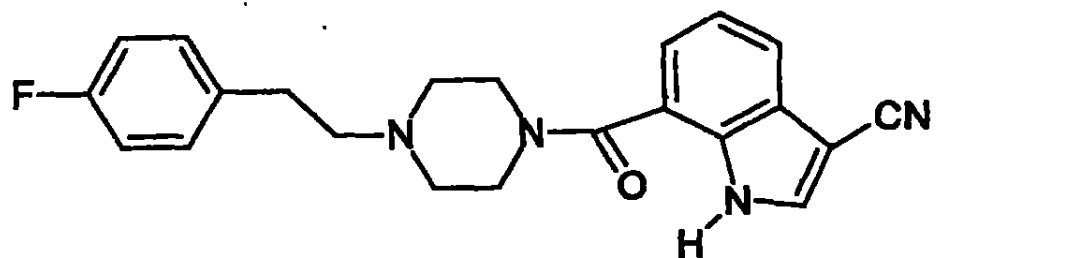
De allí que los compuestos puedan ser usados en medicamentos, tanto en medicina humana como veterinaria. También pueden ser usadas como producto intermedio para la preparación de otras sustancias activas para medicamentos.

Dado que la (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorfenil)-piperazin-1-il]-metanona y sus sales son muy promisorias como medicamentos, su preparación ha despertado gran interés.

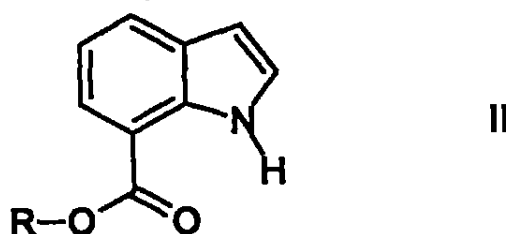
El objeto de la presente invención es, por lo tanto, encontrar una variante nueva y efectiva para la síntesis de antagonistas de receptores 5-HT_{2A}.

El objeto de la invención es, por lo tanto un método

para obtener (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorfenetil)-piperazin-1-il]-metanona de la fórmula I,



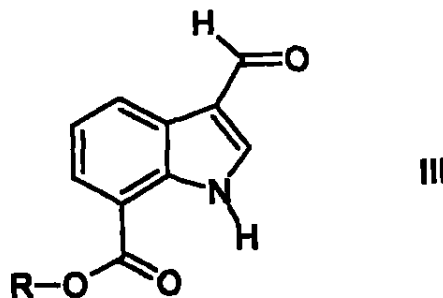
y sus sales, caracterizado porque, (1) un indoléster de la fórmula II



donde

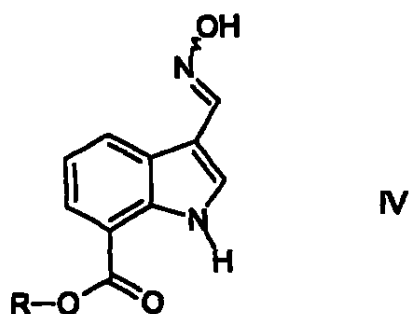
R es un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o arilalquilo se formula,

(2) el formiléster de la fórmula III obtenido de (1)

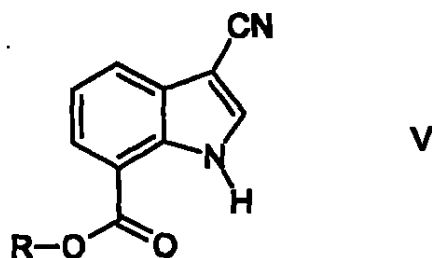


donde

R tiene un significado indicado más arriba y se convierte con hidroxilamina en un derivado de oxima de la fórmula IV



donde R tiene uno de los significados indicados más arriba,
 (3) la oxima de la fórmula IV se convierte en un cianindo-
 léster de la fórmula V



donde R tiene uno de los significados mencionados más arriba,
 ba,

(4) el éster de la fórmula V se saponifica para dar ácido 3-
 ciano-1H-indol-7-carboxílico,

(5) el ácido 3-ciano-1H-indol-7-carboxílico se convierte con
 1-[2-(4-fluor-fenil)-etil]piperazina o sus sales en el com-
 puesto de la fórmula I, y

(6) la base de la fórmula I obtenida se convierte, con un
 ácido, en una de sus sales.

El sustituyente R en las fórmulas II a VI significa un
 grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o un grupo arilal-
 quilo.

El grupo alquilo tiene preferentemente 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono y por lo tanto significa p. ej. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo o ter-butilo, también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, además, trifluormetilo o pentafluoretilo.

Arilalquilo significa también $-(CH_2)_0-Ar$, donde Ar es preferentemente fenilo o naftilo y puede ser 0, 1 o 2. Arilalquilo significa especialmente bencilo, feniletíl o naftilmetilo; muy preferentemente bencilo.

R es preferentemente metilo o etilo, muy preferentemente etilo.

Los indolésteres de la fórmula II se pueden obtener en el comercio o pueden prepararse según procedimientos de síntesis conocidos. La preparación puede llevarse a cabo p.ej., partiendo del ácido 3-metil-2-nitro-benzoico que se encuentra en el comercio, por medio de las siguientes conversiones:

- (1) Esterificación del ácido 3-metil-2-nitro-benzoico,
- (2) Conversión con un acetal de N,N-dimetilformamida para dar un éster de ácido 3-(2-dimetilamino-vinil)-2-nitro-benzoico y
- (3) siguiente reacción catalizada con paladio para cerrar

el anillo y dar un indoléster de la fórmula II.

Entre los indolésteres apropiados de la fórmula II se cuentan especialmente metil 1H-indol-7-carboxilato, etil 1H-indol-7-carboxilato, ter-butil 1H-indol-7-carboxilato o bencil 1H-indol-7-carboxilato.

Se prefiere muy especialmente el etil 1H-indol-7-carboxilato para usar en la síntesis de la invención.

Los acetales de N,N-dimetilformamida son p.ej., N,N-dimetilformamida-bis-[2-(trimetilsilil)-etil]-acetal, N,N-dimetilformamida-dibencilacetal, N,N-dimetilformamida-dibutilacetal, N,N-dimetilformamida-di-ter-butilacetal, N,N-dimetilformamida-dietilacetal, N,N-dimetilformamida-diisopropilacetal, N,N-dimetilformamida-dimetilacetal, N,N-dimetilformamida-dineopentilacetal, N,N-dimetilformamida-dipropilacetal o N,N-dimetilformamida-etilenacetal.

Particularmente preferidos son: N,N-dimetilformamida-dietilacetal o N,N-dimetilformamida-dimetilacetal.

La reacción catalizada con paladio para cerrar el anillo se lleva a cabo en forma análoga al método de Leimgruber-Batcho [Clark R.D. et al, Heterocycles, 1984, 22, 195-221, Batcho D. et al, Organic Synthesis, 1985, 63, 214-225].

Las condiciones de reacción seleccionadas son conocidas en la literatura. Sin embargo, también se pueden aplicar otros métodos para obtener compuestos de la fórmula II que se describen en la literatura y que no se explicarán más de-

talladamente en la presente (Lit.:Houben-Weil, Methoden der Organ. Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart).

La formilación de un compuesto de la fórmula II para dar un formiléster de la fórmula III, donde R tiene uno de los significados mencionados más arriba, se lleva a cabo de manera análoga al método de Vilsmeier-Haack [Jutz C. et al, Iminium Salts in Organic Chemistry Part I, New York, John Wiley & Sons Inc., 1976, S. 234ff, y 237ff]. La reacción se lleva a cabo preferentemente en un solvente aprótico polar y a temperaturas de reacción de entre 0° y 50° y calentamiento a 100° a 130°C. Entre los solvente más preferidos se encuentran dimetilformamida (DMF) y mezclas de DMF con hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno o xilol o con otras amidas como N-metil-pirrolidona (NMP).

La formilación se lleva a cabo con particular preferencia en DMF, en presencia de POCl₃.

Son formilésteres de la fórmula III apropiados especialmente 7-metoxi-carbonil-3-indolcarboxaldehído, 7-etoxi-carbonil-3-indolcarboxaldehído, 7-ter-butoxi-carbonil-3-indolcarboxaldehído o 7-benciloxi-carbonil-3-indolcarboxaldehído. Para usar en la síntesis de la invención se prefiere particularmente 7-etoxi-carbonil-3-indolcarboxaldehído.

La oximación de los compuestos de la fórmula III, se realiza, como se ha descripto más arriba, en condiciones estándar (Lit.: Kurtz P., Houben-Weil, Methoden der Organ.

Chemie, Bd. Vlll, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart).

Se prefiere especialmente realizar la oximación en solventes polares apróticos, como DMF, benceno, tolueno, xilol o NMP, a temperaturas de entre 0° y 50°, especialmente a temperatura ambiente.

La preparación de los cianindolésteres de la fórmula V, se lleva a cabo, como se ha descripto más arriba, por tratamiento con ácidos. Los ácidos apropiados son por ejemplo, ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico o ácidos orgánicos como ácido fórmico, acético, p-toluensulfónico o metansulfónico. Con particular preferencia, la reacción se realiza en solventes apróticos como DMF o NMP en ebullición o mezclas de los mismos con solventes apróticos, a temperaturas de entre 20° y 100°, especialmente a 50°C.

En una forma de realización especial del método de esta invención, los pasos (1) a (3) se llevan a cabo in situ, es decir, en un procedimiento de recipiente único, análogo al de Liebscher J. Et al, Z. Chem. 1983, 23, 214-215, sin que se aislen los productos intermedios. La reacción en recipiente único produce mejores rendimientos en comparación con la síntesis por etapas.

La saponificación del compuesto de la fórmula V para dar ácido 3-ciano-1H-indol-7-carboxílico se realiza en condiciones estándar. (Lit.: Houben-Weil, Methoden der Organ.

57

Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart).

Se prefiere especialmente llevar a cabo la saponificación con KOH en metanol a temperatura ambiente.

Como alternativa a la saponificación química, la separación del éster también se puede realizar de manera enzimática, con esterases. Las esterases apropiadas son, p.ej., esterasa de *Bacillus* sp., esterasa de *Bacillus stearothermophilus*, esterasa de *Candida lipolytica*, esterasa de *Mucor miehei*, esterasa de hígado equino, esterasa de *Saccharomyces cerevisiae*, esterasa de hígado porcino, esterasa de *Thermoanaerobium brockii* o también isoenzima 1-esterasa de hígado porcino. Las esterases también pueden usarse inmovilizadas. Las esterases inmovilizadas que se encuentran en el comercio son, p.ej., esterasa de hígado porcino (PLE) inmovilizada en Eupergit® C o en perlas de oxiran-acrílo,

Las reacciones enzimáticas se realizan preferentemente en sistemas de amortiguación acuosos, donde sin embargo también pueden estar presentes otros solventes, especialmente alcoholes tales como etanol.

La conversión del ácido 3-ciano-1H-indol-7-carboxílico con 1-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-piperazina o una de las sales, especialmente con dihidrocloruro de 1-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-piperazina, se lleva a cabo según los mismos métodos que se describen en la literatura para la acilación de aminas [Houben-Weil, cap.1, Tomo 15/11, páginas 1 a 806

(1974)]. Sin embargo, también es posible convertir los compuestos en presencia de un solvente indiferente. Entre los solventes apropiados mencionaremos p. ej. los hidrocarburos como benceno, tolueno, xilol; cetonas como acetona, butanona; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, N-butanol; éteres como tetrahidrofurano (THF) o dioxano; amidas como dimetilformamida (DMF) o N-metil-pirrolidona; nitritos como acetonitrilo, opcionalmente también mezclas de estos solventes o mezclas con agua.

Puede ser ventajoso el agregado de un fijador de ácidos, p. ej. un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalinotérreo, o de otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o alcalinotérreos, preferentemente, del potasio, calcio o la adición de una base orgánica como trietilamina, dimetilanilina, piridina o quinolina o un exceso de derivados de piperazina. La temperatura de reacción es de entre aproximadamente 0° y 150°, según las condiciones empleadas, normalmente entre 20° y 130°.

En lugar del ácido 3-ciano-1H-indol-7-carboxílico pueden usarse derivados de este ácido, preferentemente el ácido carboxílico preactivado o un respectivo halogenuro de ácido carboxílico, un anhídrido simétrico o mixto o un éster activo del ácido 3-ciano-1H-indol-7-carboxílico. Tales radicales destinados a activar el grupo carboxi en reacciones de acilación se describen en la literatura (p. ej. en las obras

estándar como Houben-Weil, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;).

Convenientemente, los ésteres activados se forman in situ, p. ej. por adición de HOBt o N-hidroxisuccinimida.

El compuesto 1-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-piperazina o sus sales son conocidos y pueden obtenerse con métodos tradicionales, conocidos por el técnico. Por ejemplo en la DE 2855703 se revela una descripción de la preparación.

Una base de la fórmula I puede transformarse con un ácido en la correspondiente sal de adición ácida. Para esta transformación son apropiados los ácidos que proporcionan sales aceptables para uso fisiológico. De esta manera, pueden utilizarse ácidos inorgánicos, p.ej., ácido sulfúrico, ácidos de hidrocarburos halogenados como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos como p.ej., ácido ortofosfórico, ácido nítrico, ácido sulfámico; además, ácidos orgánicos, en especial, ácidos carboxílicos, sulfónicos o sulfúricos mono o polibásicos, alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, p.ej., ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido piválico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 2-fenilpropiónico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metan-

o etansulfónico, ácido etandisulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido naftalen-mono y disulfónico o ácido laurilsulfúrico.

En una forma de realización preferida, la formación de la sal se lleva a cabo en una mezcla de solventes de acetona/agua, en una relación de entre 5:1 y 4:1, por precipitado con ácido clorhídrico (37%). Se forma hidrocloruro de (3-cian-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorfenetil)-piperazin-1-il]-metanona.

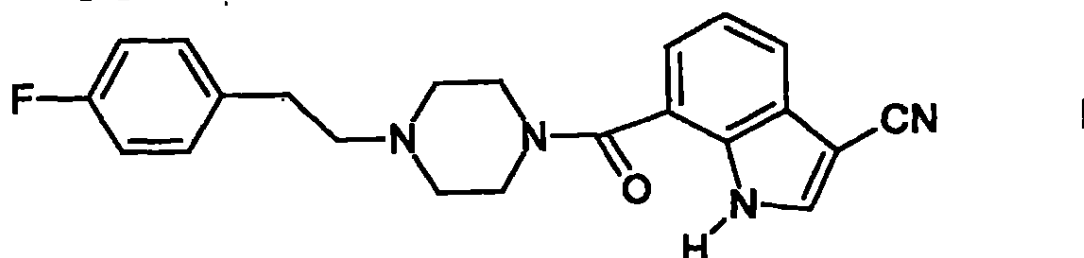
En otra forma de realización del método de la invención, el cianindoléster de la fórmula V puede ser transformado directamente con 1-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-piperazina o una sal correspondiente, sin saponificación previa, en el ácido 3-ciano-1H-indol-7-carboxílico por aminólisis química o bioquímica.

La aminólisis química puede llevarse a cabo, por ejemplo, según el método de Menger F.M. et al, J.Am.Chem.Soc. 1969, 91, 5346-9.

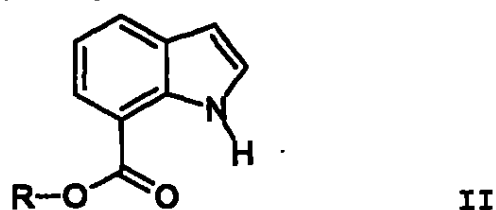
La aminólisis bioquímica puede llevarse a cabo por ejemplo, por conversión de un compuesto de la fórmula V con 1-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-piperazina o una de las sales correspondientes, en presencia de una lipasa o un anticuerpo.

La aminólisis bioquímica puede realizarse por ejemplo, de acuerdo con el método de Gotor V. et al., Bioorg. Med. Chem. 1999, 7, 2189-2197.

Por lo tanto, el objeto de la invención es también un método para obtener (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorfenetil)-piperazin-1-il]-metanona de la fórmula I,



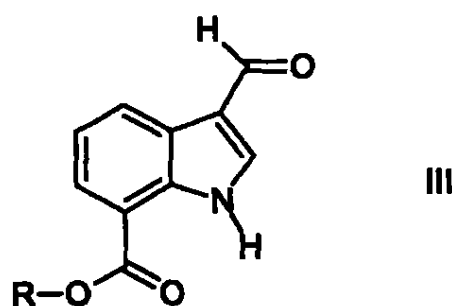
y sus sales, caracterizado porque, se formula (1) un indoléster de la fórmula II



donde

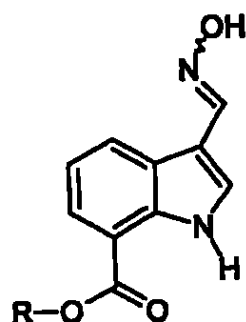
R es un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o arilalquilo,

(2) se transforma el formiléster obtenido en (1) de la fórmula III



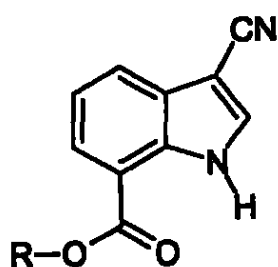
donde R tiene uno de los significados indicados más arriba, con hidroxilamina para dar un derivado de oxima de la fórmula

IV



IV

donde R tiene uno de los significados indicados más arriba,
 (3) se convierte la oxima de la fórmula IV en un cianindo-
 léster de la fórmula V



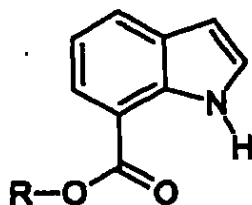
V

donde R tiene uno de los significados mencionados más arriba,
 ba,

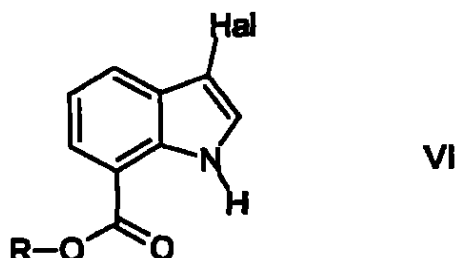
(4) se convierte el éster de la fórmula V por aminólisis con
 1-[2-(4-fluor-fenil)-etil]piperazina o una de las sales en
 el compuesto de la fórmula I, y

(5) se transforma la base obtenida de la fórmula I por tra-
 tamiento con un ácido, en una de sus sales.

En otra forma de realización del método de la inven-
 ción, se puede obtener el ácido 3-ciano-1H-indol-7-carbo-
 xílico por halogenación de un indoléster de la fórmula II



como se ha descripto anteriormente, para dar un compuesto de la fórmula VI



donde R significa un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o arilalquilo y Hal es Cl, Br o I y siguiente cianurado.

El halogenado del compuesto de la fórmula II, como se ha descripto más arriba, se realiza en condiciones estándar (Lit.: Houben-Weil, Methoden der Organ. Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) o análogas a lo descripto en Heterocycles, 1986, 24, 2879-85, ibid. 1989, 29, 1663-7; J.Am. Chem.Soc.1985, 107, 2943-5; J.Org.Chem.1993, 58, 2058-60 o J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1, 1989, 2009-15.

El bromado o iodado en la posición 3 del indol también puede llevarse a cabo en forma análoga a lo descripto en Bocchi et al. Syntesis 1982, 1096-1097.

Para el halogenado son apropiados como solventes p. ej.

hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xilol; hidrocarburos halogenados como diclorometano o cloroformo; cetonas como acetona, butanona; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, N-butanol; éteres como tetrahidrofurano (THF) o dioxano; amidas como dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidona; nitrilos como acetonitrilo, opcionalmente también mezclas de estos solventes entre sí.

Son compuestos de la invención obtenidos por halogenado, por ejemplo: metil 3-cloro-1H-indol-7-carboxilato, metil 3-bromo-1H-indol-7-carboxilato, metil 3-yodo-1H-indol-7-carboxilato, etil 3-cloro-1H-indol-7-carboxilato, etil 3-bromo-1H-indol-7-carboxilato, etil 3-yodo-1H-indol-7-carboxilato, ter-butil 3-cloro-1H-indol-7-carboxilato, ter-butil 3-bromo-1H-indol-7-carboxilato, ter-butil 3-yodo-1H-indol-7-carboxilato, bencil 3-cloro-1H-indol-7-carboxilato, bencil 3-bromo-1H-indol-7-carboxilato o bencil 3-yodo-1H-indol-7-carboxilato.

Según la invención es particularmente apropiado el uso de etil 3-bromo-1H-indol-7-carboxilato o etil 3-yodo-1H-indol-7-carboxilato.

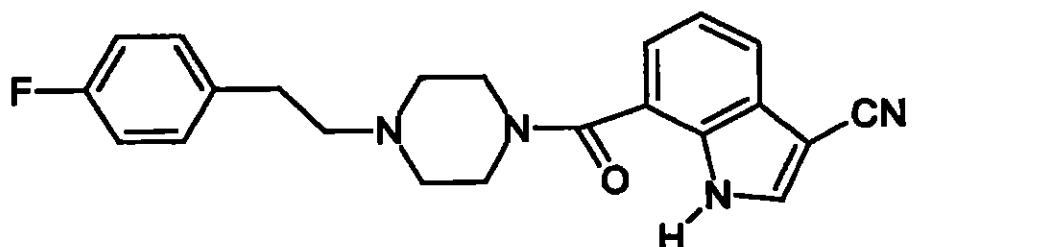
La sustitución del grupo halógeno del compuesto de la fórmula VI por el grupo ciano se realiza con catálisis de níquel de forma análoga al método de Cassar L. et al, Adv.Chem. Ser. 1974, 132, 252-73 o con catálisis de paladio en forma análoga al método de Sakamoto T. et al, J. Chem.

Soc., Perkin Trans. 1 1999, 16, 323-2326 o Chatani N. et al, J. Org. Chem. 1986, 51, 4714-16.

El grupo ciano se introduce preferentemente con catálisis con paladio.

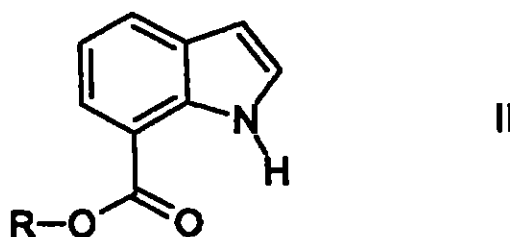
Por lo tanto, el objeto de la invención es asimismo un método para obtener

(3-ciano-1H-indol-7-il) - [4-(4-fluorfenetil) - piperazin-1-il] - metanona de la fórmula I,



y sus sales, caracterizado porque,

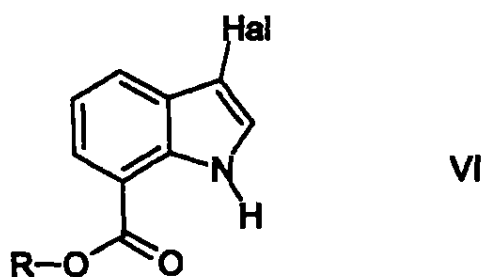
(1) se halogena un indoléster de la fórmula II



donde

R es grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o arilalquilo,

(2) se convierte el grupo halógeno del éster de la fórmula VI obtenido de (1)

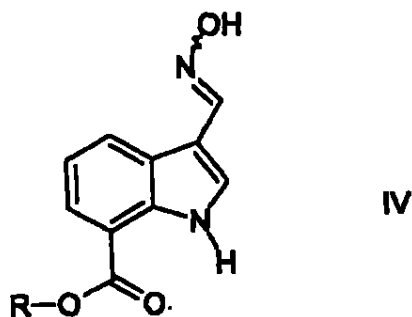


donde R y Hal tienen un significado indicado más arriba, en un grupo ciano, donde al mismo tiempo el éster se saponifica para dar ácido 3-ciano-1H-indol-7-carboxílico,

(3) se convierte el ácido 3-ciano-1H-indol-7-carboxílico con 1-[2-(4-fluor-fenil)-etil]piperazina o sus sales para dar el compuesto de la fórmula I y

(4) se convierte la base obtenida de la fórmula I por tratamiento con un ácido en una de sus sales.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula IV

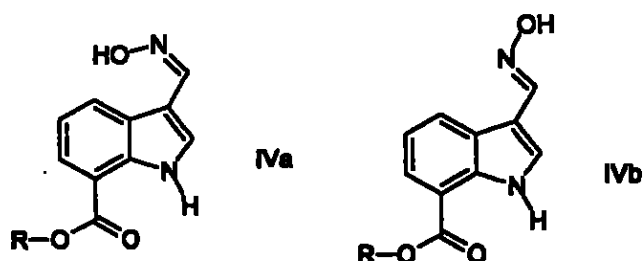


donde R es un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o arilalquilo, y sus sales.

Alquilo y arilalquilo tienen uno de los significados mencionados más arriba.

Los compuestos de la fórmula IV pueden presentarse en

dos formas isómeras: compuestos de la fórmula IVa y de la fórmula IVb. La fórmula general IV comprende tanto los diferentes isómeros de las fórmulas IVa y IVb como las mezclas de los mismos.



donde R tiene uno de los significados mencionados más arriba.

Los compuestos preferidos de la fórmula IV son:

Metil 3-hidroxiimino-1H-indol-7-carboxilato,

Etil 3-hidroxiimino-1H-indol-7-carboxilato,

Ter-butil 3-hidroxiimino-1H-indol-7-carboxilato o

Bencil 3-hidroxiimino-1H-indol-7-carboxilato,

donde se incluye tanto la forma Z como la forma E y las mezclas de las mismas.

Son compuestos particularmente preferidos de la fórmula IV

Etil (Z)-3-hidroxiimino-1H-indol-7-carboxilato,

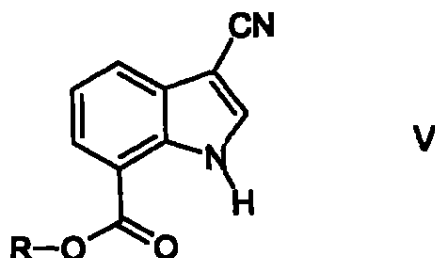
Etil (E)-3-hidroxiimino-1H-indol-7-carboxilato o mezclas E/Z.

Una sal del compuesto de la fórmula IV puede obtenerse según los métodos descriptos más arriba para compuestos de

la fórmula I.

Los compuestos de la fórmula IV son valiosos intermedios en la síntesis de (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorfenetil)-piperazin-1-il]metanona y sus sales, como se ha descrito anteriormente.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula V



donde R es un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o arilalquilo y sus sales, alquilo y arilalquilo tienen uno de los significados mencionados anteriormente.

Son compuestos preferidos de la fórmula V:

Metil 3-ciano-1H-indol-7-carboxilato,

Etil 3-ciano-1H-indol-7-carboxilato,

Ter-butil 3-ciano-1H-indol-7-carboxilato o bencil 3-ciano-1H-indol-7-carboxilato o sus sales.

En el método de la invención se usa preferentemente etil 3-ciano-1H-indol-7-carboxilato.

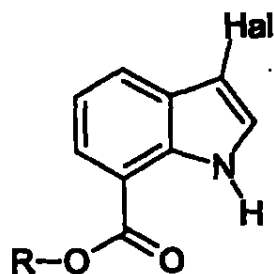
Una sal de los compuestos de la fórmula V puede obtenerse por los métodos descritos más arriba para los compues-

tos de la fórmula 1.

Los compuestos de la fórmula V son valiosas etapas intermedias en la síntesis de (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorfenetil)-piperazin-1-il]metanona y sus sales, como se ha descripto más arriba.

El objeto de la invención es asimismo el ácido 3-ciano-1H-indol-7-carboxílico y sus sales.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula VI



VI

donde R es un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o arilalquilo y

Hal es Cl, Br o I

y sus sales.

Alquilo y arilalquilo tienen uno de los significados mencionados anteriormente.

Son compuestos preferidos de la fórmula VI:

Metil 3-bromo-1H-indol-7-carboxilato,

etil 3-bromo-1H-indol-7-carboxilato,

ter-butil 3-bromo-1H-indol-7-carboxilato o bencil 3-bromo-1H-indol-7-carboxilato, metil 3-yodo-1H-indol-7-carboxilato,

etil 3-yodo-1H-indol-7-carboxilato, ter-butil 3-yodo-1H-indol-7-carboxilato o bencil 3-yodo-1H-indol-7-carboxilato o sus sales.

En el método de la invención se usa preferentemente el etil 3-bromo-1H-indol-7-carboxilato o el etil 3-yodo-1H-indol-7-carboxilato.

Una sal de los compuestos de la fórmula VI puede prepararse según los métodos descriptas más arriba para los compuestos de la fórmula I.

Los compuestos de la fórmula VI son valiosos compuestos intermedio en la síntesis de (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorfenetil)-piperazin-1-il]metanona y sus sales, como se ha descripto más arriba.

Aún sin entrar en detalles se parte de la suposición que la descripción que antecede puede ser muy útil a un técnico en la materia. De allí que los ejemplos de realización deben considerarse revelaciones meramente descriptivas y de ninguna manera limitativas.

Todos los datos de temperatura consignados anteriores y siguientes se indican en °C. En los ejemplos siguientes, la expresión „elaboración habitual“ significa: si fuera necesario se agrega agua, si fuera necesario y según la constitución del producto final, se ajusta a un valor pH de entre 2 y 10, se extrae con acetato de etilo o diclorometano y se separa. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se

concentra y se purifica por cromatografía de gel de sílice y/o por cristalización.

Ejemplo 1:

1.1. Metil 3-formil-indol-7-carboxilato

Se incorporan lentamente 2,9 ml oxicloruro de fósforo a 7 ml N,N-dimetilformamida en atmósfera de nitrógeno (solución de formilación). Se disuelven 5 g (0,029 mol) metil indol-7-carboxilato en 7 ml DMF y se agregan lentamente a la solución de formilación mientras la temperatura no pasa de 30°. A continuación se calienta una hora a 100°. Después de enfriar se vierte sobre agua, se neutraliza con hidróxido sódico y se aspiran los cristales resultantes. P. f. 154°. Se obtuvieron 5,3 g (89,9 % de la teoría).

1.2. Metil 3-(hidroxiimino-metil)-indol-7-carboxilato

5 g metil 3-formil-indol-7-carboxilato (0,024 mol) se agregan a una solución de 0,03 mol hidrocioruro de hidroxi-lamonió en dimetilformamida. La reacción se calienta una hora a 125° y se elabora en forma habitual. Se obtienen 5,1 g metil 3-(hidroxiimino-metil)-indol-7-carboxilato.

1.3. Metil 3-ciano-indol-7-carboxilato

Se suspenden 5 g metil 3-(hidroxiimino-metil)-indol-7-carboxilato en 20 ml tolueno y después de agregar 1 ml cloruro de sulfonilo se hace hervir una hora al reflujo. Después de concentrar y extraer con acetato de etilo se obtienen 4,5 g metil ciano-indol-7-carboxilato, P.f. 212°.

1.4. Ácido 3-ciano-indol-7-carboxílico

Se suspenden 4,5g (0,022 mol) metil ciano-indol-7-carboxilato en 100 ml metanol y se agrega a una solución de 30 ml hidróxido sódico (w=32%) en 30 ml agua a temperatura ambiente. Al agitar durante la noche se forma una solución casi transparente, la que se filtra y se concentra. El residuo se mezcla con agua hasta que se forma una solución transparente y se ajusta un pH 2 con ácido clorhídrico concentrado y enfriando con hielo. Los cristales blancos se aspiran y se secan 2 horas al vacío. Se obtienen 4 g ácido 3-ciano-indol-7-carboxílico(97,7% de la teoría); P.f.317,5-318,5°.

1.5. 7-(4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-piperazin-1-carbonil)-1H-indol-3-carbonitrilo

Se disuelven en caliente 5 g (0,027 mol) ácido 3-ciano-indol-7-carboxílico en 40 ml N-metilpirrolidona, la solución se enfría a 40° y se mezcla con 7,6g(0,027 mol) N,N-carbonildiimidazol. Se sigue agitando una hora a temperatura ambiente. A continuación se agrega una suspensión de dihidrocloruro de 1-(2-(4-(fluorfenil)-etil)-piperazina en 40 ml N-metilpirrolidona. Al cabo de 5 minutos se forma una solución transparente y poco después se forman cristales blancos. Se agita durante la noche a temperatura ambiente. Los cristales se aspiran, se lavan y se secan. Se obtienen 5g 7-{4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-piperazin-1-carbonil}-1H-indol-3-carbonitrilo en forma de base libre con un punto de fusión de 192,0

- 193,5°.

Las denominaciones químicas de 7-{4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-piperazin-1-carbonil}-1H-indol-3-carbonitrilo y (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4fluorfenetil)-piperazin-1-il]-metanona son sinónimas.

1.6. Hidrocloruro de 7-(4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-piperazin-1-carbonil)-1H-indol-3-carbonitrilo

Se calientan 2,1 g de la base libre obtenida en 1.5 en 50 ml acetona y se le agrega agua hasta obtener una solución transparente. Luego se agrega una mezcla de 0,6 ml ácido clorhídrico (w=37%) y 1,2 ml acetona mientras se agita. A continuación se concentra en el evaporador rotativo hasta tener la mitad del volumen. El hidrocloruro resultante se aspira, se lava con acetona y dietiléter y se seca. Se obtiene 1,6 g hidrocloruro de 7-{4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-piperazin-1-carbonil}-1H-indol-3-carbonitrilo, (69 % de la teoría), descomposición 314 - 319°.

Ejemplo 2:

2.1. Metil 3-ciano-indol-7-carboxilato

Se agregan 9,1 g cloruro de fosforilo a 30 ml dimetilformamida mientras la reacción se enfría con hielo a 20 -30° de temperatura. Se agrega por gotas una solución de 8 g metil indol-7-carboxilato en dimetilformamida, con lo cual la temperatura aumenta a 40°. Después de una hora a 125° se vierte la solución aún caliente en una solución de 6,3 g

cloruro de hidroxilamonio en 40 ml dimetilformamida y se sigue agitando 15 minutos a 120°C. Después de verter sobre agua, se extrae con acetato de etilo, se filtra sobre óxido de aluminio neutro y se concentra. Se obtienen 4,5 g de metil 3-ciano-indol-7-carboxilato con punto de fusión de 212 - 213,5° (48,9% de la teoría).

El resto de la conversión se lleva a cabo en forma análoga a lo descrito en los ejemplos 1.4. a 1.6.

Ejemplo 3:

3.1. Etil 3-bromo-indol-7-carboxilato

Se agregan 12g perbromuro de hidrobromuro de piridina a una solución de 5g etil indol-7-carboxilato en 50 g piridina. La mezcla de reacción se calienta a 30-50° y se agita hasta completar la conversión (aprox. 3 a 10 h). Después de la elaboración habitual se obtiene etil 3-bromo-indol-7-carboxilato.

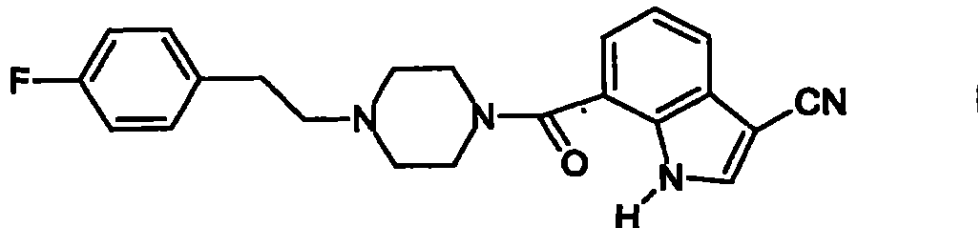
3.2. Ácido 3-ciano-indol-7-carboxílico

Se disuelven 7 g etil 3-bromo-indol-7-carboxilato en 70 g NMP y se mezcla con 4 g CuCN. Mientras se agita se calienta a 100-140°C. Después de 3 h se elabora como es habitual. Se obtiene ácido 3-ciano-indol-7-carboxílico.

El resto de la conversión del ácido 3-ciano-indol-7-carboxílico se lleva a cabo de manera análoga a lo descrito en el ejemplo 1.5. a 1.6.

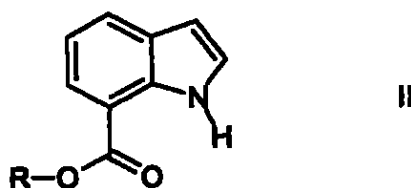
REIVINDICACIONES

1.- Método para obtener (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorfenetil)-piperazin-1-il]-metanona de la fórmula I,



y sus sales, caracterizado porque,

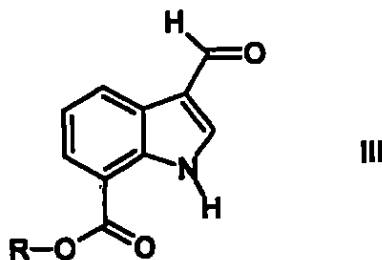
(1) un indoléster de la fórmula II



donde

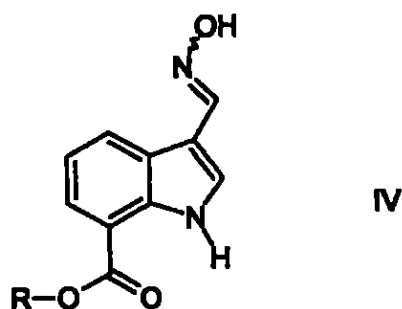
R es un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o arilalquilo se formula,

(2) el formiléster de la fórmula III obtenido de (1)

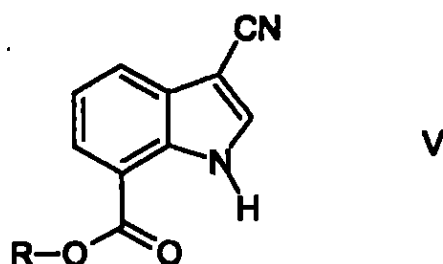


donde

R tiene un significado indicado más arriba y se convierte con hidroxilamina en un derivado de oxima de la fórmula IV



donde R tiene uno de los significados indicados más arriba,
 (3) la oxima de la fórmula IV se convierte en un cianindo-
 léster de la fórmula V



donde R tiene uno de los significados mencionados más arriba,
 ba,

(4) el éster de la fórmula V se saponifica para dar ácido 3-
 ciano-1H-indol-7-carboxílico,

(5) el ácido 3-ciano-1H-indol-7-carboxílico se convierte con
 1-[2-(4-fluor-fenil)-etil]piperazina o sus sales en el com-
 puesto de la fórmula I, y

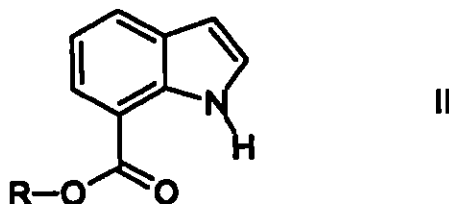
(6) la base de la fórmula I obtenida se convierte, con un
 ácido, en una de sus sales.

2.Método de acuerdo con la reivindicación 1, carac-
 terizado porque los pasos (1) a (3) se llevan a cabo por sín-
 tesis en recipiente único.

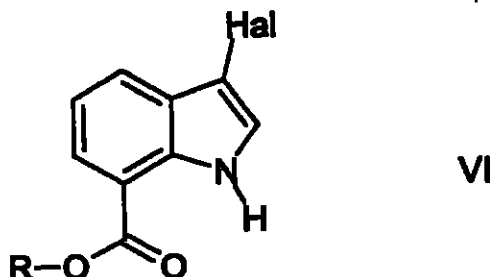
3.Método de acuerdo con la reivindicación 1, carac-

terizado porque en el paso (4), el éster de la fórmula V se convierte por aminólisis con 1-[2-(4-fluor-fenil-etil)]-piperazina o una de sus sales, en el compuesto de la fórmula I.

4. Método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque se obtiene ácido 3-ciano-1H-indol-7-carboxílico por halogenación de un indoléster de la fórmula II



de acuerdo con la reivindicación 1 para dar un compuesto de la fórmula VI



donde R es un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o arilalquilo y

Hal es Cl, Br o I

y siguiente cianurado.

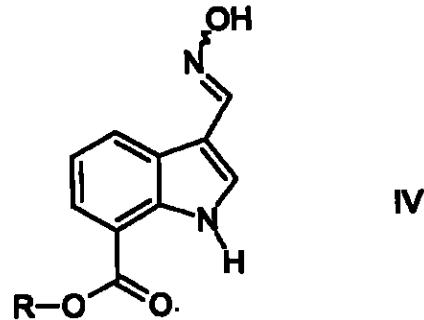
5. Método de una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R es etilo.

6. Método de una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la 1-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-piperazina se usa como dihidrocloruro.

72
70

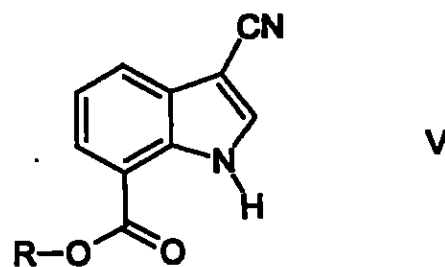
7. Método de una o varias de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la base (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorfenetil)-piperazin-1-il]-metanona se convierte en su hidrocloreuro.

8. Derivados de oxima de la fórmula IV



donde R es un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o arilalquilo y sus sales.

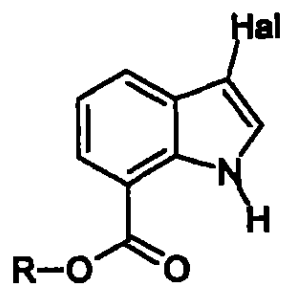
9. Cianindoléster de la fórmula V



donde R es un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o arilalquilo y sus sales.

10. Acido 3-ciano-1H-indol-7-carboxílico y sus sales.

11. Compuestos de la fórmula VI



VI

donde

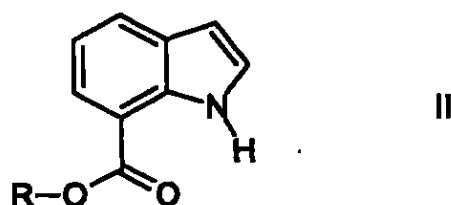
R es un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o arilalquilo y

Hal es Cl, Br o I

y sus sales.

RESUMEN

La presente invención se refiere a un método para obtener (3-ciano-1H-indol-7-il)-[4-(4-fluorfenetil)-piperazin-1-il]-metanona y sus sales, caracterizado porque se convierte un indoléster de la fórmula II



donde R tiene el significado mencionado en la reivindicación 1, en los pasos (1) a (4) de acuerdo con la reivindicación 1, en ácido 3-ciano-1H-indol-7-carboxílico y se convierte este con 1-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-piperazina o sus sales en el producto.

Radicacion : 02057476 00000000
Fecha (MM): 2003-07-08 17:38:57
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Secundaria: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 75

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 45,406
FECHA : JULIO 1 DE 2003

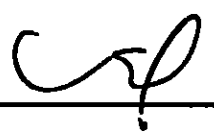
CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	8573195	01/07/2003	34,360,000.00

C O N C E P T O

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 09266-841-003-5

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓ MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()		
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()		
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()		

Firma Responsable:

ANDREA POSSE

Fecha:



Folio ~~76~~

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
EMILIO FERRERO
Apoderado(a)
MERCK PATENT GMBH

REFERENCIA:	Radicación No.	03-057476
	Solicitud Internacional	PCT/EP01/15240
	Fecha inicio fase nacional	23/08/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1228
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

16 OCT. 2003


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202080